

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jayempi 10 mg/ml belsőleges szuszpenzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A szuszpenzió 10 mg azatioprint tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyag

A szuszpenzió 1,5 mg nátrium-benzoátot (E211) tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges szuszpenzió

Sárga színű, viszkózus szuszpenzió

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Jayempi más immunszuppresszív szerekkel kombinációban a szervkilökődés megelőzésére javallott allogén vese-, máj-, szív-, tüdő- vagy hasnyálmirigy-átültetésben részesülő betegeknél. Az azatioprin immunszuppresszív terápiákban javallt a kezelés alapjául szolgáló immunszuppresszív szerek (bázis immunszuppresszió) kiegészítéseként.

A Jayempi-t immunszuppresszív antimetabolitként, önmagában vagy gyakrabban egyéb, az immunválaszra ható gyógyszerekkel (rendszerint kortikoszteroidokkal) és/vagy terápiás eljárásokkal kombinálva alkalmazzák.

A Jayempi olyan betegek számára javallott, akik nem tolerálják a glükokortikoidokat, vagy ha a terápiás válasz a nagy dózisú glükokortikoidokkal végzett kezelés ellenére sem megfelelő, az alábbi betegségek esetében:

- súlyos aktív rheumatoid arthritis (krónikus polyarthritis), amely kevésbé toxikus szerekkel (DMARD-okkal, a betegség lefolyását módosító antireumatikus gyógyszerekkel) nem kontrollálható
- autoimmun hepatitis
- szisztémás lupus erythematosus
- dermatomyositis
- polyarteritis nodosa
- pemphigus vulgaris és bullosus pemphigoid
- Behçet-kór
- meleg típusú IgG antitestek által okozott refrakter autoimmun haemolyticus anaemia
- krónikus, refrakter idiopathiás thrombocytopeniás purpura

A Jayempi-t súlyos vagy közepesen súlyos gyulladásos bélbetegség (Crohn-betegség vagy colitis ulcerosa) kezelésére alkalmazzák olyan betegeknél, akik kortikoszteroid-kezelést igényelnének, de azt nem tolerálják, illetve akiknek a betegsége nem reagál az egyéb, elsőként választott szokásos kezelésekre.

A Jayempi relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő felnőtt betegeknél is javallott, ha immunmoduláns kezelés javallott, de a béta-interferon kezelés nem lehetséges, vagy egy korábbi azatioprin-kezeléssel sikerült stabilizálni a betegséget.

A Jayempi a generalizált myasthenia gravis kezelésére is javallott. A betegség súlyosságától függően a Jayempi-t glükokortikoidokkal együtt kell alkalmazni a kezelés elején a lassú hatáskezdet miatt, és a glükokortikoid-dózist több hónapos kezelés után fokozatosan csökkenteni kell.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Jayempi-kezelést az immunszuppresszív gyógyszerek alkalmazása és monitorozása terén jártas orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Transzplantáció

A kiválasztott immunszuppresszív kezeléstől függően a terápia első napján legfeljebb 5 mg/ttkg/nap dózis adható.

A fenntartó dózis 1-4 mg/ttkg/nap, amelyet a klinikai szükséglet és a haematologiai toleranciái alapján kell meghatározni.

Az azatioprin-kezelést a szervkilökődés kockázata miatt korlátlan ideig kell folytatni, még abban az esetben is, ha csak alacsony fenntartó dózis szükséges.

Sclerosis multiplex (csak felnőttek)

A sclerosis multiplex relapszáló formájának kezelésére a szokásos dózis 2–3 mg/ttkg/nap.

A hatás jelentkezéséig 1 évnél hosszabb ideig tartó kezelés is szükséges lehet, és legalább 2 évre lehet szükség a betegség tényleges kontrollálásához.

Myasthenia gravis

A myasthenia gravis kezelésére ajánlott dózis 2–3 mg/ttkg/nap.

A kezelés hatása általában a kezelés megkezdése után 2–6 hónappal észlelhető először. A betegség súlyosságától függően a Jayempi-t a kezelés kezdetén glükokortikoidokkal kombinálva kell alkalmazni a hatás lassú kialakulása miatt. A glükokortikoidok adagja több hónap alatt fokozatosan csökkenthető.

A Jayempi-kezelést legalább 2-3 évig kell folytatni.

Krónikus aktív autoimmun hepatitis

A kezdő dózis általában 1,0–1,5 mg/ttkg/nap, a fenntartó dózis pedig legfeljebb 2 mg/ttkg/nap.

Adagolás más betegségek esetén

A kezdő dózis általában 1–3 mg/ttkg/nap, amelyet a klinikai válasz (mely esetleg csak hetek, hónapok múlva észlelhető), valamint a haematologiai tolerancia alapján kell meghatározni.

A terápiás hatás jelentkezésekor mérlegelni kell a fenntartó dózis csökkentését arra a legalacsonyabb szintre, amely mellett még fennmarad a terápiás válasz. Ha 3–6 hónapon belül a beteg állapota nem javul, megfontolandó a kezelés leállítása.

A szükséges fenntartó dózis 1 mg/ttkg/nap-nál kisebb dózistól 3 mg/ttkg/nap dózsig terjedhet, a kezelt betegségtől és a beteg egyéni reakciójától függően, beleértve a haematologiai toleranciát is.

A gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegeknél azonban megfontolandó a legalább 12 havi kezelés; klinikai válasz 3-4 hónapon át tartó kezelésnél hamarabb nem várható.

Kölcsönhatások xantin-oxidáz-inhibitorokkal

Xantin-oxidáz-inhibitorokkal – úgymint allopurinollal, oxipurinnal és a tiopurinallal – egyidejűleg történő alkalmazás esetén az azatioprin dózisát az eredeti dózis negyedére kell csökkenteni, mert az allopurinol, az oxipurinol és a tiopurinol csökkenti az azatioprin metabolizmusát (lásd 4.5 pont). Az alábbi táblázat a dózis (mg) és térfogat (ml) átváltását mutatja be a kétféle szájfecskendő használata esetén, életkor, testtömeg és előírt dózis szerinti bontásban.

1. táblázat: Dózis (mg) és térfogat (ml) átváltás a kétféle szájfecskendő használata esetén

Életkor (év)	Testtömeg* (kg)	Dózis†									
		1 mg/ttkg		2 mg/ttkg		3 mg/ttkg		4 mg/ttkg		5 mg/ttkg	
		mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml
0	3,3	3,3	0,3	6,6	0,7	9,9	1,0	13,2	1,3	16,5	1,7
1 hónap	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 hónap	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 hónap	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 hónap	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 hónap	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 hónap	7,9	7,9	0,8	15,8	1,6	23,7	2,4	31,6	3,25	39,5	4,00
1,0	9,6	9,6	1,0	19,2	1,9	28,8	2,9	38,4	3,75	48,0	4,75
1,5	10,9	10,9	1,1	21,8	2,2	32,7	3,25	43,6	4,25	54,5	5,50
2,0	12,2	12,2	1,2	24,4	2,4	36,6	3,75	48,8	5,00	61,0	6,00
3,0	14,3	14,3	1,4	28,6	2,9	42,9	4,25	57,2	5,75	71,5	7,25
4,0	16,3	16,3	1,6	32,6	3,25	48,9	5,00	65,2	6,50	81,5	8,25
5,0	18,3	18,3	1,8	36,6	3,75	54,9	5,50	73,2	7,25	91,5	9,25
6,0	20,5	20,5	2,1	41,0	4,00	61,5	6,25	82,0	8,25	102,5	10,25
7,0	22,9	22,9	2,3	45,8	4,50	68,7	7,00	91,6	9,25	114,5	11,50
8,0	25,4	25,4	2,5	50,8	5,00	76,2	7,50	101,6	10,25	127,0	12,75
9,0	28,1	28,1	2,8	56,2	5,50	84,3	8,50	112,4	11,25	140,5	14,00
10,0	31,2	31,2	3,0	62,4	6,25	93,6	9,25	124,8	12,50	156,0	15,50
12,0	38,2	38,2	3,75	76,4	7,75	114,6	11,50	152,8	15,25	191,0	19,00
15,0	55,5	55,5	5,50	111,0	11,00	166,5	16,75	222,0	22,25	277,5	27,75
18,0	67,0	67,0	6,75	134,0	13,50	201,0	20,00	268,0	26,75	335,0	33,50

*50. percentilis fiúknál, a WHO (0–10 éves) és az Egyesült Királyság (11–18 éves) növekedés táblázataiból

†A legfeljebb 30 mg-os dózisokat a 3 ml-es, 0,1 ml (1 mg) skálabeosztású szájfecskendővel kell felszívni. A 30 mg-nál nagyobb dózisokat a 10 ml-es, 0,25 ml (2,5 mg) skálabeosztású szájfecskendővel kell felszívni (szűrített mezők a táblázatban).

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Transzplantáció

Gyermekeknél és serdülőknél az adagolás megegyezik a felnőtteknél előírttal.

Myasthenia gravis

Gyermekeknél és serdülőknél az adagolás megegyezik a felnőtteknél előírttal.

Krónikus aktív autoimmun hepatitis

Gyermekeknél és serdülőknél az adagolás megegyezik a felnőtteknél előírttal.

Adagolás más betegségekben

Gyermekeknél és serdülőknél az adagolás megegyezik a felnőtteknél előírttal.

Juvenilis idiopathiás arthritis

A Jayempi biztonságosságát és hatásosságát 0–16 éves gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Sclerosis multiplex

Gyermekek és serdülők esetén a Jayempi-nek a sclerosis multiplex javallat kapcsán nincs releváns alkalmazása.

Túlsúlyos gyermekek

A túlsúlyosnak számító gyermekek esetében a dózistartomány felső határához közeli dózissal lehet szükség, ezért a kezelésre adott válasz szoros monitorozása javasolt (lásd 5.2 pont).

Idősek

Javasolt a vese- és a májfunkció monitorozása, és károsodott funkció esetén az dózis csökkentése (lásd 5.2 pont). A normál tartomány alsó határához közeli dózist kell alkalmazni. A vérkép ellenőrzésével kapcsolatban lásd a 4.4 pontot.

Vese- és májkárosodás

Máj- és/vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél a normál tartomány alsó határához közeli dózist kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

TPMT-hiányban szenvedő betegek

A tiopurin-S-metiltranszferáz (TPMT) aktivitásának öröklötten alacsony szintjével vagy az enzim aktivitásának teljes hiányával élő betegek az azatioprin szokásos dózisainak alkalmazásakor súlyos azatioprin-toxicitás kockázatának vannak kitéve, ezért az ilyen betegeknél általában jelentős dóziscsökkentés szükséges. A homozigóta TPMT-hiányban szenvedő betegek optimális kezdő dózisát még nem határozták meg (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A heterozigóta TPMT-hiányban szenvedő betegek legtöbbje jól tolerálja az azatioprin ajánlott dózisait, de néhányuknál szükséges lehet a dózis csökkentése. Rendelkezésre állnak a TPMT-vel kapcsolatos genotipizáló és fenotipizáló vizsgálatok (lásd 4.4 és 5.2 pont).

NUDT15-génvariánssal rendelkező betegek

Az öröklött NUDT15-génmutációval rendelkező betegek esetében magasabb a súlyos azatioprin-toxicitás kockázata (lásd 4.4 pont). Az ilyen betegeknél általában dóziscsökkentésre van szükség, különösen azoknál, akik a NUDT15-génvariáns homozigóta formájával rendelkeznek. Az azatioprin-kezelés megkezdése előtt mérlegelhető a NUDT15-variánsok genotipizálási vizsgálata. Minden esetben szükséges a vérkép szoros monitorozása (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

A Jayempi szájon át alkalmazandó, és a beadás előtt fel kell rázni az újbóli diszpergálás érdekében.

Az előírt adagolásnak megfelelő térfogat (ml) kiméréséhez a csomagolás kétféle szájfecskendőt tartalmaz: egy 3 ml-es és egy 10 ml-es. A szájfecskendők skálabeosztása 0,1 ml-es (1 mg-os), illetve 0,25 ml-es (2,5 mg-os).

A kezelőorvosnak tájékoztatnia kell a beteget vagy gondozóját, hogy melyik fecskendőt kell használni a gyógyszer megfelelő mennyiségének beadásához.

Nyelészavarban nem szenvedő felnőtteknél megfelelőbb és kényelmesebb lehet szilárd, szájon át alkalmazandó készítmények alkalmazása.

A Jayempi-t legalább 1 órával étkezés vagy tejfogyasztás előtt, vagy pedig 2 órával utána kell bevenni.

Minden dózis bevétele után vizet kell inni, hogy a dózis teljes mennyisége a gyomorba jusson.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, az azatioprinnel, a 6-merkaptopurinnal (az azatioprin metabolitjával) vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Bármely élő kórokozót tartalmazó vakcina, különösen a BCG vakcina, valamint a fekete himlő és a sárgaláz elleni vakcinák (lásd 4.5 pont).
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Monitorozás

Már fennálló súlyos fertőzések, súlyos máj- vagy csontvelőbetegségek, illetve hasnyálmirigy-gyulladás esetében a Jayempi-kezelést csak az előnyök és kockázatok gondos mérlegelése után, az alább ismertetett óvintézkedések betartásával szabad megkezdeni.

Különös figyelmet kell fordítani a vérkép monitorozására. Szükség esetén a fenntartó dózist a klinikai válasz fenntartásához elegendő legalacsonyabb dózissra kell csökkenteni.

Az azatioprint csak akkor szabad felírni, ha a kezelés teljes időtartama alatt biztosítható a beteg megfelelő monitorozása a hematológiai és a májra vonatkozó hatások tekintetében.

A kezelés első 8 hetében a teljes vérképet – beleértve a thrombocytaszámot is – legalább hetente egyszer ellenőrizni kell. Ennél gyakrabban kell ellenőrizni a vérképet:

- nagy dózis alkalmazásakor;
- időseknél;
- vesekárosodás esetén. Ha hematológiai toxicitás lép fel, a dózist csökkenteni kell (lásd még 4.2 és 5.2 pont).
- májkárosodás esetén. Ebben az esetben a májfunkciót rendszeresen ellenőrizni kell, és ha hepatológiai vagy hematológiai toxicitás lép fel, az dózist csökkenteni kell (lásd még 4.2 és 5.2 pont).

Különösen a májkárosodásban szenvedő betegek esetében szükséges fokozott megfigyelés az azatioprin alkalmazásakor, mivel több esetben életveszélyes májkárosodást jelentettek (lásd 4.8 pont). Ez különösen fontos a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, és az azatioprint csak az előny/kockázat gondos mérlegelése után szabad alkalmazni.

Az azatioprin hepatotoxikus, ezért a májfunkciót rutinszerűen monitorozni kell a kezelés során. Még gyakoribb monitorozás javasolt olyan betegek esetében, akik már korábban májbetegségben szenvedtek, vagy egyéb, potenciálisan hepatotoxikus kezelésben részesülnek. A nem cirrhotikus portalis hypertensio/portalis-sinusoidalis érbetegség eseteiről számoltak be. A korai klinikai jelek közé tartoznak a májenzimszint-eltérések, az enyhe sárgaság, a thrombocytopenia és a splenomegalia (lásd 4.8 pont). A beteget tájékoztatni kell a májkárosodás tüneteiről, és fel kell hívni a figyelmét, hogy azonnal forduljon kezelőorvosához, ha ezek jelentkeznek.

A vérképvizsgálatok gyakorisága 8 hétnyi kezelés után csökkenthető, innentől kezdve a vérképet havonta vagy esetleg még ritkábban, de legalább negyedévente kell ellenőrizni.

Az első olyan alkalommal, amikor a vérkép kóros változására utaló jelet észlelnek, a kezelést azonnal abba kell hagyni, mert a leukociták és vérlemezkék száma tovább csökkenhet, még a kezelés befejezése után is.

Fel kell hívni az azatioprint kapó betegek figyelmét arra, hogy fertőzésre utaló tünetek, látszólag ok nélkül kialakult véraláfutások vagy vérzések, vagy a myelosuppressio egyéb jeleinek észlelésekor azonnal forduljanak kezelőorvosukhoz.

A myelosuppressio reverzibilis lehet, ha az azatioprin-kezelést haladéktalanul felfüggesztik.

Tiopurin-metiltranszferáz (TPMT)

Genetikai polimorfizmus következtében a betegek kb. 10%-ánál csökkent a tiopurin-metil-transzferáz (TPMT) enzim aktivitása. Különösen a homozigóta mutációval rendelkező egyéneknél korlátozott az azatioprin lebomlása, így az ő esetükben nagyobb a myelotoxikus hatások kockázata.

Ezt a problémát súlyosbíthatja olyan gyógyszereknek az azatioprinnel történő együttes alkalmazása, amelyek gátolják a TPMT-t, mint például az olszalazin, a meszalazin vagy a szulfaszalazin (lásd 4.5 pont). Azt is megfigyelték, hogy összefüggés lehet a csökkent TPMT-aktivitás és a szekunder leukémia és myelodysplasia kialakulása között olyan betegeknél, akik 6-merkaptopurint (az azatioprin aktív metabolitja) kapnak más citosztatikumokkal kombinációban (lásd 4.8 pont).

A kezelés előtt javasolt a TPMT-hiány tesztelése, különösen olyankor, ha magas dózisban kell alkalmazni az azatioprint, vagy ha gyorsan romlik a beteg vérképe.

NUDT15-génvariánssal rendelkező betegek

Az öröklött NUDT15-génmutációval rendelkező betegeknél a szokásos adagolású tiopurin-kezelés esetén magasabb a súlyos azatioprin-toxicitás – mint például a korai leukopenia és alopecia – kockázata. Náluk általában dóziscsökkentésre van szükség, különösen azoknál, akik a NUDT15-variáns homozigóta formájával rendelkeznek (lásd 4.2 pont). A NUDT15 c.415C>T gyakoriság etnikai variabilitása a következő: körülbelül 10% a kelet-ázsiaiak, 4% a hispánok, 0,2% az európaiak és 0% az afrikaiak körében. Minden esetben szükséges a vérkép szoros monitorozása.

Lesch-Nyhan-szindróma

Korlátozott mennyiségű bizonyíték arra mutat, hogy az azatioprin nem hatásos az öröklött hipoxantinguanin-foszforibozil-transzferáz-hiányban (Lesch-Nyhan szindróma) szenvedő betegeknél. Ezért az ilyen betegeknél az azatioprin nem alkalmazható.

Varicella zoster vírus fertőzés

A varicella zoster vírus okozta fertőzések (VZV; varicella, herpes zoster) súlyosbodhatnak immunszuppresszív szerek alkalmazása során (lásd 4.8 pont).

Az immunszuppresszív kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosnak tisztázni kell, volt-e a beteg anamnézisében VZV-fertőzés. A korábbi expozíció meghatározását szerológiai vizsgálat segítheti. Azoknak a betegeknél, akiknek az anamnézisében nincs VZV-expozíció, kerülniük kell az érintkezést bárányhimlős vagy övsömörös személyekkel. VZV-nek kitett betegek esetében fokozott elővigyázatosság szükséges a bárányhimlő vagy övsömör kifejlődésének megelőzése érdekében, ezért esetükben fontolóra kell venni a varicella-zoster immunglobulinnal történő passzív immunizálást. Ha a betegnek VZV-fertőzése van, meg kell tenni a szükséges intézkedéseket, úgymint az azatioprin-kezelés leállítását, továbbá antivirális terápiát és szupportív kezelést kell megkezdni.

Progresszív multifocalis leucoencephalopathia (PML)

A PML a JC vírus által okozott opportunist fertőzés, amelyet olyan betegek esetében jelentettek, akik az azatioprint más immunszuppresszív szerrel kombinációban kapták (lásd 4.8 pont). A PML-re utaló első jel vagy tünet jelentkezéskor fel kell függeszteni az immunszuppresszív terápiát, és megfelelő vizsgálatokat kell végezni a diagnózis felállítása érdekében.

Mutagenitás

Kromoszóma-rendellenességeket mutattak ki az azatioprinnel kezelt férfi- és nőbetegekben egyaránt. Nehéz megítélni, hogy ezen rendellenességek kialakulásában mekkora az azatioprin szerepe.

Az azatioprinnel kezelt betegek esetében kromoszóma-rendellenességeket mutattak ki a betegek utódainak limfocitaiban, amelyek idővel eltűntek. A rendkívül ritka esetektől eltekintve az azatioprinnel kezelt betegek utódaiban nem találtak rendellenességre utaló, egyértelmű fizikai bizonyítékot.

Az azatioprin és a hosszú hullámhossz-tartományú ultraibolya fény tekintetében igazolták, hogy szinergista klasztogén hatás lép fel a különféle rendellenességek miatt azatioprinnel kezelt betegekben.

Karcinogenitás

Immunszuppresszív, köztük azatioprin-kezelésben részesülő betegeknél fokozott a lymphoproliferatív betegségek és egyéb malignus folyamatok, különösen a bőrrák (melanoma és nem melanoma), a szarkómák (Kaposi és nem Kaposi) és az *in situ* méhnyakrák kialakulásának a kockázata (lásd 4.8 pont). A fokozott kockázat valószínűleg az immunszuppresszió intenzitásával és időtartamával van összefüggésben. Beszámoltak arról, hogy az immunszuppresszió megszakítása a lymphoproliferatív betegség részleges regressziójához vezethet.

A többféle immunszuppresszív gyógyszert (köztük tiopurinokat) tartalmazó kezelést ezért körültekintően kell alkalmazni, mivel az lymphoproliferatív betegségekhez vezethet, amikkel összefüggésben egyes esetekben halálesetekről számoltak be. Több immunszuppresszáns kombinációja egyidejűleg adva fokozza az Epstein-Barr vírus (EBV) társuló lymphoproliferatív betegségek kockázatát.

Beszámoltak hepatosplenikus T-sejtes lymphomáról IBD-ben szenvedő olyan betegeknél, akiknél az azatioprint TNF-ellenes gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazták.

Azoknál a betegeknél, akik többféle immunszuppresszív szert kapnak, fennáll a túlzott immunszuppresszió kockázata. Ezért az ilyen kezelést a legalacsonyabb hatásos dózisszinten kell tartani.

Mint általában olyan betegeknél, akiknél fokozott a bőrrák kockázata, a napfénynek és az UV-fénynek való expozíciót korlátozni kell, és a betegeknek védőruházatot kell viselniük és magas védőfaktorú fényvédő készítményt kell használniuk a bőrrák és a fényérzékenység kockázatának minimalizálása érdekében (lásd még 4.8 pont).

Makrofág aktivációs szindróma

A makrofág aktivációs szindróma (MAS) egy ismert, életveszélyes betegség, amely autoimmun betegségekben, főként gyulladásos bélbetegségben (IBD) szenvedő betegeknél alakulhat ki, és az azatioprin-kezelés fokozhatja a betegnek erre a betegségre való fogékonyságát. Amennyiben MAS jelentkezik, vagy annak gyanúja merül fel, a kivizsgálást és a kezelést a lehető leghamarabb el kell kezdeni, és az azatioprin-kezelést fel kell függeszteni. Az orvosoknak figyelniük kell a fertőzések, például az EBV és a citomegalovírus (CMV) tüneteire, mivel ezek a MAS ismert kiváltói.

Teratogenitás, fogamzásgátlás

Preklinikai vizsgálatokban az azatioprin mutagén és teratogén volt (lásd 5.3 pont). Mivel a humán alkalmazást illetően az azatioprin teratogén potenciálját illetően ellentmondásos eredmények születtek, a reprodukív korban lévő férfi- és nőbetegeknek az azatioprin-kezelés alatt mindvégig és a kezelés befejezését követően még legalább hat hónapig fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Ez vonatkozik a krónikus urémia miatt károsodott termékenységgű betegekre is, mert ezekben az esetekben a transzplantációt követően a fertilitás általában helyreáll. A beszámolók szerint az azatioprin befolyásolta a méhen belüli fogamzásgátló eszközök hatásosságát (spirál vagy T-alakú rézspirál). Ezért helyettük vagy mellettük másik fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt (lásd még 4.6 pont).

Neuromuszkuláris blokkolók

Fokozott elővigyázatosság szükséges az azatioprin és neuromuszkuláris blokkolók – mint például atrakurium, rokurónium, cisztrakurium vagy szuxametónium (más néven szukcinilkolin) egyidejű alkalmazásakor (lásd 4.5 pont). Műtét előtt az aneszteziológusnak ellenőriznie kell, hogy a beteg szed-e azatioprint.

Védőoltások

Az élő organizmusokat tartalmazó vakcinákkal történő immunizálás fertőzést okozhat a legyengült immunrendszerű betegekben. Ezért javasolt, hogy az azatioprin-kezelésben részesülő betegek a kezelésük alatt és a kezelés befejezését követően még legalább 3 hónapig ne kapjanak élő organizmust tartalmazó vakcinát (lásd 4.5 pont).

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

A purinanalógok alkalmazása (azatioprin és merkaptopurin) megzavarhatja a niacinútvonalat, potenciálisan nikotinsavhiányhoz/pellagrához vezetve. Az azatioprin alkalmazásával kapcsolatban jelentettek néhány esetet, különösen a krónikus gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegek esetében. Fontolóra kell venni a pellagra diagnózisát azoknál a betegeknél, akiknél lokalizált pigmentált bőrkiütés, gastroenteritis és a kognitív képességek romlását magába foglaló kiterjedt neurológiai deficitek jelentkeznek. El kell kezdeni a niacin/nikotinamid pótlásával végzett megfelelő orvosi ellátást, és meg kell fontolni az azatioprin dózisának csökkentését vagy adagolásának megszakítását.

Ribavirin

A ribavirin és az azatioprin egyidejű alkalmazása nem javasolt. A ribavirin csökkentheti az azatioprin hatásosságát és növelheti annak toxicitását (lásd 4.5 pont).

Myelosuppressív szerek

Myelosuppressív szerekkel történő együttes alkalmazás esetén az azatioprin dózisát csökkenteni kell.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

A posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) eseteit jelentették azatioprint alkalmazó betegek körében. Ha az azatioprint alkalmazó betegnél a PRES-re utaló tünetek jelentkeznek – úgymint fejfájás, módosult tudatállapot, görcsrohamok, hypertonia és látászavarok – diagnosztikus képalkotást kell végezni. Ha a betegnél PRES-t diagnosztizálnak, megfelelő vérnyomás- és görcsrohamkontroll, valamint az azatioprin azonnali abbahagyása javasolt. A legtöbb jelentett eset meggyógyult az azatioprin alkalmazásának megszakítását és megfelelő kezelést követően.

Segédanyagok

Nátrium-benzoát

Ez a gyógyszer 1,5 mg nátrium-benzoátot tartalmaz milliliterenként, ami megfelel 300 mg/200 ml-nek.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Vakcinák

Az azatioprin immunszuppresszív hatása atípusos és potenciálisan káros válaszreakciót eredményezhet élő kórokozót tartalmazó vakcinákra. Ezért az azatioprin-kezelésben részesülő betegek számára nem javasolt az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása a kezelésük alatt és annak befejezését követően még legalább 3 hónapig (lásd 4.4 pont).

Immunszupprimált betegeket nem szabad beoltani élő kórokozót tartalmazó vakcinával, mert fennáll annak a kockázata, hogy megfertőződnek az élő kórokozó által (lásd 4.4 pont).

Az inaktivált vagy toxoid vakcinák esetében csökkent immunválasz valószínűsíthető. Ilyet figyeltek meg hepatitis B vakcinával beoltott olyan betegeknél, akiket azatioprin és kortikoszteroidok kombinációjával kezeltek. A vakcináció sikerességét mindig ellenőrizni kell a titer meghatározásával. Egy kisebb klinikai vizsgálat azt jelezte, hogy az azatioprin szokásos terápiás dózisainak alkalmazása nem befolyásolja károsan a polivalens pneumococcus vakcinára adott immunválaszt (ezt a specifikus tokellenes antitest-koncentráció átlagértékével mérték fel).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek hatása az azatioprinre

Ribavirin

A ribavirin az inozin-monofoszfát-dehidrogenáz (IMPDH) enzimet gátolja, ami az aktív 6-tioguanin nukleotidok csökkent képződéséhez vezet. Súlyos myelosuppressziót jelentettek az azatioprin és a ribavirin egyidejű alkalmazása után, ezért az egyidejű alkalmazás nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Citosztatikus/myelosuppressiv szerek

Amikor lehet, kerülni kell a citosztatikus gyógyszerek, illetve a potenciálisan myelosuppressiv hatású gyógyszerek – például a penicillamin – és az azatioprin egyidejű alkalmazását (lásd 4.4 pont).

Ellentmondásos klinikai beszámolók érkeztek az azatioprin és a trimetoprim/szulfametoxazol közötti kölcsönhatásra vonatkozóan, amely kölcsönhatás súlyos hematológiai eltérésekhez is vezethet. Beszámoltak esetekről, amelyek arra utalnak, hogy az azatioprin és az ACE-gátlók egyidejű alkalmazása hematológiai eltérésekhez vezethet.

Feltételezik, hogy a cimetidin és az indometacin myelosuppressiv hatású lehet, amit tovább súlyosbíthat az azatioprin egyidejű alkalmazása.

Allopurinol/oxipurinol/tiopurinol és egyéb xantin-oxidáz-inhibitorok

Az allopurinol, az oxipurinol és a tiopurinol gátolja a xantin-oxidáz enzim működését, ezáltal csökken a biológiailag aktív 6-tioinozinsav átalakulása a biológiailag inaktív 6-tiohúgysavvá. Allopurinol, oxipurinol és/vagy tiopurinol 6-merkaptopurinral vagy azatioprinnel történő együttes alkalmazásakor a 6-merkaptopurin és az azatioprin dózisát az eredeti dózis negyedére kell csökkenteni (lásd 4.2 pont). Halálos eseteket jelentettek olyan betegek körében, akik egyidejűleg azatioprin- és allopurinol-kezelésben részesültek.

Nem klinikai adatok alapján az egyéb xantin-oxidáz-inhibitorok – mint például a febuxosztát – megnyújthatják az azatioprin hatástartamát, ami feltehetően növeli a myelosuppressziót. Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott, mivel a rendelkezésre álló adatok nem elegendőek az azatioprin megfelelő dóziscsökkentésének meghatározásához.

Aminoszalicilsav-származékok

In vitro és *in vivo* bizonyítékok vannak arra, hogy az aminoszalicilsav-származékok (pl. olszalazin, meszalazin vagy szulfaszalazin) gátolják a TPMT enzimet. Ezért aminoszalicilsav-származékokkal történő együttes alkalmazásakor meg kell fontolni az azatioprin dózisának csökkentését (lásd 4.4 pont).

Metotrexát

A 20 mg/m² adagban *per os* alkalmazott metotrexát kb. 31%-kal, a 2 g/m² dózisban intravénásan alkalmazott metotrexát 69%-kal, illetve az 5 g/m² dózisban intravénásan alkalmazott metotrexát pedig 93%-kal növelte a 6-merkaptopurin AUC-értékét. Ezért ha az azatioprint magas dózisú metotrexáttal egyidejűleg alkalmazzák, akkor az azatioprin dózisát úgy kell módosítani, hogy megfelelő maradjon a fehérvérsejtszám.

Infliximab

Interakciót figyeltek meg az azatioprin és az infliximab között. Folyamatos azatioprin-kezelést kapó betegeknél a tioguanin-nukleotid szintjének (az azatioprin aktív metabolitja) átmeneti emelkedését tapasztalták, valamint az infliximab-infúziót követő első hetekben az átlagos leukocitaszám csökkenését, amely 3 hónap elteltével visszatért a korábbi szintekre.

Az azatioprin hatása az egyidejűleg alkalmazott más gyógyszerekre

Antikoagulánsok

A warfarin antikoaguláns hatásának csökkenését írták le azatioprinnel történő egyidejű alkalmazás után.

Neuromuszkuláris blokkolók

Klinikai bizonyítékok szerint az azatioprin gátolja a nem depolarizáló izomrelaxánsok hatását. Vizsgálati adatok megerősítették, hogy az azatioprin visszafordítja a nem depolarizáló szerek által okozott neuromuszkuláris blokádot, viszont felerősíti a depolarizáló szerek által okozott neuromuszkuláris blokádot (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Állatkísérletekben az azatioprin malformációkat okozott. Állatkísérletekben az azatioprin teratogén és embriotoxikus volt (lásd 5.3 pont). A humán alkalmazás kapcsán ellentmondásos eredmények vannak az azatioprin teratogén potenciáljára vonatkozóan. Terhesség alatt az azatioprint csak az előnyök és a kockázatok gondos elemzése után szabad alkalmazni.

A reprodukív korú férfi- és nőbetegeknek egyaránt fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk az azatioprin alkalmazásakor. A férfiaknak a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezése után legalább 6 hónapig nem szabad gyermeket nemzeniük. Ez vonatkozik a krónikus urémia miatt károsodott termékenységű betegekre is, mert ezekben az esetekben a transzplantációt követően a fertilitás általában helyreáll.

Jelentések szerint az azatioprin-kezelés alatt a méhen belüli fogamzásgátló eszközök (spirál vagy T-alakú rézspirál) elveszíthetik a hatásosságukat. Ezért helyettük vagy mellettük más fogamzásgátló módszereket kell használni.

Ismert, hogy az azatioprin és metabolitjai a placentán és a magzatburkon keresztül jelentős mennyiségben kerülnek át az anyából a magzatba.

Több esetben is leukopenia és/vagy thrombocytopenia kialakulását figyelték meg a terhességük alatt azatioprinnel kezelt anyák újszülötteiben. A terhesség alatt különös gondossággal kell monitorozni az anya hematológiai státuszát.

Az azatioprin prednizonnal együtt történő *in utero* expozíciója után az immunválasz átmeneti csökkenését észlelték újszülöttekben. Intrauterin növekedési retardációt, koraszülést és alacsony születési tömeget jelentettek az azatioprinnel összefüggésben, különösen kortikoszteroidokkal kombinálva. Spontán abortuszokat is megfigyeltek, akár az anya, akár az apa kapta az azatioprin-kezelést.

Az azatioprinnel kezelt betegek esetében kromoszóma-eltéréseket mutattak ki a betegek gyermekeinek limfocitáiban, amelyek idővel eltűntek. A rendkívül ritka esetektől eltekintve az azatioprinnel kezelt betegek gyermekeiben fizikális eltérésre vonatkozó egyértelmű bizonyítékot nem találtak.

Az azatioprinnal végzett terápiával összefüggésben ritkán terhességi epepangást jelentettek. A korai diagnózis és az azatioprin-kezelés felfüggesztése minimálisra csökkentheti a magzatra gyakorolt hatásokat. Azonban gondosan értékelni kell az anyára gyakorolt előnyt és a magzatra gyakorolt hatásokat, ha igazolták a terhességi epepangást.

Szoptatás

Azatioprinnel kezelt nők colostrumában és anyatejében kimutatták a 6-merkaptopurint, az azatioprin aktív metabolitját. A szoptatás és az egyidejű azatioprin-kezelés ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Ha az azatioprin-kezelés nélkülözhetetlen, a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre preklinikai vagy klinikai adatok az azatioprin férfiak és nők fertilitására gyakorolt lehetséges hatásáról (lásd 4.4 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Jayempi nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az azatioprin legfontosabb mellékhatásai közé tartozik a csontvelődepresszió, amely leggyakrabban leukopeniában és thrombocytopeniában nyilvánul meg; a vírusos, gombás és bakteriális fertőzések; életveszélyes májkárosodás; túlérzékenység; Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermalis necrolysis.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a mellékhatásokat szervrendszerenként és előfordulási gyakoriság szerint sorolja fel. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	Vírusos, gombás és bakteriális fertőzések (transzplantált betegeknél, akik azatioprint kapnak egyéb immunszuppresszív szerekkel kombinációban)
	Nem gyakori	Vírusos, gombás és bakteriális fertőzések (egyéb betegeknél)
	Nagyon ritka	Az azatioprin más immunszuppresszív szerrel kombinációban történő alkalmazását követően JC vírus okozta PML-es (progresszív multifocalis leucoencephalopathiás) esetekről számoltak be (lásd 4.4 pont)
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Ritka	Neoplazmák, köztük limfoproliferatív betegségek, bőrrák (malignus melanómák és nem melanómák), sarcomák (Kaposi-féle és nem Kaposi-féle), méhrák, méhnyakcarcinoma, akut myeloid leukemia és myelodysplasiás szindróma (lásd 4.4 pont)
	Nagyon ritka	Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma (olyan IBD-betegeknél, akik egyidejűleg más TNF-ellenes gyógyszereket is szednek)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Leukopenia, csontvelő-depresszió
	Gyakori	Thrombocytopenia
	Nem gyakori	Anaemia
	Ritka	Agranulocytosis, pancytopenia, aplasticus anaemia, megaloblastos anaemia, eritroid hipoplázia
	Nagyon ritka	Haemolyticus anaemia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenység
	Nagyon ritka	Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert	Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES), tremor
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem ismert	Pellagra (lásd 4.4 pont)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon ritka	Pneumonitis (reverzibilis)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hányinger, hányás
	Nem gyakori	Pancreatitis
	Nagyon ritka	Colitis, diverticulitis és intestinalis perforatio transzplantált betegeknél, (súlyos) hasmenés gyulladással bélbetegségben szenvedő betegeknél
	Nem ismert	Sialoadenitis

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	Cholestasis
	Ritka	Májkárosodás
	Nem ismert	Nem cirrhotikus portalis hipertensio, portalis-sinusoidális érbetegség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Ritka	Alopecia
	Nem ismert	Akut febrilis neutrophiliás dermatosis (Sweet-szindróma), fényérzékenységi reakció
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem gyakori	Kóros májfunkcióteszt

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőző betegségek és parazitaferőzések

Az azatioprinnel önmagában vagy immunszuppresszív szerekkel – különösen kortikoszteroidokkal – kombinációban kezelt betegek fogékonyabbak a vírusos, gombás és bakteriális fertőzésekre, beleértve a varicella, a herpes zoster, a hepatitis B és egyéb kórokozók által okozott súlyos vagy atípusos fertőzéseket (lásd 4.4 pont).

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

Fokozott a non-Hodgkin limfóma és egyéb rosszindulatú betegségek, nevezetesen a bőrrák (melanoma és nem melanoma), sarcomák (Kaposi-féle és nem Kaposi-féle) és az *in situ* méhnyakrák kialakulásának kockázata az immunszuppresszív szert kapó, különösen az agresszív kezelésben részesülő transzplantált betegeknél, ezért az ilyen kezelést a legalacsonyabb még hatásos szinten kell tartani (lásd 4.4 pont). A rheumatoid arthritisben szenvedő immunszupprimált betegeknél a non-Hodgkin limfómának az általános populációhoz képest észlelt fokozott kockázata legalábbis részben magával a betegséggel kapcsolatos.

Ritka esetekben beszámoltak akut myeloid leukemia és myelodysplasia előfordulásáról (néhány esetben kromoszóma-rendellenességhez társulóan).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Az azatioprin leggyakoribb mellékhatása a dózisfüggő, általában reverzibilis csontvelő-depresszió, amely leggyakrabban leucopenia formájában jelentkezik, de néha anaemia és thrombocytopenia, valamint ritkán agranulocytosis, pancytopenia és aplasticus anaemia is előfordulhat.

Ez különösen a csontvelő-depresszióra hajlamos betegeknél, például TPMT-hiány és vese- vagy májkárosodás esetén, illetve azoknál az allopurinolt is kapó betegeknél fordulhat elő, akiknél nem csökkentik az azatioprin dózisát (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Az azatioprin-kezeléssel kapcsolatban reverzibilis, dózisfüggő macrocytosis és vörösvértest hemoglobin-tartalom növekedés jelentkezett. Megfigyeltek megaloblastos csontvelő-elváltozásokat is, de a súlyos megaloblastos anaemia és az erythroid hypoplasia ritka.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Azatioprin alkalmazását követően esetenként különféle klinikai szindrómákról számoltak be, amelyek a túlérzékenység idioszinkráziás manifesztációinak tűnnek. A klinikai tünetek közé tartozik az általános rossz közérzet, szédülés, hányinger, hányás, hasmenés, láz, hidegrázás, exanthema, nodosum, vasculitis, myalgia, arthralgia, hypotensio, szív működési zavar, veseműködési zavar, májműködési zavar és cholestasis. Több esetben ismételt provokációval (re-challenge) bizonyították a tünetek és az azatioprin alkalmazása közötti összefüggést.

A nagyon ritkán bekövetkező halálesetekben túlérzékenységi reakciók és más fennálló, jelentős patológiás elváltozások is közrejátszhattak.

Az azatioprin adásának azonnali felfüggesztését és a vérkeringést támogató kezelés alkalmazását követően az esetek többségében megszűntek a reakciók. Az azatioprin által kiváltott túlérzékenységi reakció után körültekintően, egyedileg kell mérlegelni az azatioprin-kezelés folytatásának szükségességét.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Emésztőrendszeri tünetek az azatioprin szájon át történő bevétele után elsősorban hányinger formájában jelentkezhetnek.

Kis számú betegnél fordul elő hányinger az azatioprin első bevételekor. A hányinger csökkentése érdekében a dózist étkezés után kell bevenni.

Az azatioprinnel kezelt betegeknél – különösen a vesetranszplantáltaknál és gyulladásos bélbetegséggel diagnosztizáltaknál – pancreatitis kialakulását jelentették. Habár nehéz társítani a pancreatitist egy konkrét gyógyszer alkalmazásához, az ismételt provokáció (re-challenge) olykor az azatioprin-kezeléssel való összefüggést igazolta.

Szervátültetés után immunszuppresszív kezelésben részesülő betegeken súlyos szövődmények (pl. colitis, diverticulitis és bélperforáció) kialakulásáról számoltak be. Az ok-okozati kapcsolat azonban nem teljesen tisztázott, és feltehetően a nagy dózisú kortikoszteroid-kezelés is közrejátszott kialakulásukban.

Gyulladásos bélbetegség miatt azatioprinnel kezelt betegeken súlyos hasmenésről számoltak be, amely újbóli azatioprin-expozíció után ismét jelentkezett. Ezeknél a betegeknél gondolni kell arra, hogy a tünetek fellángolása összefüggésben lehet az azatioprin-kezeléssel.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Azatioprin-kezelés során esetenként dóziszfüggő cholestasis kialakulását és a májműködés romlását észlelték, melyek rendszerint reverzibilisek voltak a kezelés abbahagyását követően. Ez egy túlérzékenységi reakció tüneteivel lehet kapcsolatban.

A hosszú távú azatioprin-kezeléssel kapcsolatban ritkán előforduló, de életveszélyes májkárosodást észleltek. A szövettani vizsgálat sinusoid dilatációt, peilosis hepatist, veno-occlusiv betegséget és nodularis regenerativ hyperplasiát mutatott ki. Az azatioprin-kezelés felfüggesztését követően egyes betegeknél átmenetileg vagy tartósan javult a máj szövettani képe, és enyhültek a tünetek.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Beszámoltak alopeciáról azatioprin-monoterápia és kombinált terápia esetén egyaránt. Az alopecia sok esetben a terápia folytatása ellenére magától megszűnt. Az alopecia és az azatioprin-kezelés közötti összefüggés még mindig nem tisztázott.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Az azatioprin túlادagolásának leggyakoribb hatása a kóros vérképpel járó myelosuppressio, amely 9–14 nap után érheti el a maximumot. A myelosuppressio fő tünetei a száj és a torok kifeléyesedése, bevérzések, ismeretlen etiológiájú láz és mással nem magyarázható fertőzés.

Ezenkívül spontán vérzés és rendkívüli kimerültség is jelentkezhet. Ezek a tünetek inkább az enyhe, krónikus túlادagolást követően fordulnak elő, nem pedig egy egyszeri, akut túlادagolás után.

Beszámoltak egy esetről, ahol a beteg egyszeri dózisban 7,5 g azatioprint vett be. Az akut tünetek között émelygés, hányás és hasmenés, ezt követően pedig mérsékelt leukopenia és enyhe májfunkciós zavarok jelentkeztek. A beteg a túladagolásból szövődménymentesen gyógyult.

Kezelés

Mivel specifikus ellenszer nincs, a vérképet szorosan monitorozni kell, és tüneti kezelést, valamint szükség esetén megfelelő vértranszfúziót kell alkalmazni.

Túladagolás esetén az aktív intézkedések (mint például aktív szén alkalmazása) valószínűleg csak a bevételt követő 60 percen belül elvégezve hatásosak.

Az azatioprin részben dializálható. Ennek ellenére a dialízisből származó előny az azatioprin-túladagolás kezelésében nem ismert.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszív szerek, egyéb immunszuppresszív szerek
ATC kód: L04AX01

Hatásmechanizmus

Az azatioprin a 6-merkaptopurin (6-MP) ún. inaktív „pro-drugja”; a 6-MP purin-antagonistaként hat, de a sejtbe történő felvétele, valamint a sejtben belül tioguanin-nukleotidokká (TGN) történő átalakulása szükséges ahhoz, hogy immunszuppresszív hatását kifejtse. A TGN-ek és más metabolitok (pl. a 6-metil-merkaptopurin ribonukleotidok) gátolják a *de novo* purinszintézist és a purin nukleotidok egymás közötti átalakulását. A TGN-ek beépülnek a nukleinsavakba is, ami hozzájárul a gyógyszer immunszuppresszív hatásaihoz.

Az azatioprin további potenciális hatásmechanizmusai közé tartoznak a következők:

- a nukleinsav-bioszintézis számos útvonalának gátlása, ezáltal az immunválaszban részt vevő sejtek (B- és T-lymphocyták) proliferációjának és aktivitásának megakadályozása.

A fenti mechanizmusok miatt az azatioprin terápiás hatása csak több hétnyi vagy több hónapnyi kezelés után jelentkezhet (lásd 4.2 pont).

A 6-MP-től eltérően az 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol nevű azatioprin-metabolit aktivitását még nem sikerült egyértelműen megállapítani. A 6-MP-vel összehasonlítva azonban úgy tűnik, hogy módosítja az azatioprin aktivitását több rendszerben is.

Egy myasthenia gravisban szenvedő betegekkel végzett kontrollos vizsgálatban az azatioprin (2,5 mg/ttkg/nap) prednizolonnal kombinálva szignifikánsan jobbnak bizonyult, mint a prednizolon plusz placebo, a kezelés sikertelensége tekintetében. Ezenkívül 15 hónap után glükokortikoid-igényt csökkentő hatást is tapasztaltak. 36 hónap elteltével az azatioprinnel kezelt csoport 63%-a nem igényelt további glükokortikoidokat, míg a placebocsoportban ez az arány csak 20% volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az azatioprin felszívódása változó mértékű és nem teljes. A 6-MP abszolút biológiai hasznosulásának középértéke 50 mg azatioprin alkalmazása után 47% (tartomány: 27–80%). Az azatioprin felszívódásának mértéke hasonló a teljes gyomor-bélrendszer mentén, beleértve a gyomrot, a jejunumot és a vakbelet is. Ugyanakkor a 6-MP felszívódásának mértéke az azatioprin alkalmazása után változó, és az egyes felszívódási területek között ingadozást mutat, mivel a legnagyobb mértékben a jejunumból szívódik fel, amit ebből a szempontból a gyomor, majd a vakbél követ.

Egy egészséges felnőtt önkénteseken végzett összehasonlító biohasznosulási vizsgálatban ($n = 29$) 50 mg-os azatioprin belsőleges szuszpenzióról kimutatták, hogy biológiailag egyenértékű az 50 mg-os referencia tablettával az AUC tekintetében, a $C_{\max}$ vonatkozásában azonban nem. A $C_{\max}$ középértéke (90%-os CI) a belsőleges szuszpenzió esetében 12%-kal (93% – 135%) magasabb volt, mint a tablettá esetében, bár a $C_{\max}$ -értékek megfigyelt tartománya többé-kevésbé megegyezett a belsőleges szuszpenzió és a tablettá esetében: 5,7–40,0, illetve 4,4–39,5 ng/ml.

Bár az étkezés hatásával kapcsolatban nem végeztek vizsgálatot az azatioprinnel, a 6-MP-vel végzett farmakokinetikai vizsgálatok érvényesek az azatioprinre is. A 6-MP átlagos relatív biológiai hasznosulása az éhomi állapotban történő bevételhez képest kb. 26%-kal volt alacsonyabb, amikor étel- és tejfogyasztással együtt történt a bevétel.

A 6-MP tejből nem stabil a xantin-oxidáz jelenléte miatt (30%-os bomlás 30 percen belül) (lásd „Biotranszformáció”). Az azatioprint legalább 1 órával a tej- vagy ételfogyasztás előtt, vagy pedig legalább 2 órával utána kell bevenni (lásd 4.2 pont).

Nincs korreláció az azatioprin és a 6-merkaptopurin plazmakoncentrációja és az azatioprin terápiás hatásossága vagy toxicitása között.

Eloszlás

Az azatioprin gyorsan eloszlik a szervezetben. Állandósult egyensúlyi állapotban az azatioprin megoszlási térfogata (V_{dss}) nem ismert. A 6-MP látszólagos megoszlási térfogatának középértéke ($\pm SD$) 0,9 ($\pm 0,8$) l/ttkg, bár ez a szám valószínűleg alul van becsülve, mivel a 6-MP anyagcseréje a szervezetben mindenhol zajlik, nemcsak a májban.

Az azatioprin körülbelül 30 %-a kötődik a plazmafehérjékhez.

Az azatioprin és metabolitjai átjutnak a központi idegrendszeren. Intravénás beadást vagy szájon át történő bevételt követően a 6-MP koncentrációja a cerebrospinális folyadékban alacsony vagy elhanyagolható.

Biotranszformáció

Az azatioprin *in vivo* a glutation-S-transzferáz által gyorsan 6-MP és az 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol metabolitokra bomlik. A 6-MP gyorsan átjut a sejtmembránon és nagy mértékben metabolizálódik különféle többlépcsős útvonalakon keresztül aktív és inaktív metabolitokká, amelyben egyetlen enzimnek sincs a többinél lényegesen nagyobb szerepe. A komplex metabolizmus miatt nem lehet egyetlen enzim gátlásával magyarázni az összes olyan esetet, amelyekben a hatásosság elmaradt és/vagy myelosuppressio jelentkezett. A 6-MP és annak bomlástermékeinek metabolizmusában főbb szerepet játszó enzimek a következők: a tiopurin-metiltranszferáz (TPMT) polimorf enzim (lásd 4.4 és 4.5 pont), a xantin-oxidáz (lásd 4.5 és 5.2 pont), az inozin-monofoszfát-dehidrogenáz (IMPDH) (lásd 4.5 pont) és a hipoxantin-guanin-foszforibozil-transzferáz (HPRT). Az aktív és inaktív metabolitok képződésében szerepet játszó további enzimek: guanozin-monofoszfát-szintetáz (GMPS, amely a TGN-ek képződéséért felel) és az inozin-triszfoszfát-pirofoszfátáz (ITP-áz).

Magát az azatioprint az aldehyd-oxidáz bontja a valószínűleg aktív 8-hidroxi-azatioprinre. Számos további inaktív metabolit képződik más anyagcsere-folyamatokban.

Vannak arra utaló adatok, hogy az azatioprin metabolizmusában szerepet játszó különféle enzimrendszereket kódoló gének polimorfizmusa előre jelezheti az azatioprin-kezelés kapcsán kialakuló mellékhatásokat.

Tiopurin-metil-transzferáz (TPMT)

A TPMT aktivitása fordítottan arányos a vörösvérsejtek 6-MP eredetű tioguanin-nukleotidok koncentrációjával, azaz minél magasabb a tioguanin-nukleotidok koncentrációja, annál nagyobb mértékű fehérvérsejtszám- és neutrofilszám-csökkenés észlelhető. A TPMT-hiányos egyénekben nagyon magas, citotoxikus szintet elérő TGN-koncentráció alakul ki.

Genotipizáló vizsgálatokkal meg lehet határozni a betegek allélmintázatát. Jelenlegi ismereteink szerint 3 allél – TPMT*2, TPMT*3A és TPMT*3C – felelős a csökkent TPMT-aktivitású egyének 95%-áért.

Körülbelül a betegek 0,3%-a (1:300) rendelkezik a TPMT gén két nem működő alléljével (homozigóta-deficiens), így az ilyen betegek TPMT-aktivitása alacsony, vagy egyáltalán nem észlelhető. A betegek körülbelül 10%-ában a TPMT gén egy nem működő allélja található (heterozigóta), amely alacsony vagy közepes TPMT-aktivitásszinthez vezet, az emberek 90%-a azonban a TPMT gén két működő alléljével rendelkezik, így az aktivitásszintjük normális. Egy körülbelül 2%-ot kitevő betegcsoport esetében a TPMT-aktivitásszint nagyon magas. A fenotipizáló vizsgálatok a tiopurin-nukleotidok szintjét vagy a TPMT vörösvérsejtekben mérhető aktivitását határozzák meg, és további információkat is nyújthatnak (lásd 4.4 pont).

Elimináció

Plazmában a felezési idő 3–5 óra. 100 mg ³⁵S-azatioprin *per os* beadását követően a radioaktivitás 50%-a vizelettel ürül 24 órán belül, 12%-a pedig a széklettel ürül 48 órán belül. A vizeletben kiválasztódó legfőbb vegyület az inaktív, oxidált metabolit, a tiohúgysav volt. A vizeletben csak kevesebb mint 2% választódott ki azatioprin vagy 6-MP formájában. Egészséges alanyokban az azatioprin gyorsan eliminálódik; a teljes clearance nagyobb, mint 3 l/perc. Az azatioprin renális eliminációjára vagy felezési idejére vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. A 6-MP vese-clearance 191 ml/perc/m², felezési ideje pedig 0,9 óra.

Azatioprinnal kezelt nők colostrumában és anyatejében kimutatták a 6-merkaptopurint (a 6-MP koncentrációja az anyatejben 3,4 ng/ml és 18 ng/ml között volt).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat idősekkel (lásd 4.2 pont).

Túlsúlyos gyermekek

Egy Egyesült Államokban végzett klinikai vizsgálatban 18 (3–14 éves életkorú) gyermeket két egyenlő csoportba osztottak annak alapján, hogy a testtömeg–testmagasság aránya a 75. percentilis alatt vagy felett volt. Minden gyermek fenntartó 6-MP-kezelésben részesült, és a dózist a testfelszínük alapján számolták ki. A 6-MP átlagos AUC(0–∞) értéke a 75. percentilis feletti csoportban 2,4-szer alacsonyabb volt a 75. percentilis alatti csoportban mért értéknél.

Ezért bizonyos körülmények között a túlsúlyosnak tartott gyermekeknél a dózistartomány felső határához közelebbi dózisok alkalmazására lehet szükség, és a kezelésre adott válasz szoros monitorozása javasolt (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Az azatioprinnel végzett klinikai vizsgálatok a 6-MP farmakokinetikájában nem mutattak ki különbséget az uraemiás és a veseátültetett betegek között. Mivel keveset tudunk az azatioprin aktív metabolitjairól vesekárosodás esetén, ezért csökkent vesefunkciójú betegeknél megfontolandó az dózis csökkentése (lásd 4.2 pont).

Az azatioprin és/vagy metabolitjai hemodialízissel kiürülnek szervezetből; a radioaktív metabolitok mintegy 45%-a távozik egy 8 órás dializáló kezelés során.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél megváltozik az azatioprin metabolizmusa. Korlátozott az aktív metabolitokká történő konverzió. A metabolitok eliminációja csökken (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Elvégeztek egy vizsgálatot az azatioprinnel veseátültetett betegek részvételével. Az alanyokat három csoportra osztották: az egyik csoportban nem állt fenn májbetegség, a másikban májkárosodás volt ugyan, de cirrhosis nem, míg a harmadikban májkárosodás és cirrhosis egyaránt fennállt. A vizsgálat azt mutatta, hogy a 6-merkaptopurin szintje a májbetegséggel nem rendelkező betegekhez képest 1,6-szer magasabb volt azokban a betegeknél, akiknek májkárosodásuk volt cirrhosis nélkül, és 6-szor magasabb volt azokban a betegeknél, ahol májkárosodás és cirrhosis egyaránt fennállt. Ezért májkárosodásban szenvedő betegeknél fontolóra kell venni a dózis csökkentését (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Reprodukciós toxicitás

Embriotoxikációs vizsgálatokban az azatioprin számos állatfaj esetében teratogénnek vagy embrioletikusnak bizonyult. Nyulakban az 5–15 mg/ttkg/nap dózis vázrendszeri rendellenességeket okozott. Egerekben és patkányokban az 1–2 mg/ttkg/nap dózis letális volt az embriókra.

Mutagenitás

Az azatioprin mutagénnek bizonyult számos *in vitro* és *in vivo* genotoxikációs assay-ben.

Karcinogenitás

Az azatioprin hosszú távú karcinogenitási vizsgálataiban a humán terápiás dózis legfeljebb 2-szeresét adták egereknek és patkányoknak, illetve ennél alacsonyabb dózist adtak immunkomprimált egereknek, és azt észlelték, hogy egereknél megnőtt a lymphosarcomák, patkányoknál pedig a laphámsejtes tumorok és carcinomák incidenciája.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-benzoát (E211)
szukralóz (E955)
banánaroma
citromsav-monohidrát
mikrokristályos cellulóz és karmellóz-nátrium
xantángumi
tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

Első felbontás után: 12 hét

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A palackot tartsa jól lezárva (lásd 6.6 pont).

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

200 ml belsőleges szuszpenziót tartalmazó, III. típusú, borostyánszínű üvegpalack, bontatlanságot igazoló, gyermekbiztos zárral (HDPE, expandált polietilén tömítéssel).

Minden doboz egy palackot, egy LDPE palackadaptert, egy 3 ml űrtartalmú, dugattyús, 0,1 ml-es skálabeosztású, készült adagoló szájfecskendőt, valamint egy 10 ml űrtartalmú, dugattyús, 0,25 ml-es skálabeosztású, készült adagoló szájfecskendőt tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Jayempi bevétele/beadása előtt és után minden alkalommal kezet kell mosni. Az expozíció kockázatának csökkentése érdekében a szülőknek és a gondozóknak eldobható kesztyűt kell viselniük a Jayempi kimérésekor és beadásakor.

A készítmény ne érintkezzen bőrrel vagy nyálkahártyával. Ha a Jayempi mégis érintkezne bőrrel vagy nyálkahártyával, azonnal alaposan le kell mosni szappanos vízzel. Az esetleges kifröccsenéseket azonnal fel kell törölni.

Terhes, illetve gyermekvállalást tervező nők, illetve szoptató anyák nem adhatják be a Jayempi-t.

A szülőknek, a gondozóknak és a betegeknek azt kell tanácsolni, hogy a Jayempi-t tartsák gyermekek elől elzárva, lehetőleg kulccsal zárható szekrényben. A véletlen lenyelés gyermekek esetében halálos lehet.

A palackot tartsa jól lezárva a termék épségének védelme és a véletlen kifröccsenés kockázatának minimalizálása érdekében.

A palackot fel kell rázni annak érdekében, hogy a belsőleges szuszpenzió jól összekeveredjen.

Megsemmisítés

A Jayempi citotoxikus hatású. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1557/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. június 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jayempi 10 mg/ml belsőleges szuszpenzió
azatioprin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A szuszpenzió 10 mg azatioprint tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-benzoátot (E211) is tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges szuszpenzió

Egy palack

Egy palackadapter

Egy 3 ml-es adagolófecskendő

Egy 10 ml-es adagolófecskendő

200 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Az orvos utasításai szerint kell alkalmazni a mellékelt adagolófecskendők segítségével.

A palackot minden használat előtt fel kell rázni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Sejtkárosító hatású (citotoxikus): óvatosan kezelendő!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

12 héttel a felbontás után semmisítse meg.

Felbontás dátuma: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1557/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jayempi

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PALACK CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jayempi 10 mg/ml belsőleges szuszpenzió
azatioprin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A szuszpenzió 10 mg azatioprint tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-benzoátot (E211) is tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges szuszpenzió
200 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Az orvos utasításai szerint kell alkalmazni a mellékelt adagolófecskendők segítségével.
A palackot minden használat előtt fel kell rázni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Sejtkárosító hatású (citotoxikus): óvatosan kezelendő!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:
12 héttel a felbontás után semmisítse meg.
Felbontás dátuma: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1557/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Jayempi 10 mg/ml belsőleges szuszpenzió azatioprin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Jayempi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Jayempi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Jayempi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Jayempi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Jayempi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Jayempi 10 mg/ml belsőleges szuszpenzió, hatóanyaga az azatioprin. A Jayempi az úgynevezett immunszuppresszáns gyógyszerek csoportjába tartozik.

Ezek a gyógyszerek csökkentik az immunrendszer aktivitását (vagyis gyengítik a szervezet védekezőrendszerét).

A Jayempi-t az alábbi esetekben alkalmazzák:

- szervátültetés (transzplantáció) esetén a beültetett szerv kilökődésének megelőzésére. Ilyenkor a Jayempi-t általában más immunszuppresszáns gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.
- olyan hosszan tartó (krónikus) betegségek kezelésére, amelyek esetén az immunrendszer megtámadja a saját szervezetet (úgynevezett autoimmun betegségek). A Jayempi-t rendszerint szteroidokkal vagy más gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazzák. Az ilyen betegségek közé tartoznak a következők:
 - súlyos és fájdalmas ízületi gyulladás (súlyos reumatoid arthritisz) vagy több ízület tartós gyulladása (krónikus poliarthritisz) olyan esetei, amelyeknél más gyógyszerek nem hatásosak.
 - krónikus gyulladásos bélbetegség (Crohn-betegség és kolitisz ulceróza).
 - krónikus májgyulladás (autoimmun hepatitisz), amely egy májbetegség.
 - olyan betegség, amikor az immunrendszer több szervet is megtámad (szisztémás lupusz eritematózus).
 - bőrkiütéssel is járó, rosszabbodó izomgyulladás (dermatomioszitisz).
 - vérerek gyulladása (poliarteritisz nodóza).
 - a bőr hólyagosodásával járó betegségek (pemfigusz vulgarisz és bullózus pemfigoid).
 - Behçet-kór (kiújuló gyulladás elsősorban a szemekben, valamint a száj és a nemi szervek nyálkahártyáján).
 - nehezen kezelhető, a vérszegénység egy olyan fajtája, amikor a vörösvérsejtek elpusztulnak (autoimmun hemolitikus anémia).
 - nehezen kezelhető, a vérlemezkék károsodása és számuk csökkenése miatt kialakuló vérálfutások (krónikus idiopátiás trombocitopénias purpura).

- az úgynevezett szklerózis multiplex fellángoló (relapszáló) formájának kezelése.
- idegeket érintő, izomgyengeséget okozó betegség (generalizált miaszténia grávisz) kezelése. Bizonyos esetekben a Jayempi-t a kezelés elején szteroiddal együtt adják.

2. Tudnivalók a Jayempi szedése előtt

Ne szedje a Jayempi-t:

- ha **allergiás** az azatioprinre, a merkaptopurinra (ez egy másik gyógyszer hatóanyaga), vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön szoptat.
- ha a közelmúltban élő kórokozót tartalmazó védőoltást kapott, pl. tuberkulózis elleni BCG oltás, himlő vagy sárgaláz elleni oltás, MMR oltás.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Jayempi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha súlyos fertőzése van.
- ha súlyos májbetegsége van.
- ha csontvelőbetegsége vagy hasnyálmirigy-betegsége van.
- ha Lesch–Nyhan-szindrómának nevezett betegségben szenved (ez egy öröklött állapot, amikor szervezetéből hiányzik az úgynevezett hipoxantin-guanin-foszforibozil-transzferáz enzim).
- ha olyan betegsége van, amelyben szervezete túl kevés úgynevezett tiopurin-metil-transzferáz (TPMT) vagy NUDT15 (nudix-hidroláz 15) enzimet termel.
- ha meszsalazin, olszsalazin vagy szulfaszalazin hatóanyagú gyógyszert szed (gyulladásos bélbetegség kezelésére).
- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek hatással vannak a csontvelőműködésre (a vérsejtek termelésére), mint például a penicillamin hatóanyagú és a citotoxikus gyógyszerek.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha megmagyarázhatatlan véraláfutást vagy vérzést észlel a kezelés alatt, vagy fertőzés jelei jelentkeznek.

Fertőzések

A Jayempi-kezelés növeli a fertőzések kockázatát, illetve a fertőzések súlyosabbá válhatnak (lásd a 4. pontot is).

Mivel Jayempi szedése alatt a bárányhimlő-fertőzés (amelyet a varicella zoster vírus okoz) súlyos formában jelentkezhet, kerülje az érintkezést bárányhimlős vagy övsömörös (herpesz zoster) személyekkel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bárányhimlős vagy övsömörös személlyel találkozott.

Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy szükség van-e vírusellenes kezelésre, és hogy le kell-e állítani a Jayempi-kezelést.

Vérvizsgálatok

A kezelés első 8 hetében hetente vérvizsgálaton kell részt vennie a vérképe folyamatos ellenőrzése céljából. Ennél is gyakrabban van szükség vérvizsgálatra:

- ha Ön nagy adagban szedi a Jayempi-t.
- ha Ön időskorú.
- ha Önnek májbetegsége vagy vesebetegsége van.

8 hét után elég lesz havonta egyszer ellenőrizni a vérképét, vagy akár még ritkábban, de 3 havonta mindenképpen szükséges.

TPMT- és NUDT15-génvariációk

Ha örökletes TPMT- és/vagy NUDT15-génvariánsa van (ezek a gének szerepet játszanak az azatioprin lebontásában a szervezetben), akkor megnő Önnél a fertőzések és a hajhullás kockázata, és ebben az esetben kezelőorvosa alacsonyabb adagot írhat fel Önnek.

B3-vitamin-hiány (pellagra)

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenést, körülhatárolt, pigmentált bőrkütiést tapasztal, romlik a memóriája, érvelési vagy egyéb gondolkodási képessége, mivel ezek a tünetek B₃-vitamin-hiányra (nikotinsavhiány/pellagra) utalhatnak.

Májkárosodás

A Javempi-kezelés hatással lehet a májra, és kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön májműködését. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha májkárosodás tüneteit tapasztalja (lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”).

A Jayempi szedése növelheti az alábbiak kockázatát:

- egy súlyos állapot, az úgynevezett makrofág aktivációs szindróma kialakulása (fehérvérsejtek túlzott aktiválása, gyulladással kísérvé), amely általában olyan személyeknél jelentkezik, akik egy bizonyos fajtájú ízületi gyulladásban szenvednek.
- daganatok kialakulása, különösen olyankor, ha Ön nagy dózisban vagy hosszú ideig kap immunuszpresszáns kezelést.
- különféle rákbetegségek kialakulása, például napsugárzás által okozott bőrrák. Ezért kerülnie kell a napon való tartózkodást és az UV-fényt, továbbá napvédő ruházatot kell viselnie, és legalább 30 faktoros naptejet kell használnia.
- olyan betegségek kialakulása, amikor a szervezet kontrollálatlanul termeli a limfocitáknak nevezett fehérvérsejteket (limfoproliferatív betegségek). Ez az állapot halálhoz vezethet, ha a beteget többféle immunuszpresszáns gyógyszerrel kezelik (köztük tiopurin hatóanyagokkal, amilyen az azatioprin is).
- a nyirokrendszer vírusos fertőzései (Epstein-Barr vírussal kapcsolatos limfoproliferatív betegségek), különösen, ha a beteget többféle immunuszpresszáns gyógyszerrel kezelik egyszerre.

Egyéb gyógyszerek és a Jayempi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ennek oka, hogy a Jayempi befolyásolhatja néhány más gyógyszer hatását. Más gyógyszerek (hatóanyagok) is befolyásolhatják a Jayempi hatását:

- **ribavirin** (vírusos fertőzések kezelésére)
- **allopurinol, oxipurinol vagy tiopurinol** vagy más xantin-oxidáz-gátlók, például **febuxosztát** (főként köszvény kezelésére)
- **meszalizin, olszalazin és szulfaszalizin** (krónikus gyulladásos bélbetegség, például Crohn-betegség kezelésére)
- **véralvadásgátlók**, például **warfarin**
- **ACE-gátlók** (például enalapril, lizinopril, perindopril és ramipril, magas vérnyomás vagy szívelégtelenség kezelésére)
- **trimetoprim szulfametoxazollal** (antibiotikum)
- **cimetidin** (bélrendszeri fekélyek kezelésére)
- **indometacin** (reumatoid artritisz kezelésére)
- **penicillamin** (főként reumatoid artritisz kezelésére)
- **sejtkárosító hatású, úgynevezett citotoxikus gyógyszerek** (daganatok kezelésére, például **metotrexát**)
- **élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal történő oltás** a Jayempi-kezelés alatt káros lehet, ezért kerülendő.

- **atrakurium** vagy **szuxametónium-klorid** (műtétek során izomlazítóként alkalmazzák)
- **infliximab** (gyulladásos állapotok, például reumatoid arthritisz, kolitisz ulceróza, Crohn-betegség és pikkelysömör kezelésére)

Ha operálni fogják, műtét előtt mondja el az altatóorvosnak, hogy azatioprint szed, mivel a műtétek során alkalmazott izomlazítók kölcsönhatásba léphetnek az azatioprinnel.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Jayempi-t szedő nőbetegeknek, valamint Jayempi-t szedő férfibetegek nőpartnereinek nem szabad teherbe esniük a kezelés alatt, valamint utána még legalább 6 hónapig. A Jayempi-t szedő férfiaknak és nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés után még legalább 6 hónapig. A méhen belüli eszközök nem alkalmasak a fogamzásgátlásra olyan nők esetében, akik Jayempi-t szednek (vagy olyan nők esetében, akiknek férfi partnere Jayempi-t szed).

Ha Ön gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával.

Ha Ön terhes, akkor a Jayempi-t csak akkor szabad szednie, ha kezelőorvosa kifejezetten ezt tanácsolja Önnek. **Ha Ön terhes vagy fennáll Önnél a terhesség lehetősége, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.**

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha bőrkiütés nélkül jelentkező intenzív viszketést tapasztal a terhessége ideje alatt. Tapasztalhat még hányingert és étvágycsökkenést a viszketéssel egyidejűleg, amelyek arra utalnak, hogy Ön terhességi epepangásnak (a máj terhesség alatt bekövetkező betegsége) nevezett állapotban szenved. Ez az állapot károsíthatja születendő gyermekét.

A terhességük alatt azatioprinnel kezelt anyák újszülöttjeinek rendellenes lehet a vérképe. Ajánlott a terhesség alatt a vérkép rendszeres ellenőrzése.

Ne szoptasson a Jayempi-kezelés alatt, mert a hatóanyag kis mértékben átjuthat az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha a gyógyszer szedése alatt szédül vagy más mellékhatást érez.

A Jayempi nátrium-benzoátot (E211) tartalmaz.

Ez a gyógyszer 1,5 mg nátrium-benzoátot (E211) tartalmaz milliliterenként. A nátrium-benzoát fokozhatja a sárgaságot (a szemfehérje és a bőr sárgás elszíneződését) újszülötteknél (4 hetes kor alatt).

A Jayempi nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Jayempi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adag

A Jayempi adagja függ az Ön testsúlyától, a kezelendő betegségtől, a kezelés hatásosságától és az Ön általános egészségi állapotától. Kezelőorvosa fogja kiszámítani az Ön számára megfelelő adagot, és előfordulhat, hogy a kezelés során a kezelőorvos módosítja az adagot. Kezelőorvosa mondja meg azt is, hogy mennyi ideig kell szednie a gyógyszert.

Szervátültetés után a szerv kilökődésének megelőzésére a szokásos kezdőadag naponta 5 mg/testsúlykilogramm, amelyet néhány hét vagy hónap után naponta 1–4 mg/testsúlykilogramm adagra csökkenthet a kezelőorvos.

Más betegségek esetén az adag általában naponta 1–3 mg/testsúlykilogramm.

Vesebetegség vagy májbetegség

Ha Önnek vesebetegsége vagy májbetegsége van, csökkentett adag alkalmazására lehet szükség.

Gyermekek és serdülők

A felnőtteknél megadott adagolási javaslat vonatkozik a gyermekekre és a serdülőkre is.

Az azatioprin biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében a krónikus ízületi gyulladás (juvenilis idiopátiás artritisz) és a szklerózis multiplex kezelésére még nem igazolták. Ezért a Jayempi ilyen betegségek kezelésére történő alkalmazása gyermekeknél nem ajánlott.

Alkalmazása időseknél

Csökkentett adag alkalmazására lehet szükség.

A Jayempi egyidejű bevétele étellel és itallal

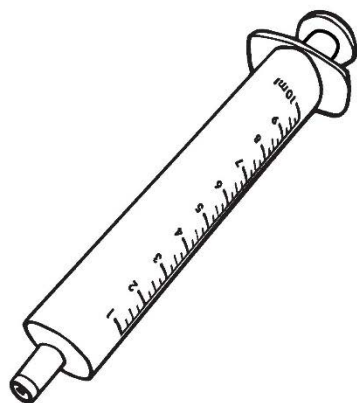
A Jayempi-t legalább 1 órával étkezés vagy tejfogyasztás előtt, vagy pedig 2 órával utána kell bevenni. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Jayempi minden adagjának bevétele után inni kell egy kis vizet. Ez biztosítja, hogy a teljes adag eljusson az emésztőrendszerbe, ne maradjon semennyi a szájban.

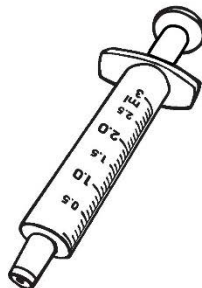
Alkalmazás

A dobozban található egy 200 ml űrtartalmú palack, egy kupak, egy palackadapter, valamint két adagolófecskendő (az egyiknek a dugattyúja és 3 ml az űrtartalma, a másiknak a dugattyúja és 10 ml az űrtartalma). Mindig a mellékelt fecskendők segítségével vegye be a gyógyszert.

**A csomagolás
tartalma**



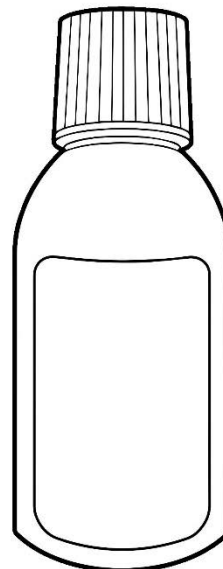
10 ml-es fecskendő
(3 ml-nél nagyobb adagokhoz)



3 ml-es fecskendő
(legfeljebb 3 ml-es adagokhoz)



Palackadapter



Palack

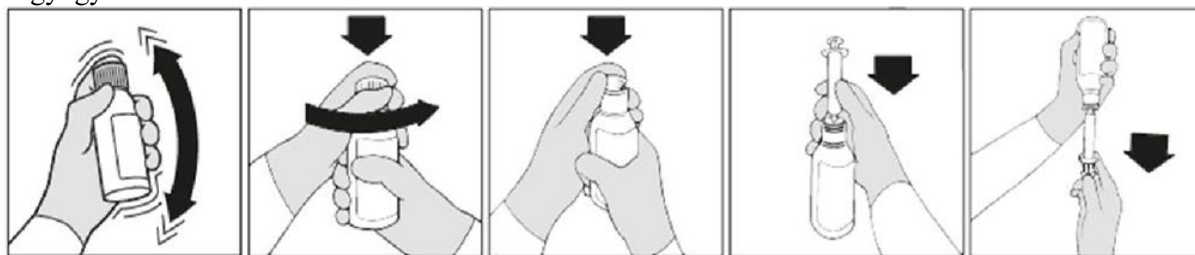
- A **kisebbik** szájfecskendő 3 ml űrtartalmú, és 0,5 ml-től 3 ml-ig van beosztva, 0,1 ml-es skálabeosztással. Segítségével a legfeljebb 30 mg-os adagokat lehet kimérni, 1 mg (0,1 ml) pontossággal.
Például:
 - ha az előírt adag 14 mg, akkor a 3 ml-es fecskendő segítségével szívjon fel 1,4 ml-t.
 - ha az előírt adag 26 mg, akkor a 3 ml-es fecskendő segítségével szívjon fel 2,6 ml-t.
- A **nagyobbik** szájfecskendő 10 ml űrtartalmú, és 1 ml-től 10 ml-ig van beosztva, 0,25 ml-es skálabeosztással. Segítségével 30 mg-nál nagyobb adagokat lehet kimérni, 2,5 mg (0,25 ml) pontossággal.
Például:
 - ha az előírt adag 32 mg, akkor a 10 ml-es fecskendő segítségével szívjon fel 3,25 ml-t.
 - ha az előírt adag 54 mg, akkor a 10 ml-es fecskendő segítségével szívjon fel 5,5 ml-t.
 - ha az előírt adag 140 mg, akkor a 10 ml-es fecskendő segítségével szívjon fel 10,0 ml-t, majd pedig még 4,0 ml-t (tehát összesen 14 ml-t).

Fontos, hogy a megfelelő adagoló szájfecskendőt használja a gyógyszer beviteléhez. Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze elmondja Önnek, hogy az előírt adagtól függően melyik fecskendőt kell használnia.

Akár saját maga veszi be a gyógyszert, akár egy gyermeknek vagy másik személynek adja be, előtte és utána is mosson kezet. Azonnal törölje fel, ha a gyógyszer kifröccsent. A Jayempi kimérésekor és beadásakor használjon eldobható gumikesztyűt, hogy csökkentse a gyógyszer bőrrel való érintkezésének kockázatát.

Ha a Jayempi érintkezne a bőrrel, a szemekkel vagy az orral, azonnal alaposan le kell mosni szappanos vízzel.

A gyógyszer alkalmazásakor kövesse az alábbi utasításokat:



1. ábra

2. ábra

3. ábra

4. ábra

5. ábra

1. A Jayempi alkalmazása előtt vegyen fel eldobható kesztyűt.
2. Rázza fel a palackot, hogy jól összekeveredjen a gyógyszer **(1. ábra)**.
3. Távolítsa el a palack kupakját **(2. ábra)**, és erősen nyomja bele az adaptert a palack tetejébe, és hagyja rajta a későbbi adagok kiméréséhez **(3. ábra)**.
4. Nyomja az adagolófecskendő hegyét az adapter nyílásába **(4. ábra)**. Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze elmondja Önnek, hogy melyik fecskendőt kell használnia.
5. Fordítsa a palackot fejjel lefelé **(5. ábra)**.
6. Húzza vissza a fecskendő dugattyúját, és kezdje felszívni a gyógyszert a palackból a fecskendőbe. A dugattyút a skálának addig a pontjáig húzza ki, amely megfelel az előírt adagnak **(5. ábra)**. Ha nem biztos abban, hogy mennyi gyógyszert kell felszívnia a fecskendőbe, minden esetben kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.
7. Fordítsa vissza a palackot az eredeti helyzetbe, és óvatosan húzza ki a fecskendőt az adapterből; eközben a fecskendőt ne a dugattyúnál, hanem a testénél fogva tartsa.
8. Óvatosan helyezze a fecskendő végét a szájába, oldalra, az oldalsó fogai közelébe.
9. A dugattyú lassú és óvatos megnyomásával spriccelje be a gyógyszert a szájüregébe, oldalra, az oldalsó fogai környékére, majd nyelje le a gyógyszert. NE nyomja meg erősen a dugattyút, és ne a szájüreg hátulsó középső része felé, vagyis ne a torok felé spriccelje a készítményt, mert félrenyelheti.
10. Vegye ki a fecskendőt a szájából.
11. Nyelje le a belsőleges oldat adagját, majd igyon egy kevés vizet, hogy biztosan ne maradjon gyógyszer a szájában.
12. Helyezze vissza a palackra a kupakot úgy, hogy közben az adaptert ne távolítsa el. Győződjön meg arról, hogy a kupak jól záródik.
13. Mossa el a fecskendőt hideg vagy meleg csapvízzel, és alaposan öblítse le. Tartsa a fecskendőt a víz alá, és mozgassa a dugattyút ki és be több alkalommal, hogy a fecskendő belseje tiszta legyen. A fecskendőt hagyja teljesen megszáradni, mielőtt újra felhasználná a következő adaghoz. A fecskendőt tiszta helyen, a gyógyszerrel együtt kell tárolni.

Ismételje meg a fentieket minden adag kimérésekor, a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze utasításainak megfelelően.

Ha az előírtnál több Jayempi-t vett be

Ha az előírtnál több Jayempi-t vett be, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához vagy menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer dobozát.

A túlادagolás legvalószínűbb tünete a csontvelő működésének csökkenése, amely a túlادagolás után 9–14 nappal éri el a maximumot.

A csontvelő működésének csökkenése azzal jár, hogy romlik a vérkép (bizonyos vérsejtekből nem lesz elég a vérben), és súlyos esetekben veszélyes fertőzésekhez és más súlyos hatásokhoz is vezethet. A csontvelőműködés csökkenésének tünetei: kimerültség, a száj és a torok kisebesedése, láz és fertőzés, valamint megmagyarázhatatlan véraláfutások és vérzések.

Ha elfelejtette bevenni a Jayempi-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A következő adagot vegye be a szokásos módon.

Ha több adagot is elfelejtett bevenni, beszéljen kezelőorvosával.

Ha idő előtt abbahagyja a Jayempi szedését

A Jayempi-kezelésnek mindig szoros orvosi felügyelet mellett kell történnie. Beszéljen kezelőorvosával, ha szeretné szüneteltetni vagy leállítani a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha Önnél az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik, hagyja abba a Jayempi szedését, és haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát vagy menjen kórházba:

- Allergiás reakció, melynek jelei az alábbiak lehetnek: általános fáradtság, szédülés, hányinger, hányás vagy hasmenés, láz, hidegrázás, bőrpír, bőr alatti csomók vagy bőrkütiés, izomfájdalom vagy ízületi fájdalom, a vizelet színének megváltozása (veseproblémák), mellkasi fájdalom, légszomj vagy lábdagadás (szívproblémák), zavartság, ájulás közeli állapot vagy gyengeség (alacsony vérnyomás miatt).
- Vérellal vagy csontvelőjével kapcsolatos problémák, illetve az alábbi jelek: gyengeség, fáradtság, sápadtság, könnyen véraláfutásos lesz, szokatlan vérzés vagy fertőzések (ezek nagyon gyakori mellékhatások lehetnek, amelyek 10 betegből több mint 1 beteget érinthetnek).
- Az agy visszafordítható duzzanata, melynek tünetei közé tartozik a súlyos fejfájás, látászavarok, görcsrohamok, zavartság és csökkent tudatállapot, illetve kísérheti magas vérnyomás is (poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma, PRES).

Ha Önnél az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát vagy menjen kórházba:

- láz vagy fertőzésre utaló bármilyen jel, például fejfájás és testszerte jelentkező fájdalom, köhögés vagy nehézlégzés (tüdőgyulladásra hasonló)
- ha bárányhimlős vagy övsömörös személylyel találkozott
- ha a következők bármelyikét észleli: fekete (szurokszerű) széklet, véres széklet, hasi fájdalom, a bőr és a szemfehérje besárgulása
- túl könnyen kialakul véraláfutás vagy szokatlan vérzés
- indokolatlanul kimerültnek érzi magát
- csomót észlel bárhol a testen
- bármilyen változást észlel a bőrén, például hólyagosodást vagy hámlást
- egészségi állapota hirtelen rosszabbodik

Az egyéb mellékhatások közé tartoznak az alábbiak:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- Alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia), amelyet vérvétel mutat ki, és fertőzést okozhat.
- Fertőzések a szervátültetésen átesett betegeknél, akik a Jayempi-t más immunszuppresszáns gyógyszerekkel együtt szedik.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), ami véraláfutások kialakulásához vagy vérzékenységhez vezethet.
- Hányinger, esetenként hányás is.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Alacsony vörösvérsejtszám (vérszegénység), amely kimerültséget, fejfájást, szédülést, sápadtságot, valamint testmozgáskor jelentkező légszomjat okozhat.
- Hasnyálmirigy-gyulladás, különösen szervátültetésen átesett betegeknél és gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegeknél.
- Fertőzések azoknál a betegeknél, akik nem kaptak más immunszuppresszáns gyógyszert az azatioprin mellett.
- Túlérzékenységi reakciók. Nagyon ritka esetekben felléptek halálos kimenetelű túlérzékenységi reakciók is.
- Májműködési zavarok következtében kialakuló halvány széklet, sötét vizelet, viszketés, a bőr és a szemfehérje sárgasága.
- Epepangás
- Májfunkciós paraméterek romlása.

A májkárosodás és az epepangás mértéke az adagtól függ, és a kezelés abbahagyása után általában csökken.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Különböző ráktípusok, köztük vérrák, nyirokák és bőrrák (rosszindulatú vérképzőszervi betegségek, például akut mieloid leukémia vagy mielodiszplázia, amelyek jellemzőek az immunszuppresszió esetén).
- Bizonyos fehérvérsejtek vagy vörösvérsejtek számának csökkenése (agranulocitózis, aplasztikus anémia, eritroid hipoplázia); az összes vérsejt számának csökkenése (pancitopénia); kóros, szokatlanul nagy, éretlen vörösvérsejtek fokozott megjelenése (megaloblasztos anémia), valamint túlságosan kis méretű vörösvérsejtek fokozott megjelenése.
Habár a vérkép általában a kezelés elején romlik, ilyen mellékhatások a kezelés során később is előfordulhatnak. Ezért a vérkép rendszeres ellenőrzése ajánlott még azoknál a betegeknél is, akiknek stabil az állapota a hosszú távú kezelés során.
- Potenciálisan életveszélyes súlyos májbetegség (például májkárosodás, nem cirrótikus portális hipertenzió vagy portoszinusoid érbetegség), különösen a hosszú távú kezelésben részesülő betegeknél. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő tünetek bármelyikét észleli: a bőr és a szemfehérje besárgulása (sárgaság), könnyen kialakuló véraláfutás, hasi diszkomfortérzés, étvágytalanság, fáradtság, hányinger vagy hányás.
Néhány esetben a Jayempi-kezelés abbahagyása enyhítheti a tüneteket.
- Hajhullás. Sok esetben javulhat annak ellenére, hogy tovább szedi az azatioprint. A hajhullás és az azatioprin alkalmazása közötti kapcsolat még nem tisztázott.

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Vérszegénység a vörösvérsejtek fokozott lebomlása miatt (hemolitikus anémia).
- A bőr hólyagosodásával és lehámlásával járó súlyos bőrreakciók, különösen a végtagokon, a szájon, a szemekben és a nemi szervek területén, rossz általános állapottal és lázzal kísérve (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis).
Beszámoltak sokféle reakcióról, amelyek valószínűleg allergiás eredetűek. Az ilyen túlérzékenységi reakciók jelei lehetnek: rossz közérzet, szédülés, álmoság, hányinger, hányás, hasmenés, láz, hidegrázás, bőrkiütés, a vérerek gyulladása, izomgyulladás és ízületi gyulladás, vérnyomásesés, veseműködési és májműködési zavarok, epeúti elzáródás. Nagyon ritka esetekben beszámoltak halálos kimenetelű túlérzékenységi reakciókról is.
- A Jayempi-kezelés leállítása után a tüdőgyulladás javul.

- A vastagbél súlyos gyulladásos betegségei (kolitisz, divertikulitisz) és bélperforáció, a szervátültetésen átesett betegeknél.
- Súlyos hasmenés a gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegeknél.
- Emésztési zavar, amely hasmenést, hasi fájdalmat, székrekedést, hányingert és hányást okoz.
- Egy bizonyos típusú limfóma (hepatoszplenikus T-sejtes limfóma).
- Az agy fehérállományának egy bizonyos betegsége (PML), amelyet a JC vírus okoz.

Ha időnként hányással járó hányingerben szenved, kezelőorvosa azt javasolhatja, hogy a tünetek csökkentése érdekében étkezés után vegye be a Jayempi-t. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha súlyos hasmenést, illetve hányingert vagy hányást tapasztal.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Körülhatárolt, pigmentált bőrkiütéssel, hasmenéssel, valamint romló memóriával és érvelési vagy egyéb gondolkodási képességekkel társuló B₃-vitamin-hiány (pellagra).
- Bőrkiütés jelentkezhet (kiemelkedő piros, rózsaszín vagy lila csomók, amelyek érintésre fájdalmasak), különösen a karján, kezén, ujján, az arcán és a nyakán, és láz is kísérik (Sweet-szindróma, vagy más néven: akut, lázzal járó neutrofil dermatózis).
- Napfénnel szembeni érzékenység, amely a bőr elszíneződését vagy bőrkiütést okozhat.
- Nyálmirigygyulladás.
- Remegés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Jayempi-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a palackon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:” vagy „Felh.:”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
- A palackot tartsa jól lezárva, hogy megakadályozza a készítmény esetleges megromlását és csökkentse a véletlen kifröccsenés kockázatát.
- A palack első felbontása után 12 héttel dobja ki a fel nem használt mennyiséget.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Jayempi?

A készítmény hatóanyaga az azatioprin. A szuszpenzió 10 mg azatioprint tartalmaz milliliterenként.

Egyéb összetevők: nátrium-benzoát (E211), szukralóz (E955), banánaroma, citromsav-monohidrát, mikrokristályos cellulóz és karmellóz-nátrium, xantángumi és tisztított víz. Lásd 2. pont: „A Jayempi nátrium-benzoátot tartalmaz” és „A Jayempi nátriumot tartalmaz”.

Milyen a Jayempi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Jayempi sárga színű, viszkózus belsőleges szuszpenzió. Gyermekbiztos kupakkal ellátott, 200 ml-es üvegpalackban kerül forgalomba. Minden dobozban egy palack, egy palackadapter és két adagolófecskendő található (az egyik egy 3 ml-ig beosztott, dugattyús fecskendő; a másik pedig egy 10 ml-ig beosztott, dugattyús fecskendő).

Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze elmondja Önnek, hogy az előírt adagtól függően melyik fecskendőt kell használni.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Németország

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az előírt adagolásnak megfelelő térfogat (ml) kiméréséhez a csomagolás kétféle szájfecskendőt tartalmaz: egy 3 ml-est és egy 10 ml-est. A szájfecskendők skálabeosztása 0,1 ml-es (1 mg-os), illetve 0,25 ml-es (2,5 mg-os).

Az alábbi táblázat a dózis (mg) és térfogat (ml) átváltását mutatja be, a kétféle szájfecskendő használata esetén; életkor, testtömeg és előírt dózis szerinti bontásban.

1. táblázat: Dózis (mg) és térfogat (ml) átváltás a kétféle szájfecskendő használata esetén

Életkor (év)	Testtömeg* (kg)	Dózis†									
		1 mg/ttkg		2 mg/ttkg		3 mg/ttkg		4 mg/ttkg		5 mg/ttkg	
		mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml
0	3,3	3,3	0,3	6,6	0,7	9,9	1,0	13,2	1,3	16,5	1,7
1 hónap	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 hónap	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 hónap	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 hónap	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 hónap	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 hónap	7,9	7,9	0,8	15,8	1,6	23,7	2,4	31,6	3,25	39,5	4,00
1,0	9,6	9,6	1,0	19,2	1,9	28,8	2,9	38,4	3,75	48,0	4,75
1,5	10,9	10,9	1,1	21,8	2,2	32,7	3,25	43,6	4,25	54,5	5,50
2,0	12,2	12,2	1,2	24,4	2,4	36,6	3,75	48,8	5,00	61,0	6,00
3,0	14,3	14,3	1,4	28,6	2,9	42,9	4,25	57,2	5,75	71,5	7,25
4,0	16,3	16,3	1,6	32,6	3,25	48,9	5,00	65,2	6,50	81,5	8,25
5,0	18,3	18,3	1,8	36,6	3,75	54,9	5,50	73,2	7,25	91,5	9,25
6,0	20,5	20,5	2,1	41,0	4,00	61,5	6,25	82,0	8,25	102,5	10,25
7,0	22,9	22,9	2,3	45,8	4,50	68,7	7,00	91,6	9,25	114,5	11,50
8,0	25,4	25,4	2,5	50,8	5,00	76,2	7,50	101,6	10,25	127,0	12,75
9,0	28,1	28,1	2,8	56,2	5,50	84,3	8,50	112,4	11,25	140,5	14,00
10,0	31,2	31,2	3,0	62,4	6,25	93,6	9,25	124,8	12,50	156,0	15,50
12,0	38,2	38,2	3,75	76,4	7,75	114,6	11,50	152,8	15,25	191,0	19,00
15,0	55,5	55,5	5,50	111,0	11,00	166,5	16,75	222,0	22,25	277,5	27,75
18,0	67,0	67,0	6,75	134,0	13,50	201,0	20,00	268,0	26,75	335,0	33,50

*50. percentilis fiúknál, a WHO (0–10 éves) és az Egyesült Királyság (11–18 éves) növekedés táblázataiból

†A legfeljebb 30 mg-os dózisokat a 3 ml-es, 0,1 ml skálabeosztású szájfecskendővel kell felszívni. A 30 mg-nál nagyobb dózisokat a 10 ml-es, 0,25 ml skálabeosztású szájfecskendővel kell felszívni (szürkített mezők a táblázatban).

A kezelőorvosnak tájékoztatnia kell a beteget vagy gondozóját, hogy melyik fecskendőt kell használni a gyógyszer megfelelő mennyiségének beadásához.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) az azatioprinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Szív működési zavar (a túlérzékenységi reakciók részeként)

Figyelembe véve a szív működési zavarra (a túlérzékenységi reakciók részeként) vonatkozó elérhető szakirodalmi adatokat, beleértve hét, szoros időbeli összefüggést, pozitív de-challenge-et és/vagy re-challenge-et mutató esetet, valamint figyelembe véve a valószínű hatásmechanizmust, a PRAC úgy véli, hogy az azatioprin és a szív működési zavar (a túlérzékenységi reakciók részeként) közötti ok-okozati összefüggés legalábbis egy észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az azatioprint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Terhességi epepangás

Figyelembe véve a terhességi epepangásra vonatkozó elérhető szakirodalmi adatokat és spontán bejelentéseket, beleértve nyolc, szoros időbeli összefüggést és a pozitív de-challenge-et mutató esetet, valamint figyelembe véve a valószínű hatásmechanizmust, a PRAC úgy véli, hogy az azatioprin és a terhességi epepangás közötti ok-okozati összefüggés legalábbis egy észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az azatioprint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Pellagra/nikotinsavhiány

Figyelembe véve a pellagrára vonatkozó elérhető szakirodalmi adatokat, beleértve 8, szoros időbeli összefüggést és pozitív de-challenge-et mutató szakirodalmi esetet, valamint figyelembe véve a valószínű hatásmechanizmust, a PRAC úgy véli, hogy az azatioprin és a pellagra közötti ok-okozati összefüggés legalábbis egy észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az azatioprint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

Figyelembe véve a posterior reverzibilis encephalopathia szindrómára vonatkozó elérhető szakirodalmi adatokat és spontán bejelentéseket, beleértve néhány szoros időbeli összefüggést, pozitív de-challenge-et mutató esetet, valamint figyelembe véve a valószínű hatásmechanizmust, a PRAC úgy véli, hogy az azatioprin és a posterior reverzibilis encephalopathia szindróma közötti ok-okozati összefüggés legalábbis egy észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az azatioprint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Nyálmirigygyulladás

Figyelembe véve a nyálmirigygyulladásra vonatkozó elérhető szakirodalmi adatokat, beleértve 5, szoros időbeli összefüggést, valamint pozitív de-challenge-et és re-challenge-et mutató szakirodalmi esetet, illetve figyelembe véve a valószínű hatásmechanizmust, a PRAC úgy véli, hogy az azatioprin és a nyálmirigygyulladás közötti ok-okozati összefüggés legalábbis egy észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az azatioprint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Tremor

Figyelembe véve a tremorra vonatkozó elérhető szakirodalmi adatokat és spontán bejelentéseket, beleértve néhány szoros időbeli összefüggést, valamint pozitív de-challenge-et és/vagy re-challenge-et mutató esetet, illetve figyelembe véve a valószínű hatásmechanizmust, a PRAC úgy véli, hogy az azatioprin és a tremor közötti ok-okozati összefüggés legalábbis egy észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az azatioprint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Gyógyszerkölsönhatás az azatioprin és az allopurinol között

Figyelembe véve az azatioprin és az allopurinol közötti interakcióra vonatkozó, spontán bejelentésekből származó elérhető adatokat, a PRAC úgy véli, hogy a jelenlegi szöveg módosítása indokolt. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az azatioprint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az azatioprinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az azatioprint tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.