

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Jayempi 10 mg/ml mixtúra, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af dreifu inniheldur 10 mg af azatíopríni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Dreifan inniheldur 1,5 mg af natríumbensóati (E211) í hverjum ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, dreifa

Gul seigfljótandi dreifa

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Jayempi er ætlað til notkunar með öðrum ónæmisbælandi lyfjum til að fyrirbyggja höfnun á ígræðslu hjá sjúklingum sem fá ósamgena nýra-, lifrar-, hjarta-, lungna- eða briskirtilsígræðslu. Azatíoprín er ætlað sem hluti af ónæmisbælandi meðferð sem viðbót við ónæmisbælandi lyf sem meðferðin byggir aðallega á (grunn-ónæmisbæling).

Jayempi er notað sem ónæmisbælandi andmetabólíti, annaðhvort eitt sér eða, sem algengara er, ásamt öðrum lyfjum (yfirleitt barksterum) og/eða aðferðum sem hafa áhrif á ónæmissvar.

Jayempi er ætlað sjúklingum sem þola ekki sykurstera eða ef meðferðarsvörun er ófullnægjandi þrátt fyrir meðferð með háskammta af sykursteram, með eftirfarandi sjúkdóma:

- svæsna virka iktsýki (langvinna fjölíðagigt) sem tekst ekki að halda niðri með lyfjum með minni eiturrif (sjúkdómstemandi gigtarlyfjum)
- sjálfsnæmis lifrabólgu
- dreifða rauða úlfa
- húð- og vöðvabólgu
- risafrumuæðabólgu
- langvinna blöðrusótt og bólublöðrusóttarlíki
- Behçets sjúkdóm
- illviðráðanlegt sjálfsnæmis rauðalosblóðleysi sem orsakast af hitatengdum IgG-mótefnum (warm IgG antibodies)
- langvinna illviðráðanlega blóðdílásótt

Jayempi er notað til meðferðar við miðlungs til alvarlegum bólgusjúkdómi í þörmum (Crohn's sjúkdóm eða sáraristilsbólgu) hjá sjúklingum sem þurfa meðferð með sykursteram en þola þá ekki eða hjá sjúklingum sem ekki er hægt að meðhöndla við sjúkdómnum með öðrum almennum fyrstaval meðferðum.

Það er einnig ætlað til notkunar hjá fullorðnum sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum ef ábending er fyrir ónæmistemandi meðferð en beta-interferón-meðferð er ekki möguleg, eða stöðugleiki hefur náðst með fyrri meðferð með azatíopríni.

Jayempi er ætlað til meðferðar við útbreiddu vöðvaslensfári. Háð alvarleika sjúkdómsins skal gefa Jayempi með sykursterum vegna þess hve áhrif eru lengi að koma fram í byrjun meðferðar og minnka skal sykursteraskammtinn smám saman eftir nokkurra mánaða meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af gjöf ónæmisbælandi lyfja og eftirliti með þeim skal hefja meðferð með Jayempi.

Skammtar

Líffæraígræðsla

Háð því fyrirkomulagi ónæmisbælingar sem valið er, má gefa skammt allt að 5 mg/kg líkamsþyngdar á dag á fyrsta degi meðferðar.

Viðhaldsskammtur getur verið á bilinu 1-4 mg/kg líkamsþyngdar á dag og skal stilltur samkvæmt klínískri þörf og blóðfræðilegu þoli.

Meðferð með azatíopríni skal viðhaldið til frambúðar, jafnvel ef aðeins er þörf lítilla skammta, vegna hættu á höfnun ígrædda líffærisins.

MS-sjúkdómur (aðeins fullorðnir)

Venjulegur skammtur fyrir meðferð við MS-sjúkdómi með köstum er 2-3 mg/kg líkamsþyngdar á dag. Meðferð getur þurft að standa lengur en í 1 ár áður en áhrifin koma fram og a.m.k. 2 ár geta þurft að líða áður en sjúkdómurinn er orðinn viðráðanlegur.

Vöðvaslensfár

Ráðlagður skammtur fyrir meðferð við vöðvaslensfári er 2-3 mg/kg líkamsþyngdar á dag.

Árangur af meðferð kemur venjulega fram í fyrsta lagi 2-6 mánuðum eftir að hún hefst. Háð alvarleika sjúkdómsins skal gefa Jayempi með sykursterum í upphafi meðferðar vegna þess hve áhrifin eru lengi að koma fram. Minnka má sykursteraskammtinn smám saman á nokkrum mánuðum.

Meðferð með Jayempi skal standa í a.m.k. 2-3 ár.

Langvinn virk sjálfsnæmis lifrabólga

Upphafsskammtur er venjulega á bilinu 1,0-1,5 mg/kg líkamsþyngdar á dag og viðhaldsskammtur er allt að 2 mg/kg líkamsþyngdar á dag.

Skammtur við önnur skilyrði

Almennt er upphafsskammtur 1-3 mg/kg líkamsþyngdar á dag og skal stilltur samkvæmt klínískri svörun (sem kemur mögulega ekki fram vikum eða mánuðum saman) og blóðfræðilegu þoli.

Þegar meðferðarsvörun er náð skal íhuga að minnka viðhaldsskammtinn í minnstu skammta sem viðhalda þeirri svörun. Ef enginn bati sést hjá sjúklingnum innan 3-6 mánaða skal íhuga að hætta meðferð með lyfinu.

Sá viðhaldsskammtur sem þörf er á getur verið á bilinu tæplega 1 mg/kg líkamsþyngdar á dag til 3 mg/kg líkamsþyngdar á dag eftir því sjúkdómsástandi sem til meðhöndlunar er og einstaklingsbundinni svörun sjúklings, þ.m.t. blóðfræðilegu þoli.

Hins vegar skal íhuga að veita sjúklingum með bólgu sjúkdóm í þörmum meðferð í a.m.k. 12 mánuði, en svörun við meðferðinni er mögulega eingöngu greinanleg klínískt eftir þrjá til fjóra mánuði.

Milliverkun við xantínoxídasahemla

Þegar xantínoxídasahemlar eru notaðir samhliða, svo sem allópúrínól, oxípúrínól eða tíópúrínól, skal minnka azatíoprín skammtinn í fjórðung af venjulegum skammti, þar sem allópúrínól, óxípúrínól og tíópúrínól draga úr umbroti azatíopríns (sjá kafla 4.5).

Taflan að neðan sýnir hvernig á að breyta skammti (mg) í rúmmál (ml) með munngjafarsprautunum tveim, fyrir mismunandi aldur, þyngd og skammtastærð.

Tafla 1: Umbreyting skammts (mg) í rúmmál (ml) með munngjafarsprautunum tveim

Aldur (ár)	Þyngd* (kg)	Skammtur†									
		1 mg/kg		2 mg/kg		3 mg/kg		4 mg/kg		5 mg/kg	
		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 mánuður	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 mánuðir	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 mánuðir	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 mánuðir	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 mánuðir	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 mánuðir	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. hundraðsmark fyrir drengi skv. vaxtarritum frá WHO (0-10 ára) og Bretlandi (11-18 ára)

†Draga skal skammta ≤30 mg með 3-ml munngjafarsprautunni með 0,1ml (1 mg) kvarða. Draga skal skammta >30mg með 10ml munngjafarsprautunni með 0,25ml (2,5 mg) kvarða (skyggðir reitir).

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Lífæraigræðsla

Börn fá sömu skammta og fullorðnir.

Vöðvaslensfár

Börn fá sömu skammta og fullorðnir.

Langvinn virk sjálfsnæmis lifrabólga

Börn fá sömu skammta og fullorðnir.

Skammtur við önnur skilyrði

Börn fá sömu skammta og fullorðnir.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Jayempi hjá börnum (0 til 16 ára). Engar upplýsingar liggja fyrir.

MS-sjúkdómur

Notkun Jayempi á ekki við hjá börnum við ábendingunni MS-sjúkdómur.

Börn í ofþyngd

Börn sem talin eru í ofþyngd kunna að þurfa skammta í efri mörkum skammtabilsins. Því er mælt með nákvæmu eftirliti með svörun þeirra við meðferð (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Mælt er með því að hafa eftirlit með nýrna- og lifrarstarfsemi og minnka skammtinn ef skerðing á starfsemi kemur fram (sjá kafla 5.2). Skammturinn sem notaður er á að vera í neðri mörkum venjulegra skammtastærða. Sjá upplýsingar um eftirlit með blóðkornatalningu í kafla 4.4.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta lifrar- og/eða nýrnastarfsemi skal minnka skammtinn í neðri mörk venjulegra skammtastærða (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með TPMT-skort

Sjúklingar með arfgengan skort á virkni eða enga virkni tíópúrín S-metýltransferasa (TPMT) eru í aukinni hættu á alvarlegum eituráhrifum af venjulegum skömmtum af azatíopríni og þurfa yfirleitt verulega minnkaða skammta. Ákjósanlegur upphafsskammtur fyrir arfhreina sjúklinga með skort hefur ekki verið ákvarðaður (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Flestir sjúklingar með arfblendinn TPMT-skort þola ráðlagða azatíoprínskammta, en einhverjir gætu þurft minnkaða skammta. Greiningarpróf fyrir arfgerð og svipgerð TPMT eru tiltæk (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með NUDT15 afbrigði

Sjúklingar með arfgengt, stökkbreytt NUDT15 gen eru í aukinni hættu á alvarlegum eituráhrifum af azatíopríni (sjá kafla 4.4). Yfirleitt er nauðsynlegt að minnka skammta hjá þessum sjúklingum, einkum þeim sem eru með NUDT15 afbrigði hreinnar arfgerðar. Íhuga má að gera arfgerðargreiningu á NUDT15 afbrigðum áður en meðferð með azatíopríni er hafin. Í öllum tilfellum er nákvæmt eftirlit með blóðkornatalningu nauðsynlegt (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Jayempi er til inntöku og verður að endurblanda með því hrista það fyrir skömmtun.

Til að mæla skammtinn í ml í samræmi við skammtaráðleggingar eru tvær munngjafarsprautur í pakkningunni; 3 ml og 10 ml. Munngjafarsprauturnar eru kvarðaðar með 0,1 ml (1 mg) og 0,25 (2,5 mg) þrepum, í sömu röð.

Heilbrigðisstarfsmaðurinn skal ráðleggja sjúklingnum eða umönnunaraðilanum hvora sprautuna skuli nota til að tryggja að rétt magn sé gefið.

Hjá fullorðnum sem eiga ekki í erfiðleikum með að kyngja geta inntökulyf á föstu formi átt betur við og verið hentugri.

Taka skal Jayempi a.m.k. 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir neyslu á máltíð eða mjólk.

Drekka skal vatn eftir hvern skammt til að tryggja að nákvæmt magn lyfsins berist í maga.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu azatíopríni, 6-merkaptópúríni (umbrotsefni azatíopríns) eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Öll lifandi bóluefni, sérstaklega við berklum, bólusótt eða mýgulusótt (sjá kafla 4.5).
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eftirlit

Séu þegar fyrir hendi alvarlegar sýkingar, alvarlegir sjúkdómar í lifur eða beinmerg eða brisbólga, skal aðeins hefja meðferð með Jayempi að undangenginni vandlegri greiningu á ávinningi og áhættu og að viðhöfðum neðangreindum varúðarráðstöfunum.

Sérstaklega skal fylgjast með blóðkornatalningu. Ef nauðsyn krefur skal minnka viðhaldsskammt í minnsta skammt sem dugar til að veita klíniska svörun.

Aðeins skal ávísa azatíopríni ef hægt er að hafa viðeigandi eftirlit með sjúklingnum með tilliti til áhrifa á blóðmynd og lifur meðan á meðferð stendur.

Á fyrstu 8 vikum meðferðar skal gera fulla blóðkornatalningu, þ.m.t. talningu blóðflagna, a.m.k. vikulega. Talningin skal framkvæmd oftár:

ef stórir skammtar eru notaðir

- hjá öldruðum
- ef nýrnastarfsemi er skert. Ef fram koma eituráhrif í blóði skal minnka skammtinn (sjá einnig kafla 4.2 og 5.2)
- ef lifraráhrif er skert. Þá skal fylgjast reglulega með lifraráhrifum og ef fram koma eituráhrif á lifur eða í blóði skal minnka skammtinn (sjá einnig kafla 4.2 og 5.2)

Sérstaklega skal fylgjast vel með sjúklingum með skerta lifraráhrifum sem nota azatíoprín þar sem tilkynnt hefur verið um lífshættulegar lifrarskemmdir (sjá kafla 4.8). Það er sérstaklega mikilvægt hjá sjúklingum með verulega skerta lifraráhrifum og skal azatíoprín þá aðeins notað eftir vandlega greiningu á ávinningi og áhættu.

Stundum hefur verið greint frá gallteppu á meðgöngu í tengslum við meðferð með azatíopríni (sjá kafla 4.6). Ef fram kemur gallteppa á meðgöngu verður að meta hvert tilvik fyrir sig, með hliðsjón af áhættu og ávinningi af notkun lyfsins (hægt er að stöðva meðferð/lækka skammta).

Azatíoprín hefur eituráhrif á lifur og skal því framkvæma próf á lifraráhrifum reglulega meðan á meðferð stendur. Ráðlegt er að hafa tíðara eftirlit með sjúklingum sem eru með lifrarsjúkdóm og sjúklingum sem fá aðra meðferð sem veldur hugsanlega eituráhrifum á lifur. Tilkynnt hefur verið um portæðarháþrýsting sem ekki tengist skorpulífur/portæðar-sinusoidal háráðasjúkdóm (cirrhotic portal hypertension/postosinusoidal vascular disease). Fyrstu einkenni eru afbrigðileg lifrarsím, væg gula, blóðflagnafæð og miltisstækkun (sjá kafla 4.8). Upplýsa skal sjúklinga um einkenni lifrarskaða og ráðleggja þeim að hafa strax samband við lækinn komi þessi einkenni fram.

Eftir 8 vikur má framkvæma blóðkornatalningu sjaldnar og þá mánaðarlega, a.m.k. ekki sjaldnar en á 3 mánaða fresti (ársfjórðungslega).

Við fyrstu teikn um afbrigðilega breytingu á blóðkornatalningu skal stöðva meðferð tafarlaust þar sem hvítfrumum og blóðflögum kann að fækka áfram eftir að meðferð er hætt.

Ráðleggja skal sjúklingum sem fá meðferð með azatíopríni að hafa tafarlaust samband við lækni ef þeir fá einkenni sýkingar, óvænta marbletti eða blæðingar eða önnur einkenni mergbælingar. Mergbæling gengur til baka ef gjöf azatíopríns er hætt tafarlaust.

Tíópúrin metýltransferasi (TPMT)

Um 10% sjúklinga hafa minnkaða virkni ensímsins tíópúrin metýltransferasa (TPMT) vegna genafjölbreytni. Sérstaklega hjá arfhreinum einstaklingum er niðurbrot azatíoprins skert, sem veldur aukinni hættu á eitruverkun á beinmerg.

Þessi áhrif geta verið aukin ef samhliða eru gefin lyf sem hamla ensíminu TPMT, t.d. olsalazín, mesalazín eða súlfasalazín (sjá kafla 4.5). Einnig hefur verið greint frá hugsanlegum tengslum milli minnkaðrar virkni TPMT og áunnins hvítblæðis og afbrigðilegs mergvaxtar hjá einstökum sjúklingum sem fengu 6-merkaptópúrin (virkt umbrotsefni azatíoprins) ásamt öðrum frumudrepandi lyfjum (sjá kafla 4.8).

Ráðlagt er að framkvæma próf fyrir TPMT skorti áður en meðferð er hafin, einkum meðferð með azatíopríni í háum skömmtum sem og ef vart verður örrar fækkunar á blóðkornatalningu.

Sjúklingar með NUDT15 afbrigði

Sjúklingar með arfgengt stökkbreytt NUDT15 gen eru í aukinni hættu á alvarlegum eitruáhrifum af azatíopríni, svo sem snemmbúinni hvítfrumnafæð og hárlösi, við venjulega skammta af tíópúríni. Almennt er þörf að minnka skammta hjá þessum sjúklingum, einkum þeim sem eru arfhreinir berar NUDT15 afbrigðisins (sjá kafla 4.2). Tíðni NUDT15 c.415C>T er misjöfn eftir kynstofnum, um 10% hjá einstaklingum frá Austur-Asíu, 4% frá rómönsku Ameríku, 0,2% frá Evrópu og 0% frá Afríku. Í öllum tilfellum er nákvæmt eftirlit með blóðkornatalningu nauðsynlegt.

Lesch-Nyhan heilkenni

Takmörkuð gögn benda til þess að azatíoprín hafi ekki áhrif hjá sjúklingum með arfgengan skort á hýpóxantín-gúanín-fosfóríbósýl transferasa (Lesch-Nyhan-heilkenni). Því skal ekki nota azatíoprín hjá þessum sjúklingum.

Sýking af völdum hlaupabólu- ristilveiru (varicella zoster)

Sýkingar af völdum varicella zoster veiru (sem veldur hlaupabólu og ristli) geta orðið alvarlegar meðan á meðferð með ónæmisbælandi lyfjum stendur (sjá kafla 4.8).

Áður en meðferð með ónæmisbælandi lyfjum er hafin, skal læknirinn kanna hvort sjúklingurinn hefur fengið sýkingu af völdum hlaupabólu-ristilveiru. Sermismæling getur verið hjálpleg til að ákvarða hvort slík útsetning hafi átt sér stað.

Sjúklingar sem ekki hafa verið útsettir fyrir veirunni eiga að forðast að umgangast sjúklinga með hlaupabólu eða ristil. Ef sjúklingur er útsettur fyrir hlaupabólu-ristilveiru skal gera ráðstafanir til að koma í veg fyrir að hann sýkist af hlaupabólu eða ristli og íhuga má flutta ónæmingu (passive immunisation) með ónæmisglóbúlíni gegn hlaupabólu- og ristilveiru.

Sýkist sjúklingur af hlaupabólu-ristilveiru skal gera viðeigandi ráðstafanir, t.d. mögulega meðferð með veirulyfjum, stöðvun azatíoprín meðferðar og stuðningsmeðferð.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er tækifærissýking af völdum JC veiru sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum sem fá azatíoprín samhliða öðrum ónæmisbælandi lyfjum (sjá kafla 4.8). Stöðva skal ónæmisbælandi meðferð þegar vart verður fyrstu teikna eða einkenna ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu og framkvæma viðeigandi mat til að staðfesta greiningu.

Stökkbreytandi hrif

Sýnt hefur verið fram á litningagalla í bæði karl- og kvenkyns sjúklingum sem hafa fengið meðferð með azatíopríni. Erfitt er að meta hlutverk azatíoprins í þróun þeirra galla.

Sýnt hefur verið fram á litningagalla sem hverfa með tímanum í eítílfrumum afkvæma sjúklinga sem fengið hafa meðferð með azatíopríni. Ekki hafa komið fram neinar augljósar líkamlegar vísbendingar um galla í afkvæmum sjúklinga sem fengu meðferð með azatíopríni nema í afar sjaldgæfum tilvikum.

Sýnt hefur verið fram á að azatíoprín og langbylgju útfjólublátt ljós eru samverkandi í að valda litningaskemmdum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með azatíopríni við hinum ýmsu sjúkdómum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Sjúklingar á ónæmisbælandi meðferð, þ.m.t. með azatíopríni, eru í aukinni hættu á að fá eítílfrumukrabbamein og aðra illkynja sjúkdóma, einkum húðkrabbamein (sortuæxli og önnur), sarkmein (Kaposi sarkmein og önnur) og staðbundið leghálskrabbamein (sjá kafla 4.8). Hin aukna hættu virðist tengjast magni og lengd ónæmisbælingar. Greint hefur verið frá því að með því að hætta ónæmisbælingu kunni hin illkynja eítílfrumufjölgun að ganga til baka að hluta.

Því skyldi beita meðferð með mörgum ónæmisbælandi lyfjum (þ.m.t. tíópúrínunum) af varúð enda getur hún valdið illkynja eítílfrumufjölgun sem hefur leitt til dauða í nokkrum tilkynntum tilvikum. Séu mörg ónæmisbælandi lyf gefin samhliða eykst hættu á illkynja eítílfrumu fjölgun sem tengist Epstein-Barr-veirusýkingu.

Tilkynnt hefur verið um T-frumu eitlaæxli í lifur og milta hjá sjúklingum með bólgusjúkdóm í þörmum sem nota azatíoprín samhliða TNF-hamlandi lyfjum.

Sjúklingar sem fá mörg ónæmisbælandi lyf geta verið í hættu á að verða fyrir of mikilli ónæmisbælingu. Því skal nota minnstu skammta sem hafa tilætluð áhrif handa þeim.

Eins og á við um sjúklinga í sérstakri hættu á að fá húðkrabbamein skal takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og útfjólubláu ljósi. Sjúklingar skulu klæðast hlífðarfatnaði og nota sólarvörn með háum varnarstuðli til að lágmarka hættuna á húðkrabbameini og ljósnæmi (sjá einnig kafla 4.8).

Virkjunarheilkenni átfrumna

Virkjunarheilkenni átfrumna er þekktur lífshættulegur kvilli sem getur komið fram hjá sjúklingum með sjálfsnæmissjúkdóma, einkum bólgusjúkdóm í þörmum, og hugsanlegt er að notkun azatíopríns geri sjúklinga viðkvæmari fyrir honum. Ef virkjunarheilkenni átfrumna kemur fram eða ef grunur vaknar um slíkt þarf að meta ástandið og hefja meðferð eins fljótt og auðið er og hætta meðferð með azatíopríni. Læknar þurfa að vera vakandi fyrir einkennum sýkinga á borð við Epstein-Barr veirusýkingu og stórfrumuveirusýkingu enda eru þær þekktar kveikjur fyrir virkjunarheilkenni átfrumna.

Vansköpunarvaldur/getnaðarvarnir

Í forklínískum rannsóknum reyndist azatíoprín stökkbreytandi og vansköpunarvaldandi (sjá kafla 5.3). Þar eð upplýsingar um vansköpunarvaldandi áhrif azatíopríns hjá mönnum eru misvísandi skulu bæði karl- og kvenkyns sjúklingar á barneignaaldri nota getnaðarvörn meðan þeir fá meðferð með azatíopríni og í a.m.k. sex mánuði eftir að henni lýkur. Þetta á einnig við um sjúklinga með skerta frjósemi vegna langvinnrar þvageitrunar enda verður frjósemi yfirleitt aftur eðlileg eftir líffæraígræðslu. Greint hefur verið frá því að azatíoprín hafi áhrif á virkni getnaðarvarnarlykkju (spíral eða T-laga „koparlykkju“). Því er mælt með notkun annarra eða viðbótar getnaðarvarna (sjá einnig kafla 4.6).

Vöðvaslakandi lyf

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar azatíoprín er gefið samhliða vöðvaslakandi lyfjum svo sem atrakúríni, rókúróníni, eístrakúríni og súxametóníni (einnig þekkt sem súkkínýlkólín) (sjá kafla 4.5). Svæfingalæknar skulu athuga hvort sjúklingar þeirra hafa fengið azatíoprín fyrir skurðaðgerð.

Bólusetning

Bólusetning með lifandi bóluefnum getur valdið sýkingum hjá ónæmisbældum sjúklingum. Því er ráðlegt að sjúklingum sé ekki gefið lifandi bóluefni fyrr en a.m.k. 3 mánuðum eftir að meðferð með azatíopríni lýkur (sjá kafla 4.5).

Efnaskipta- og næringarkvillar

Gjöf púrínhlíðstæðna (azatíoprín og merkaptópúrín) getur haft áhrif á umbrotsleið níasíns, sem leiðir hugsanlega til níkótínsýrskorts/húðkröm. Greint hefur verið frá nokkrum tilfellum við notkun azatíopríns, einkum hjá sjúklingum með langvinnan bólgusjúkdóm í þörmum (Crohns sjúkdóm eða sáraristilsbólgu). Hafa skal í huga greiningu á húðkröm hjá sjúklingum með staðbundin lituð útbrot (húðbólgu), maga- og garnabólgu (niðurgangur) og víðtæka taugaröskun, meðal annars vitsmunahrörnun (vitglöp). Hefja verður viðeigandi lækni meðferð með gjöf uppbótarmeðferðar með níasíni/níkótínamíði og hafa skal í huga að lækka skammta azatíopríns eða hætta notkun þess.

Ríbavírín

Ekki er mælt með samhliða notkun ríbavíríns og azatíopríns. Ríbavírín getur dregið úr verkun azatíopríns og aukið eitrunaráhrif þess (sjá kafla 4.5).

Mergbælandi lyf

Þegar azatíoprín er notað samhliða mergbælandi lyfjum skal minnka skammtinn.

Hjálparefni

Natríumbensóat

Lyfið inniheldur 1,5 mg af natríumbensóati í hverjum ml sem jafngildir 300 mg/200 ml.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Bóluefni

Ónæmisbælandi áhrif azatíopríns geta leitt til afbrigðilegrar og hugsanlega skaðlegrar svörunar við lifandi bóluefnum. Því er mælt með að sjúklingum sé ekki gefið lifandi bóluefni fyrr en a.m.k. 3 mánuðum eftir að meðferð með azatíopríni lýkur (sjá kafla 4.4).

Ekki má bólusetja ónæmisbælda sjúklinga með lifandi bóluefni vegna hættu á að þeir sýkist af því (sjá kafla 4.4).

Líkur eru á minnkaðri ónæmissvörun við óvirkjuðu eða afeitruðu bóluefni. Þetta hefur sést við lifrabólgu-B bóluefni hjá sjúklingum sem fengu samhliða meðferð með azatíopríni og barksterum. Því skal ávallt athuga árangur af bólusetningu með títrun.

Lítill klínísk rannsókn bendir til þess að venjulegir meðferðarskammtar af azatíopríni dragi ekki úr ónæmissvörun við fjölgildu bóluefni gegn pneumókokkum (metið á grundvelli meðalstyrks sértækra andhjúps mótefna).

Áhrif af gjöf lyfja sem gefin eru samhliða azatíopríni

Ríbavírín

Ríbavírín hamlar ensíminu ínósín-mónófosfat-dehýdrógenasa (IMPDH), sem leiðir til minni myndunar á virkum 6-tíógúanín-núkleótíðum. Tilkynt hefur verið um verulega mergbælingu eftir samhliða gjöf azatíopríns og ríbavíríns; því er ekki mælt með að gefa þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Frumuhemjandi/mergbælandi lyf

Forðast skal að gefa samhliða frumuhemjandi lyf eða lyf sem kunna að hafa mergbælandi áhrif, svo sem penisillamín, eftir því sem kostur er (sjá kafla 4.4). Misvísandi klínískar upplýsingar liggja fyrir um hvort milliverkanir milli azatíopríns og trímétópríns/súlfametoxasóls valdi alvarlegum röskunum á blóðmynd.

Tilkynt hefur verið um tilvik sem gefa til kynna að raskanir á blóðmynd geti komið fram vegna samhliða gjafar azatíopríns og ACE-hemla.

Gefið hefur verið til kynna að címetidín og indómetacín geti haft mergbælandi áhrif sem kunni að magnast við samhliða gjöf azatíopríns.

Allópúrinól/oxípúrinól/tíópúrinól og aðrir xantínoxídasahemlar

Allópúrinól, oxípúrinól og tíópúrinól hamla virkni xantínoxídasasa, en það dregur úr umbreytingu líffræðilega virkrar 6-tíóínósínsýru yfir í líffræðilega óvirka 6-tíóúrsýru. Þegar allópúrinól, oxípúrinól og/eða tíópúrinól eru gefin samhliða 6-merkaptópúríni eða azatíopríni skal minnka skammt 6-merkaptópúríns og azatíopríns niður í 25% af upphaflegum skammti (sjá kafla 4.2).

Forklínískar rannsóknir benda til þess að aðrir xantínoxídasahemlar, svo sem febúxóstat, valdi því að áhrif azatíopríns vari lengur, sem leiðir mögulega til aukinnar beinmergsbælingar. Samhliða gjöf er ekki ráðlögð þar sem ekki liggja fyrir nægileg gögn til að ákvarða hæfilega skammtaminnkun azatíopríns.

Aminósalicýlat afleiður

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* og *in vivo* að aminósalicýlat afleiður (t.d. olsalazín, mesalazín og súlfasalazín) hamla TPMT ensíminu. Því skal íhuga að gefa minni skammta af azatíopríni þegar það er gefið samhliða aminósalicýlat afleiðum (sjá einnig kafla 4.4).

Metótrexat

Metótrexat, 20 mg/m², til inntöku jók AUC-gildi 6-merkaptópúríns um u.þ.b. 31% og metótrexat til inndælingar jók AUC-gildi 6-merkaptópúríns um 69% (2 g/m²) og 93% (5 g/m²). Því skal stilla skammtinn þannig að fjöldi hvítra blóðfrumna haldist hæfilegur þegar azatíoprín er gefið samhliða háskammta metótrexati.

Infliximab

Fram hefur komið milliverkun á milli azatíopríns og infliximabs. Sjúklingar sem voru að fá azatíoprín fengu skammvinna hækkun magns tíógúanín-núkleótíða (virkt umbrotsefni azatíopríns) og lækkaðan meðalfjölda hvítfrumna á fyrstu vikum eftir gjöf infliximabs með innrennsli, sem fór aftur í fyrra horf eftir 3 mánuði.

Áhrif af gjöf azatíopríns á lyf sem gefin eru samhliða

Segavarnarlyf

Lýst var minnkuðum segavarnaráhrifum warfaríns í kjölfarið á samhliða notkun azatíopríns.

Vöðvaslakandi lyf

Klínísk gögn benda til þess að azatíoprín blokki áhrif vöðvaslakandi lyfja sem eru ekki afskautandi. Gögn úr tilraunum staðfesta að azatíoprín umbreytir áhrifum vöðvaslakandi lyfja sem eru ekki afskautandi og sýna að azatíoprín magnar áhrif vöðvaslakandi lyfja sem eru afskautandi (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Vanskapanir komu fram í dýratilraunum af völdum azatíopríns. Í dýratilraunum reyndist azatíoprín vansköpunarvaldandi og hafa eiturrhif á fósturvísu (sjá kafla 5.3). Niðurstöður um vansköpunarvaldandi áhrif hjá mönnum eru misvísandi. Aðeins má nota azatíoprín á meðgöngu að undangengnu vandlegu mati á ávinningi og áhættu.

Bæði karl- og kvenkyns sjúklingar á barneignaaldri skulu nota getnaðarvörn meðan þeir taka azatíoprín. Karlmennt skulu ekki geta börn meðan þeir eru í meðferð og í allt að 6 mánuði eftir að henni lýkur. Þetta á einnig við um sjúklinga með skerta frjósemi vegna langvinnrar þvageitrunar enda verður frjósemi yfirleitt aftur eðlileg eftir líffæraígræðslu.

Lýsingar á einstökum tilvikum benda til þess að getnaðarvarnarlykkjur (spíral eða T-laga „koparlykkjur“) geti brugðist í meðferð með azatíopríni. Aðrar eða viðbótar getnaðarvarnir eru því ráðlagðar.

Sýnt hefur verið fram á að azatíoprín og umbrotsefni þess berast í verulegu magni um fylgju og legvatn frá móður til barns.

Tilkynnt hefur verið um breytingar á blóðkornatalningu (hvítkornafæð og/eða blóðflagnafæð) hjá nokkrum nýburum mæðra sem fengu azatíoprín á meðgöngu. Ráðlegt er að fylgjast sérstaklega vel með blóðmynd móður á meðgöngu.

Tímabundin skerðing ónæmissvörunar greindist hjá nýburum vegna útsetningar í legi fyrir azatíopríni og prednisóni. Tilkynnt hefur verið um vaxtarskerðingu fósturs, fyrirburafæðingar og litla fæðingarþyngd með azatíopríni, einkum samhliða barksterum. Einnig liggja fyrir gögn um fósturlát eftir útsetningu bæði móður og föðurs.

Sýnt hefur verið fram á litningabreytingar sem hverfa með tímanum í eítílfrumum afkvæma sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með azatíopríni. Ekki hafa komið fram neinar augljósar líkamlegar vísbendingar um galla í afkvæmum sjúklinga sem fengu meðferð með azatíopríni nema í afar sjaldgæfum tilvikum.

Stundum hefur verið greint frá gallteppu á meðgöngu í tengslum við meðferð með azatíopríni. Ef hún greinist snemma og notkun azatíopríns er hætt getur það lágmarkað áhrif á fóstur. Hins vegar skal meta vandlega ávinning fyrir móður og áhrif á fóstur ef gallteppa á meðgöngu er staðfest (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

6-merkaptópúrín, virka umbrotsefni azatíopríns, hefur greinst í broddmjólk og brjóstamjólk kvenna sem fá meðferð með azatíopríni. Brjóstagjöf samhliða notkun azatíopríns er frábending (sjá kafla 4.3). Ef meðferð með azatíopríni er óhjákvæmileg skal brjóstagjöf hætt.

Frjósemi

Engin forklínísk eða klínísk gögn liggja fyrir um möguleg áhrif azatíopríns á frjósemi karla og kvenna (sjá kafla 4.4).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Jayempi hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Mikilvægustu aukaverkanir eru m.a. beinmergbæling, sem birtist oftast sem hvítfrumnafæð og blóðflagnafæð, veiru-, sveppa- og bakteríusýkingar; lífshættulegar lifrarskemmdir; ofnæmi; Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp að neðan samkvæmt líffæraflokki og tíðni. Tíðni aukaverkana er gefin upp samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Veiru-, sveppa- og bakteríusýkingar (hjá líffæraþegum sem fá meðferð með azatíopríni samhliða öðrum ónæmisbælandi lyfjum)
	Sjaldgæfar	Veiru-, sveppa- og bakteríusýkingar (hjá öðrum sjúklingum)
	Koma örsjaldan fyrir	Tilkynnt hefur verið um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu af völdum JC-veiru eftir notkun azatíopríns samhliða öðrum ónæmisbælandi lyfjum (sjá kafla 4.4)
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)	Mjög sjaldgæfar	Æxli, m.a. eítílfrumkrabbamein, húðkrabbamein (illkynja sortuæxli og önnur), sarkmein (Kaposi-sarkmein og önnur), leghálskrabbamein, brátt mergfrumuhvítblæði og mergrangvaxtarheilkenni (sjá einnig kafla 4.4)
	Koma örsjaldan fyrir	T-frumu eitlaæxli í lifur og milta (hjá sjúklingum með bólgusjúkdóm í þörmum sem nota önnur TNF-hamlandi lyf samhliða)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Hvítfrumnafæð, beinmergsbæling
	Algengar	Blóðflagnafæð
	Sjaldgæfar	Blóðleysi
	Mjög sjaldgæfar	Kyrningaþurrð, blóðfrumnafæð, vanmyndunarblóðleysi, risakímfrumnablóðleysi og mergfrumuvánvöxtur
	Koma örsjaldan fyrir	Rauðalosblóðleysi
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi
	Koma örsjaldan fyrir	Stevens-Johnson-heilkenni og húðþekjudrepslos
Efnaskipti og næring	Tíðni ekki þekkt	Húðkröm (sjá kafla 4.4)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Koma örsjaldan fyrir	Lungnabólga (gengur til baka)

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Meltingarfæri	Algengar	Ógleði, uppköst
	Sjaldgæfar	Brisbólga
	Koma örsjaldan fyrir	Ristilbólga, sarpbólga og rof á þörmum hjá líffæraþegum, niðurgangur (alvarlegur) hjá sjúklingum með bólgusjúkdóm í þörmum
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Gallteppa
	Mjög sjaldgæfar	Lifrarskemmdir
	Tíðni ekki þekkt	Portæðarháþrýstingur sem ekki tengist skorpulifur, portæðar-sinusoidal háráðasjúkdómur (Non-cirrhotic portal hypertension, portosinusoidal vascular disease)
Húð og undirhúð	Mjög sjaldgæfar	Hárlos
	Tíðni ekki þekkt	Bráður daufkyrningahúðsjúkdómur með hita (Sweets-heilkenni), ljósnæmi
Rannsóknaniðurstöður	Sjaldgæfar	Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa

Lýsing valinna aukaverkana

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra

Hjá sjúklingum sem fá azatíoprín eitt og sér eða samhliða öðrum ónæmisbælandi lyfjum, einkum barksterum, hefur komið fram aukið næmi fyrir veiru-, sveppa- og bakteríusýkingum, þ.m.t. alvarlegum eða óvenjulegum sýkingum af völdum hlaupabólu-ristilveiru eða annarra sjúkdómsvalda (sjá kafla 4.4).

Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)

Sjúklingar sem fá ónæmisbælandi lyf, sérstaklega líffæraþegar í strangri meðferð, eru í aukinni hættu á að fá eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og önnur illkynja æxli, einkum húðkrabbamein (sortuæxli og önnur), sarkmei (Kaposi sarkmei og önnur) og staðbundið leghálskrabbamein, slíkri meðferð skal viðhaldið með lágsta styrk sem skilar tilætluðum árangri (sjá kafla 4.4). Hin aukna hættu á að eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð komi fram hjá ónæmisbældum sjúklingum með iktsýki samanborið við almennt þýði virðist tengjast sjúkdómnum sjálfum a.m.k. að hluta.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um brátt mergfrumuhvítblæði og afbrigðilegan mergvöxt (stundum í tengslum við litningabreytingar).

Blóð og eitlar

Algengasta aukaverkun af notkun azatíopríns er skammtaháð beinmergsbæling sem gengur yfirleitt til baka og kemur oftast fram sem hvítornafæð, en stundum einnig sem blóðflagnafæð og blóðleysi og í mjög sjaldgæfum tilvikum sem kyrningaburrð, blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi.

Þessar aukaverkanir koma einkum fram hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á mergbælingu, t.d. sjúklingum með TPMT skort eða skerta nýrna- eða lifrastarfsemi og sjúklingum sem fá ekki minnkaða skammta af azatíopríni samhliða meðferð með allópúrinóli.

Afturkræft skammtaháð risarauðkornager og aukning á þéttni blóðrauða í rauðum blóðkornum hefur komið fram í tengslum við meðferð með azatíopríni. Risakímfrumubreytingar í beinmerg hafa einnig greinst en verulegt risakímfrumnablóðleysi og vanþroski rauðfrumuforvera eru mjög sjaldgæfar aukaverkanir.

Ónæmiskerfi

Ýmsum klínískum heilkennum, sem virðast vera sérkennilegar birtingarmyndir ofnæmis, hefur stundum verið lýst eftir töku azatíopríns. Meðal klínískra einkenna eru almennur lasleiki, sundl, ógleði, uppköst, niðurgangur, hiti, stjarfi, útbrot, hnútarós, æðabólga, vöðvaverkur, liðverkur, lágþrýstingur, skert nýrnastarfsemi, skert lifrastarfsemi og gallteppa. Í mörgum tilvikum staðfestust tengsl við azatíoprín þegar meðferð hófst á ný.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um dauðsföll og kunna ofnæmisviðbrögð og aðrir alvarlegir undirliggjandi sjúkdómar að hafa átt þar hlut að máli.

Með því að hætta strax að gefa sjúklingnum asaztríópín og innleiða stuðning við blóðrásarkerfið þar sem það átti við, náðu flestir bata. Ef sjúklingur sýnir ofnæmisviðbrögð við azatíópríni skal skoða vandlega hvort halda eigi meðferð áfram.

Meltingarfæri

Kvillar í meltingarfærum birtast aðallega sem ógleði eftir að sjúklingur hefur tekið azatíóprín inn. Lítill hluti sjúklinga finnur fyrir ógleði þegar þeim er gefið azatíóprín í fyrsta sinn. Til að slá á ógleði skal skammturinn tekinn eftir máltíð.

Tilkynnt hefur verið um brisbólgu hjá sjúklingum í meðferð með azatíópríni, einkum hjá sjúklingum sem fengu nýrnaígræðslu og sjúklingum sem greindir hafa verið með bólgusjúkdóm í þörmum. Erfitt er að tengja brisbólgu við gjöf eins tiltekins lyfs, þó að gjöf azatíópríns aftur eftir hlé hafi staðfest tengingu í sumum tilvikum.

Tilkynnt hefur verið um alvarlega fylgikvilla, þ.m.t. ristilbólgu, sarpbólgu og rof á þörmum, hjá líffæraþegum sem fá ónæmisbælandi meðferð. Orsakir þess eru þó ekki að fullu þekktar og gætu stórir skammtar af barksterum átt þar hlut að máli.

Tilkynnt hefur verið um alvarlegan niðurgang, sem kemur fram á ný þegar lyfið er gefið aftur eftir hlé, hjá sjúklingum með bólgusjúkdóm í þörmum sem fá meðferð með azatíópríni. Ef einkenni versna hjá þessum sjúklingum skal möguleikinn á orsakatengslum við azatíópín meðferðina hafður í huga.

Lifur og gall

Einstaka sinnum hefur verið tilkynnt um skammtaháða gallteppu og skerðingu lifrarstarfsemi í tengslum við meðferð með azatíópríni en þau einkenni ganga yfirleitt til baka þegar meðferð er hætt. Það kann að tengjast einkennum ofnæmisviðbragða.

Mjög sjaldgæfum en lífshættulegum lifrarskemmdum hefur verið lýst hjá sjúklingum sem fá langvarandi meðferð með azatíópríni. Vefjafræðilegar niðurstöður eru m.a. víkkun blóðganga í lifur (sinusoidal dilatation), blóðhol í lifur (peliosis hepatis), lifrarbláæðateppusjúkdómur og hnökróttur endurmyndandi vefjaauki (nodular regenerative hyperplasia) Vefjafræðilegt ástand lifrarinnar og einkenni hafa stundum batnað, tímabundið eða til frambúðar, þegar meðferð með azatíópríni hefur verið hætt.

Húð og undirhúð

Hárlosi hefur verið lýst bæði hjá sjúklingum sem fá azatíóprín eitt sér og samhliða öðrum lyfjum. Það gekk oft til baka af sjálfu sér þrátt fyrir að meðferð væri haldið áfram. Tengslin milli hárloss og meðferðar með azatíópríni eru enn óljós.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Viðauka V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Algengasta afleiðing ofskömmtnunar azatíópríns er mergbæling með röskunum á blóðkornatalningu sem getur náð hámarki eftir 9-14 daga. Helstu einkenni mergbælingar eru sáramyndun í munni og hálsi, marblettir, hiti af óþekktri orsök og óútskýrðar sýkingar.

Einnig geta skyndilegar blæðingar og mikil þreyta gert vart við sig. Líklegra er að þessi einkenni komi fram eftir langvarandi væga ofskömmun en stakan bráðan ofskammt. Tilkynnt hefur verið um sjúkling sem tók inn stakan 7,5 g skammt af azatíopríni. Tafarlaus einkenni voru m.a. ógleði, uppköst og niðurgangur, síðar væg hvítkornafæð og lítilsháttar skerðing á lifrarstarfsemi. Bati varð án varanlegra afleiðinga.

Meðferð

Þar sem ekkert sértækt mótefni er til skal fylgjast náið með blóðkornatalningu, hefja viðeigandi einkenameðferð ef þörf krefur og veita blóðgjöf þar sem það á við. Virk meðferð við ofskömmun lyfsins (svo sem notkun lyfjakola) dugar sennilega aðeins ef gripið er til hennar innan 60 mínútna eftir inntöku þess.

Azatíoprín skilst út að hluta með skilun. Gagnsemi skilunar hjá sjúklingum sem tekið hafa inn of stóran skammt er þó ekki þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, Önnur ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AX01.

Verkunarháttur

Azatíoprín er óvirkt forlyf 6-merkaptópúrins (6-MP) sem verkar sem púrín blokki en til að hafa ónæmlisbælandi verkun þarf það að vera tekið upp í frumum og notað til myndunar tíógúanín núkleótíða (TGN) innan frumna. TGN og önnur umbrotsefni (t.d. 6-metýlmerkaptópúrín ríbónúkleótíð) hamla myndun púrína *de novo* og ummyndun þeirra í púrín núkleótíð. TGN eru einnig innlimuð í kjarnsýrur, sem á þátt í ónæmisbælandi áhrifum lyfsins.

Aðrir mögulegir verkunarhættir azatíopríns eru m.a.:

- Hömlun margra ferla í kjarnsýrutillífun sem hindrar þar með fjölgun og virkni frumna sem eiga þátt í ónæmisviðbragðinu (B- og T-eitilfrumna).

Afleiðing þessara verkunarháttar er að meðferðaráhrif azatíopríns koma mögulega ekki fram fyrr en eftir nokkrar vikur eða mánuði meðferðar (sjá kafla 4.2).

Ólíkt 6-MP hefur virkni azatíoprín umbrotsefnisins 1-metýl-4-nítro-5-tíómídasóls ekki verið skýrt skilgreind. En samanborið við 6-MP virðist það breyta virkni azatíopríns í ýmsum kerfum.

Í rannsókn með samanburðarhópi hjá sjúklingum með vöðvaslensfár reyndist azatíoprín (2,5 mg/kg líkamspyngdar á dag) í samsettri meðferð með prednisólóni mun betur en prednisólón og lyfleysa hvað snertir meðferðarþrot. Ennfremur minnkaði þörf fyrir sykurstera eftir 15 mánuði. Eftir 36 mánuði þurftu 63% þátttakenda í azatíoprínhópnum ekki lengur á sykurstera að halda samanborið við aðeins 20% í lyfleysuhópnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Azatíoprín frásogast ófullkomlega og mismikið. Meðalnýting 6-MP eftir gjöf á azatíopríni 50 mg er 47% (á bilinu 27-80%). Azatíoprín frásogast álíka mikið í öllum meltingarveginum, þ.m.t. maga, ásgörn og botnristli. En 6-MP frásogast mismikið eftir að azatíoprín hefur verið notað eftir því hvar frásogið á sér stað, mest í ásgörn og í kjölfarið í maga og botnristli.

Í samanburðarrannsókn á aðgengi hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum (n=29) reyndust 50 mg af azatíoprín mixtúru, dreifu, vera lífjafngild viðmiðinu sem var 50 mg tafla, fyrir AUC, en ekki $C_{\max}$. Meðaltal (90% CI) $C_{\max}$ fyrir mixtúruna, var 12% (93%-135%) hærra en fyrir töfluna þó bil $C_{\max}$ mæligilda hefði verið nokkurn veginn hið sama fyrir mixtúruna og töfluna; 5,7-40,0 og 4,4-39,5 ng/ml.

Þó ekki hafi verið gerðar rannsóknir á milliverkunum við mat, hafa verið gerðar rannsóknir á lyfjahvörfum 6-merkaptópúríns sem eiga einnig við um azatíoprín. Afstætt aðgengi 6-merkaptópúríns var að meðaltali u.þ.b. 26% minna eftir gjöf með mat og mjólk en eftir föstu. 6-merkaptópúrín er ekki stöðugt í mjólk vegna þess að í henni er xantínóxíðasi (30% niðurbrot innan 30 mínútna) (sjá „Umbrot“). Taka skal azatíoprín a.m.k. 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir neyslu á mat eða mjólk (sjá kafla 4.2).

Engin fylgni er á milli plasmabéttni azatíopríns og 6-merkaptópúríns og meðferðarverkun eða eiturverkun azatíopríns.

Dreifing

Azatíoprín dreifist hratt um líkamann. Dreifingarrúmmál við jafnvægi fyrir azatíoprín er ekki þekkt. Meðaltal ($\pm$ SD) dreifingarrúmmáls við jafnvægi fyrir 6-MP er 0,9 ($\pm$ 0,8) l/kg, það gildi er þó sennilega of lágt, enda umbrotnar 6-MP í öllum líkamanum og ekki aðeins í lifrinni. U.þ.b. 30% azatíopríns er bundið við plasmaprótein.

Azatíoprín og umbrotsefni þess fara í gegnum miðtaugakerfið. Styrkur 6-MP í heila- og mænuvökva er lítill eða hverfandi eftir gjöf í bláæð eða inntöku.

Umbrot

Glútatíón-S-transferasi umbrýtur azatíoprín hratt *in vivo* í umbrotsefnin 6-MP og 1-metýl-4-nítro-5-tíóímídasól. 6-MP fer hratt í gegnum frumuhimnur og umbrotnar í miklum mæli í mörgum fjölskrefa umbrotsferlum í virk og óvirk umbrotsefni án þess að neitt ensím sé áberandi virkara en önnur. Vegna hins flókna umbrots er ekki hægt að skýra öll tilvik skorts á verkun og/eða mergbælingar með hömlun eins ensíms. Þau ensím sem einkum valda umbroti 6-MP og umbrotsefna þess eru fjölbreytna ensímið tíópúrín metýltransferasi (TPMT) (sjá kafla 4.4 og 4.5), xantínóxíðasi (sjá kafla 4.5 og 5.2), inósín-mónófosfat dehydógenasi (IMPDH) (sjá kafla 4.5) og hýpóxantín-gúanín fosfóríbósýl transferasi (HPRT). Önnur ensím sem eiga þátt í myndun virkra og óvirkra umbrotsefna eru gúanósín mónófosfat syntetasi (GMPS, sem myndar TGN) og inósín-trífosfat-pýrófosfatasi (ITPase). Einnig umbrýtur aldehyð oxíðasi azatíoprín í 8-hýdroxý-azatíoprín, sem er sennilega virkt. Ennfremur myndast ýmis óvirk umbrotsefni í frekari umbrotsferlum.

Vísbendingar eru um að fjölbreytni í genunum sem kóða hin ýmsu ensímakerfi sem þátt eiga í umbroti azatíopríns segi fyrir um aukaverkanir í meðferð með azatíopríni.

Tíópúrín metýltransferasi (TPMT)

Virgni TPMT stendur í öfugu hlutfalli við styrk tíógúanínnúkleótíða sem myndast úr 6-merkaptópúríni í rauðum blóðfrumum; meiri styrkur tíógúanínnúkleótíða veldur meiri fækkun hvítra blóðfrumna og dauðfyrninga. Hjá einstaklingum með skort á TPMT verður þéttni frumudrepani tíógúanínnúkleótíða mjög mikil.

Prófun á arfgerð getur ákvarðað genasamsætumynstur sjúklings. Eins og er bera 95% þeirra einstaklinga sem eru með minnkaða virgni TPMT einhverja af 3 genasamsætum (TPMT*2, TPMT*3A eða TPMT*3C).

U.þ.b. 0,3% sjúklinga (1:300) eru með tvær óvirkar genasamsætur af TPMT geninu (arfhreinn skortur) og litla eða ómælanlega ensímvirgni. U.þ.b. 10% sjúklinga eru með eina óvirka genasamsætu af TPMT geninu (arfblandnir), sem leiðir til lítillar eða miðlungs mikillar TPMT virkni, en 90% einstaklinga eru með eðlilega TPMT virkni og tvær virkar genasamsætur. Hjá u.þ.b. 2% allra einstaklinga getur þetta einnig leitt til mjög mikillar TPMT virkni. Prófun á svipgerð ákvarðar þéttni tíópúrinnúkleótíða eða virkni TPMT í rauðum blóðfrumum, auk annarra upplýsinga (sjá kafla 4.4).

Útskilnaður

Helmingunartími í plasma er 3-5 klst. Eftir inntöku á 100 mg af ³⁵S-azatíopríni skiljast 50% geislavirkinnar út með þvagi innan 24 klst. og 12% með hægðum innan 48 klst. Helsti þátturinn í þvagini var óvirka oxaða umbrotsefnið tíóurea. Innan við 2% skildust út með þvagi sem azatíoprín eða 6-MP. Hjá heilbrigðum einstaklingum skilst azatíoprín út hratt og er heildarúthreinsun yfir 3 l/mín. Engin gögn liggja fyrir um útskilnað um nýru eða helmingunartíma azatíopríns. Úthreinsun 6-MP um nýru er 191 ml/mín/m² og helmingunartími 6-MP er 0,9 klst.

6-merkaptópúrín hefur greinst í broddmjólk og brjóstamjólk kvenna sem fengu meðferð með azatíopríni (6-merkaptópúrín skilst út í brjóstamjólk í styrk á bilinu 3,4 ng/ml til 18 ng/ml).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar hjá öldruðum (sjá kafla 4.2).

Börn í ofþyngd

Í klínískri rannsókn í Bandaríkjunum var 18 börnum á aldrinum 3-14 ára skipt jafnt í tvo hópa en lykilþátturinn var hvort hlutfall þyngdar og hæðar var yfir eða undir 75. hundraðsmarki. Öll börnin voru í viðhaldsmeðferð með 6-MP þar sem útreikningur skammtastærða miðaðist við líkamsyfirborð. Meðaltal AUC (0-∞) fyrir 6-MP hjá hópnum yfir 75. hundraðsmarki var 2,4 sinnum minna en hjá hópnum sem var undir 75. hundraðsmarki.

Börn í ofþyngd geta því þurft azatíoprín-skammta í efri mörkum skammtabilsins og fylgjast ber náið með svörun þeirra við meðferð (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Rannsóknir á azatíopríni hafa ekki leitt í ljós neinn mun á lyfjahvörfum 6-merkaptópúríns hjá sjúklingum með þvageitrun og sjúklingum með ígrætt nýra. Þar eð lítið er vitað um virk umbrotsefni azatíopríns við truflaða nýrnastarfsemi skal íhuga að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Unnt er að fjarlægja azatíoprín og/eða umbrotsefni þess með blóðskilun; u.þ.b. 45% af geislavirkum umbrotsefnum voru fjarlægð með 8 klst. skilun.

Skert lifr starfsemi

Sé lifr starfsemi skert breytist umbrot azatíopríns. Umbreyting í virk umbrotsefni er skert. En útskilnaður umbrotsefna er minnkaður (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Rannsókn á azatíopríni var gerð á hópi sjúklingum með ígrætt nýra. Þeim var skipt í þrjá hópa: sjúklinga án lifrarsjúkdóms, sjúklinga með skerta lifr starfsemi (en ekki skorpulífur) og sjúklinga með skerta lifr starfsemi og skorpulífur. Rannsóknin sýndi að styrkur 6-merkaptópúríns var 1,6-falt hærri hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi (en ekki skorpulífur) og 6-falt hærri hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi og skorpulífur, samanborið við sjúklinga án lifrarsjúkdóms. Því skal íhuga að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir á æxlun

Í rannsóknum á eituráhrifum á fósturvísu reyndist azatíoprín valda vansköpunum eða fósturdauða hjá ýmsum dýrategundum. Hjá kaninum olli skammtur upp á 5-15 mg/kg líkamsþyngdar á dag vansköpunum á beinagrind. Hjá músun og rottum olli skammtur upp á 1-2 mg/kg líkamsþyngdar á dag fósturdauða.

Stökkbreytandi hrif

Azatíoprín reyndist stökkbreytandi í nokkrum rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeftni *in vitro* og *in vivo*.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Í langtímarannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum azatíopríns hjá músun og rottum sem fengu allt að tvöfaldan meðferðarskammt hjá mönnum og í smærri skömmtum sem gefnir voru ónæmisbældum músun kom fram hækkuð tíðni eitilsarkmeins (hjá músun) og flöguþekjukrabbameina og þekjuvefskrabbameina (hjá rottum).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumbensóat (E211)
Súkralósi (E955)
Bananabragðefni
Sítrónusýrueinhýdrat
Örkristallaður sellulósi og natríum karmellósi
Xantangúmmí
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár
Eftir opnun: 12 vikur

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.
Hafið glasið vandlega lokað (sjá kafla 6.6).

6.5 Gerð fláts og innihald

Gulbrúnt glerglas af gerð III með loki sem er innsigli og barnavörn (HDPE með fóðri úr pólýetýlen-frauði) sem inniheldur 200 ml af mixtúru, dreifu.

Í hverri pakkningu er eitt glas, LDPE millistykki, 3 ml munngjafarsprauta til skömmtunar úr (kvörðuð í 0,1 ml þrepum) og 10 ml munngjafarsprauta til skömmtunar úr (kvörðuð í 0,25 ml þrepum).

6.6 Sérstakar varúðarreglur við förgun og aðra meðhöndlun

Þvo skal hendur fyrir og eftir að skammtur af Jayempi er gefinn. Til að draga úr hættu á útsetningu skulu foreldrar og umönnunaraðilar nota einnota hanska þegar þeir meðhöndla Jayempi.

Forðast skal snertingu við húð eða slímhúð. Ef Jayempi kemst í snertingu við húð eða slímhúð skal þvo hana strax vandlega með sápu og vatni. Ef hellist niður skal þurrka það tafarlaust.

Konur sem eru þungaðar, áforma að verða þungaðar eða hafa barn á brjósti skulu ekki meðhöndla Jayempi.

Ráðleggja skal foreldrum/umönnunaraðilum og sjúklingum að geyma Jayempi þar sem börn hvorki ná til né sjá, helst í læstum skáp. Inntaka fyrir slysn getur verið banvæn fyrir börn.

Geymið glasið vandlega lokað til að tryggja gæði lyfsins og minnka hættu á leka af slysn. Hristið glasið til að tryggja að dreifan blandist vel.

Förgun

Jayempi er frumudrepandi. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1557/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. júní 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf er að finna á vefsíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Nafn og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum og sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Jayempi 10 mg/ml mixtúra, dreifa
azatíoprín

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af dreifu inniheldur 10 mg af azatíopríni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: natríumbensóat (E211). Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, dreifa

Eitt glas

Eitt millistykki fyrir glas

Ein 3 ml skömmtnarsprauta

Ein 10 ml skömmtnarsprauta

200 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Notið samkvæmt fyrirmælum læknis með meðfylgjandi skömmtnarsprautum

Hristið glasið fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepanði: meðhöndlið með varúð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Fargið 12 vikum eftir opnun.

Opnunardagsetning: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C

Geymið glasið vandlega lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1557/001

13. LOTUNÚMER

Lota

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jayempi

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Jayempi 10 mg/ml mixtúra, dreifa
azatíoprín

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af dreifu inniheldur 10 mg af azatíopríni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: natríumbensóat (E211). Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, dreifa
200 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Notið samkvæmt fyrirmælum læknis með meðfylgjandi skömmtunarsprautum

Hristið glasið fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumdrepanði: meðhöndlið með varúð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Fargið 12 vikum eftir opnun.

Opnunardagsetning: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C
Geymið glasið vandlega lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1557/001

13. LOTUNÚMER

Lota

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Jayempi 10 mg/ml mixtúra, dreifa azatíoprín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Jayempi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Jayempi
3. Hvernig nota á Jayempi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Jayempi
6. Innihald pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Jayempi og við hverju það er notað

Jayempi 10 mg/ml mixtúra, dreifa inniheldur virka efnið azatíoprín. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnast ónæmisbælandi lyf.

Þessi lyf draga úr virkni ónæmiskerfisins (vörnum líkamans).

Jayempi er notað til að:

- Hindra að líkaminn hafni ígræddu líffæri. Jayempi er venjulega notað ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum í þessu skyni.
- Meðhöndla ákveðna langvinna sjúkdóma þar sem ónæmiskerfið ræðst gegn líkamanum. Jayempi er venjulega notað ásamt sterum eða öðrum bólgueyðandi lyfjum. Þessir sjúkdómar eru m.a.:
 - Veruleg iktsýki eða langvinn fjölliðagigt (langtíma þrálát bólga í mörgum liðum) sem tekst ekki að halda niðri með öðrum lyfjum
 - Langvinnir bólgusjúkdómar í þörmum (sjúkdómar í þörmum svo sem Crohns sjúkdómur og sáraristilsbólga)
 - Langvinn lifrabólga (sjálfsnæmis lifrabólga), lifrarsjúkdómur
 - Dreifðir rauðir úlfar (sjúkdómur þar sem ónæmiskerfið ræðst á mismunandi líffæri)
 - Húð- og vöðvabólga (versnandi vöðvabólga með húðútbrotum)
 - Risafrumuæðabólga (bólga í æðum)
 - Langvinn blöðrusótt og bólublöðrusóttarlíki (sjúkdómar sem lýsa sér í blöðrum á húð)
 - Behçets sjúkdómur (endurteknar bólgur, einkum í augum og slímhúð í munni og kynfærum)
 - Þrálátt sjálfsnæmis rauðalosblóðleysi (blóðsjúkdómur þar sem rauðu blóðfrumurnar eyðast)
 - Langvinn illviðráðanleg blóðdíl意思ótt (blæðingar undir húð vegna skemmda og fækkunar á blóðflögum)
- Meðhöndla MS-sjúkdómu með köstum.
- Meðhöndla útbreitt vöðvaslensfár (sjúkdóm sem hefur áhrif á taugar og veldur vöðvaslappleika) Í sumum tilvikum er Jayempi gefið ásamt stera í upphafi meðferðar.

2. Áður en byrjað er að nota Jayempi

Ekki má nota Jayempi

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir azatíopríni, öðru lyfi sem nefnist merkaptópúrín eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti.
- ef þú varst bólusettt(ur) nýlega með lifandi bóluefni svo sem við berklum (BCG), hlaupabólu, mislingum, hettusótt og rauðum hundum (MMR) eða gulusótt.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú byrjar að nota Jayempi:

- ef þú ert með alvarlega sýkingu.
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með sjúkdóm í beinmerg eða briskirtli.
- ef þú þjáist af kvilla sem nefnist Lesch-Nyhan heilkenni (arfgengum skorti á ensíminu hýpóxantín-gúanín-fosfóribósýl transferasa).
- ef þú ert með kvilla þar sem líkaminn framleiðir of lítið af ensími sem kallast tíópúrín metýltransferasi (TPMT) eða NUDT15 (nudix hýdrólasi 15).
- ef þú tekur lyf eins og mesalazín, olsalazín eða súlfasalazín (við bólgusjúkdómi í þörmum).
- ef þú tekur lyf sem hafa áhrif á starfsemi beinmergs (framleiðslu á blóðfrumum), svo sem penicillamín eða frumudrepandi lyf.

Ef þú tekur eftir óútskýrðum marblettum eða blæðingum meðan á meðferð stendur eða ert með einkenni sýkingar, leitaðu þá strax til læknis.

Sýkingar

Meðferð með Jayempi eykur hættu á sýkingum og þær geta orðið alvarlegri (sjá einnig kafla 4). Þar sem hlaupabóla (sem orsakast af hlaupabólu-ristilveiru) getur orðið alvarleg ef þú notar Jayempi skaltu forðast snertingu við fólk með hlaupabólu (hlaupabóluveiru) eða ristil (ristilveiru). Upplýstu læknum ef þú kemst í snertingu við einhvern sem er með hlaupabólu eða ristil. Læknirinn ákveður hvort þú þarft veirumeðferð og hvort þú eigir að hætta meðferð með Jayempi.

Blóðprufur

Þú þarft að fara í blóðprufu til að athuga blóðkornatalningu a.m.k. vikulega fyrstu 8 vikur meðferðar. Það getur þurft að taka blóðprufur oftast ef þú:

- tekur stóra skammta af Jayempi
- ert aldraður/öldruð
- ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóm

Að liðnum 8 vikum skal athuga blóðfrumufjöldann hjá þér mánaðarlega eða a.m.k. á 3 mánaða fresti.

afbrigði TPMT og NUDT15-gensins

Ef þú ert með arfgeng afbrigði TPMT og/eða NUDT15-gensins (gen sem eiga þátt í niðurbroti azatíopríns í líkamanum) ertu í aukinni hættu á að fá sýkingar og hárlos og mögulega minnkar læknirinn skammtinn hjá þér.

Einnig kann læknirinn að biðja þig að fara í prufu til að kanna hve vel líkami þinn brýtur lyfið niður. Hann gæti breytt skammtinum hjá þér eftir þær prufur.

Húðkröm

Talaðu strax við lækinn ef þú færð niðurgang, staðbundin lituð útbrot (húðbólgu) versnandi minni, rökhugsun eða aðra hæfileika til að hugsa (vitglöp) vegna þess að þessi einkenni geta bent til skorts á B3-vítamíni (skortur á níkótínsýru/húðkröm).

Lifrarskemmd

Meðferð með Jayempi getur haft áhrif á lifrina og mun lækinn gera reglulegar mælingar á lifrarskemmum. Segðu lækni frá því ef þú finnur fyrir einkennum um lifrarskemmdir (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Notkun Jayempi getur valdið aukinni hættu á:

- að fram komi alvarlegt sjúkdómsástand sem nefnist virkjunarheilkenni átfrumna (ofvirkjun hvítra blóðfrumna samhliða bólgu) sem kemur aðallega fram hjá fólki með vissar gerðir af liðagigt
- að fram komi æxli, einkum ef þú færð ónæmisbælandi meðferð í stórum skömmtum eða í langan tíma
- að fram komi krabbamein svo sem húðkrabbamein sem orsakast af útsetningu fyrir sólarljósi.
- Því skalt þú forðast að láta sólarljós eða útfjólublátt ljós skína á bera húð, klæðast hlífðarfatnaði og nota sólarvörn (með lágmarks sólarvarnarstuðli 30)
- eitilfrumukrabbamein (þegar líkaminn framleiðir stjórnlaust hvítar blóðfrumur sem nefnast eitilfrumur)
- Fyrir meðferðir sem nota nokkur ónæmisbælandi lyf (þ.m.t. tíópúrín eins og azatíoprín) getur ástandið leitt til dauða
- veirusýkingar í vessakerfinu (eitilfrumukrabbamein tengd Epstein-Barr-veiru), einkum ef nokkur ónæmisbælandi lyf eru gefin samtímis.

Notkun annarra lyfja samhliða Jayempi

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða verða mögulega notuð. Ástæðan er sú að Jayempi getur haft áhrif á það hvernig sum lyf virka. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á það hvernig Jayempi virkar:

- Ríbavírín, notað við veirusýkingum
- **Allopúrínol, oxípúrínol eða tíópúrínol** eða aðrir xantínóxíðasa hemlar, svo sem **febúxostat** (aðallega notað við þvagsýrugigt)
- **Mesalazín, olsalazín og sulfasalazín** (notuð við langvinnnum bólgusjúkdómum í þörmum svo sem Crohns sjúkdómi)
- **Segavarnarlyf** svo sem **warfarín**
- **ACE-hemlar** (svo sem enalapríl, lisinopríl, perindopríl og ramipríl, notuð við háum blóðþrýstingi eða hjartabilun).
- **Trímetóprím með súlfametoxazóli** (sýklalyf)
- **Címetídín** (notað við sárum í meltingarvegi)
- **Indómetacín** (notað við iktsýki)
- **Penicillamín** (aðallega notað við iktsýki)
- **Frumudrepandi lyf** (til að meðhöndla æxli, svo sem **metótrexat**)
- **Bólusetning með lifandi bóluefni** meðan á meðferð með Jayempi stendur getur verið skaðleg og skal forðast hana.
- **Atracúríum eða súxametóníum klóríð**, notað sem vöðvaslakandi lyf í skurðaðgerðum.
- **Inflixímab** (notað í meðferð við bólgusjúkdómum svo sem iktsýki, sáraristilsbólgu, Crohns sjúkdómi og sóra)

Áður en þú gengst undir skurðaðgerð, segðu lækni frá því að þú takir azatíoprín því það getur milliverkað við vöðvaslakandi lyf sem notuð eru við svæfingu.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Konur sem nota Jayempi eða konur sem stunda kynlíf með karlmönnum sem nota Jayempi mega ekki verða þungaðar meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur. Bæði karlmenn og konur sem nota Jayempi skulu nota getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur. Lykkja er ekki hentug getnaðarvörn fyrir konur sem taka Jayempi (eða konur sem stunda kynlíf með karlmönnum sem nota Jayempi).

Ráðfærðu þig við lækni ef þú fyrirhugar að verða þunguð.

Ef þú ert þunguð skaltu aðeins taka Jayempi ef lækinn segir þér það. **Ef þú ert þunguð eða hefur grun um það, skaltu láta lækinn vita tafarlaust.**

Talaðu strax við lækinn ef þú finnur fyrri miklum kláða án útbrot á meðgöngu. Þú gætir einnig fundið fyrir ógleði og lystarleysi ásamt kláða, sem bendir til þess að þú sért með sjúkdóm sem kallast gallteppa á meðgöngu (sjúkdómur í lifur á meðgöngu).

Breytingar á blóðkornatalningu geta komið fram hjá nýfæddum börnum mæðra sem fengu azatíoprín á meðgöngu. Mælt er með reglulegum blóðkornatalningum á meðgöngu.

Ekki hafa barn á brjósti meðan þú færð meðferð með Jayempi. Ástæðan er að lítilsháttar magn af lyfinu getur borist í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Ekki aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir áhrifum eða svima meðan þú notar þetta lyf.

Jayempi inniheldur natríumbensóat (E211)

Lyfið inniheldur 1,5 mg af natríumbensóati (E211) í hverjum ml. Natriumbensóat getur aukið á gulu (gulnun húðar og augna) nýbura (allt að 4 vikna gömlum).

Jayempi inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Jayempi

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur

Skammtur af Jayempi fer eftir líkamspýngd, sjúkdómnum sem til meðferðar er, hversu vel tekst að halda honum niðri og almennri heilsu. Læknirinn ákvarðar skammtinn sem þú átt að taka og hann kann að breyta honum meðan á meðferð stendur. Læknirinn segir þér hversu lengi þú átt að halda áfram að taka lyfið.

Til að hindra höfnun líffæris eftir ígræðslu er venjulegur upphafsskammtur 5 mg/kg líkamspýngdar á dag og skammturinn er síðan minnkaður eftir nokkrar vikur eða mánuði niður í 1-4 mg/kg líkamspýngdar á dag.

Skammtur fyrir aðra sjúkdóma er venjulega á bilinu 1-3 mg/kg líkamspýngdar á dag.

Nýrna- og lifrarsjúkdómar

Þú færð mögulega minni skammt ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóm.

Börn

Börn og unglingar fá sama skammt og fullorðnir.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun azatíopríns hjá börnum í meðferð við þrálátum bólgum í liðum (sjálfvakinni barnaliðagigt) eða MS-sjúkdómi. Því er ekki mælt með notkun Jayempi við þessum sjúkdómum hjá börnum.

Aldraðir

Það getur þurft að minnka skammtinn.

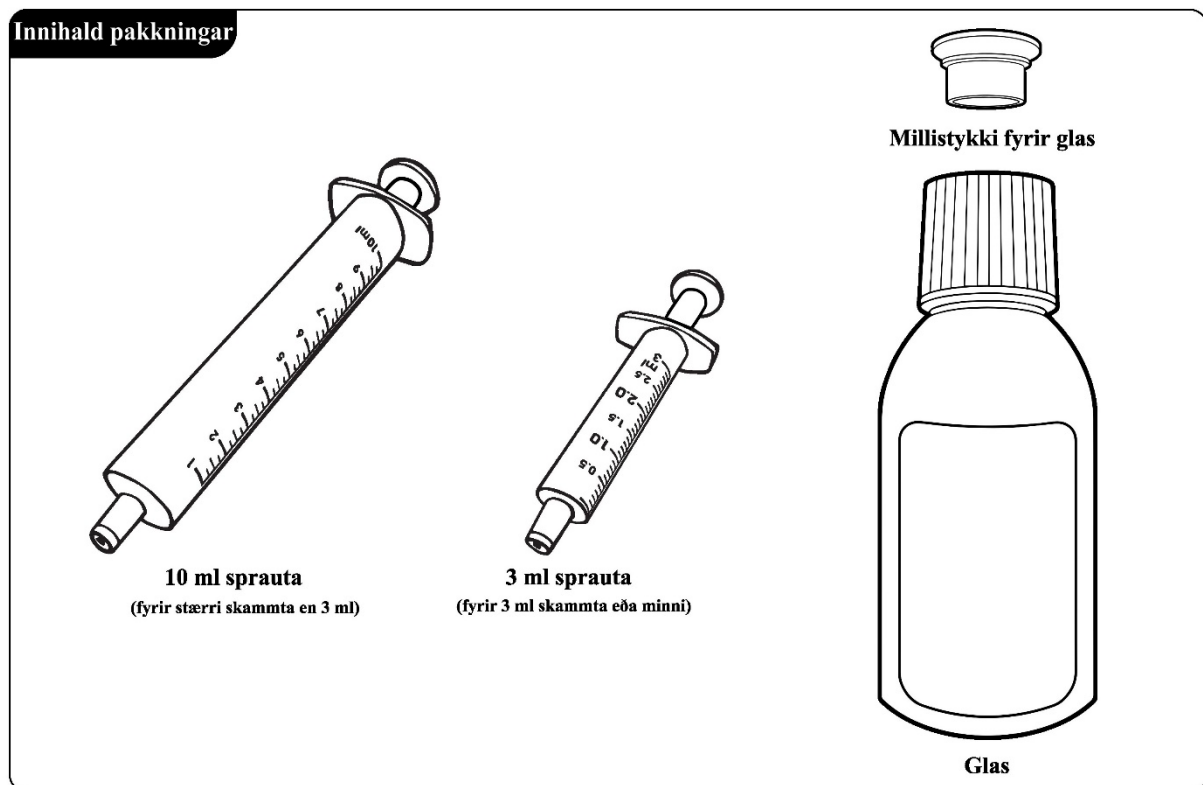
Notkun Jayempi með mat og drykk

Taka skal Jayempi a.m.k. 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir neyslu á mat eða mjólk. Ráðfærðu þig við lækni eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss.

Drekktu vatn í hvert sinn eftir að Jayempi hefur verið tekið. Það hjálpar við að tryggja að allur lyfjaskammturinn berist í meltingarkerfið.

Meðhöndlun

Pakkningin inniheldur 200 ml glas með lyfinu, tappa, millistykki fyrir glas og tvær skömmtunarsprautur. (3 ml sprautu og 10 ml sprautu). Notið ávallt sprauturnar sem fylgja til að taka lyfið.



- **Minni 3 ml** munngjafarsprautan er merkt frá 0,5 ml til 3 ml í 0,1 ml kvarða. Hún er notuð til að mæla skammta allt að 30 mg, í 1 mg (0,1 ml) þrepum.

Dæmi:

- ef ávísaður skammtur er 14 mg, notið þá 3 ml sprautuna og dragið upp 1,4 ml.
- ef ávísaður skammtur er 26 mg, notið þá 3 ml sprautuna og dragið upp 2,6 ml.

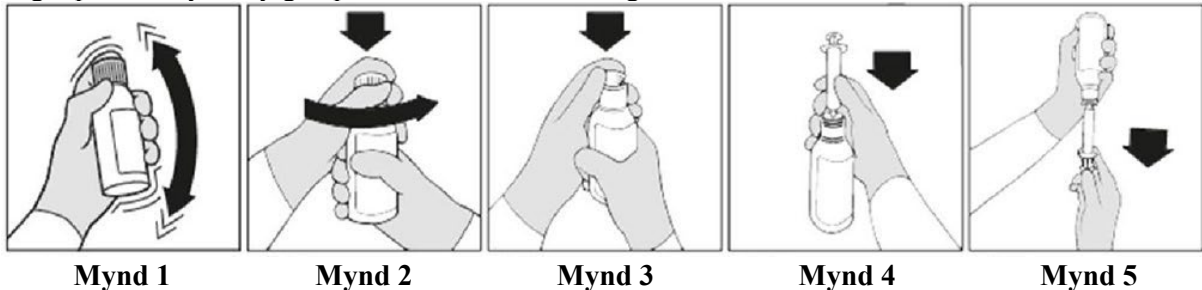
- **Stærri** 10 ml munngjafarsprautan er merkt frá 1 ml til 10 ml í 0,25 ml kvarða. Hún er notuð til að mæla skammta yfir 30 mg, í 2,5 mg (0,25 ml) þrepum.
Dæmi:
 - ef ávísaður skammtur er 32 mg, notið þá 10 ml sprautuna og dragið upp 3,25 ml.
 - ef ávísaður skammtur er 54 mg, notið þá 10 ml sprautuna og dragið upp 5,5 ml.
 - ef ávísaður skammtur er 140 mg, notið þá 10 ml sprautuna tvisvar og dragið upp fyrst 10,0 ml og síðan 4,0 ml (14 ml alls).

Mikilvægt er að nota rétta skömmtunarsprautu fyrir lyfið. Læknirinn eða lyfjafræðingur segir þér hvora sprautuna þú átt að nota, út frá skammtinum sem þér hefur verið ávísað.

Ef þú ert að taka lyfið, gefa það barni eða einhverjum öðrum, þvoðu þér þá um hendur á undan og eftir. Ef lyfið hellist niður, þurrkaðu það þá upp tafarlaust. Til að draga úr hættu á að þú komist í snertingu við lyfið, notaðu einnota hanska þegar þú meðhöndlar Jayempi.

Ef Jayempi kemst í snertingu við húð, augu eða nef, þvoðu svæðið þá strax og vandlega með sápu og vatni.

Þegar þú notar lyfið, fylgdu þá eftirfarandi leiðbeiningum:



1. Settu á þig einnota hanska áður en þú meðhöndlar Jayempi.
2. Hristu glasið til að lyfið blandist vel (**mynd 1**).
3. Fjarlægðu tappann af glasinu (**mynd 2**) og þrýstu millistykkinu tryggilega inn í glasið og skildu það eftir þar fyrir síðari notkun (**mynd 3**).
4. Ýttu oddinum á skömmtunarsprautunni í gatið á millistykkinu (**mynd 4**). Læknirinn eða lyfjafræðingur segir þér hvora sprautuna þú átt að nota.
5. Snúðu glasinu á hvolft (**mynd 5**).
6. Togaðu stimpilinn í sprautunni aftur þannig að lyfið dragist úr glasinu í sprautuna. Togaðu stimpilinn að þeim stað á kvarðanum sem samsvarar ávísuðum skammti (**mynd 5**). Ef þú ert ekki viss um hve mikið af lyfinu þú eigir að draga inn í sprautuna, leitaðu þá alltaf ráða hjá lækni eða hjúkrunarfræðingi.
7. Snúðu glasinu aftur rétt og fjarlægðu sprautuna varlega úr millistykkinu, haltu um miðhlutann á sprautunni en ekki um stimpilinn.
8. Settu oddinn á sprautunni varlega í munninn og beindu henni að annarri kinninni innanverðri.
9. Ýttu stimplinum hægt og varlega inn þannig að lyfið sprautist varlega innan á kinnina og kyngdu. EKKI þrýsta stimplinum inn af krafti, né heldur sprauta lyfinu aftast í munninn eða kokið því þér gæti svelgst á.
10. Fjarlægðu sprautuna úr munnum.
11. Kyngdu skammtinum af mixtúrunni og drektu síðan svolítið vatn til að tryggja að ekkert sé eftir af lyfinu í munnum.
12. Settu tappann aftur í glasið án þess að taka millistykkið. Gakktu úr skugga um að tappinn sé vandlega festur.
13. Þvoðu sprautuna með köldu eða heitu kranavatni og skolaðu vel. Haltu sprautunni undir vatnsbunu og hreyfðu stimpilinn fram og aftur nokkrum sinnum til að tryggja að sprautan sé hrein að innan. Láttu sprautuna þorna alveg áður en þú notar hana aftur fyrir næsta skammt. Geymdu sprautuna á hreinum stað með lyfinu.

Endurtaktu ofantalið fyrir hvern skammt eftir leiðbeiningum læknisins eða lyfjafræðings.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of mikið af Jayempi, talaðu þá við lækinn eða farðu strax á spítala. Taktu lyfjapakninguna með þér.

Líklegasta afleiðing ofskömmtnar er beinmergsbæling sem nær hámarki 9-14 dögum eftir inntöku. Beinmergsbæling fækkar blóðkornum og veldur í alvarlegum tilvikum hættulegum sýkingum og öðrum alvarlegum áhrifum. Einkenni beinmergsbælingar eru m.a. þreyta, sár í munni og hálsi, hiti, sýkingar og óútskýrðir marblettir og blæðingar.

Ef gleymist að taka Jayempi

Ekki á að tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem hefur gleymst. Taktu næsta skammt eins og venjulega.

Ef þú hefur gleymt fleiri en einum skammti, talaðu þá við lækinn.

Ef hætt er að nota Jayempi

Meðferð með Jayempi skal alltaf vera undir nákvæmu eftirliti læknis. Talaðu við lækinn ef þú vilt taka hlé á meðferðinni eða hætta henni.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum þó að það fái þær ekki allir.

Ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana, hættu þá að taka Jayempi og talaðu við lækinn eða farðu strax á spítala:

- Ofnæmisviðbrögð, einkenni eru m.a.: almenn þreyta, sundl, ógleði, uppköst eða niðurgangur, hiti, skjálfti eða hrollur, roði á húð, hnúðar á húð eða útbrot, verkir í vöðvum eða liðum, litbreytingar á þvagi (nýrnvandamál), rugl, ringl eða máttleysi (afleiðing lágs blóðþrýstings).
- vandamál í blóðinu eða beinmergi, merkin eru meðal annars máttleysi, þreyta, fölvi, tilhneiging til að fá marbletti, óeðlilegar blæðingar eða sýkingar (þetta geta verið mjög algengar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana, talaðu þá við lækinn eða farðu strax á spítala:

- hiti eða einkenni sýkingar svo sem höfuðverkur eða verkir í líkama, hósti eða öndunarerfiðleikar (áþekkt sýkingu í brjóstholi)
- ef þú kemst í snertingu við einhvern sem er með hlaupabólu eða ristil
- þú tekur eftir einhverju af eftirtöldu: svörtum (tjörukenndum) hægðum, blóði í hægðum, kviðverk eða gulnun húðar og augnhvítu
- þú merst auðveldlega eða tekur eftir óvenjulegum blæðingum
- þú finnur fyrir mikilli þreytu
- þú finnur fyrir hnútum einhversstaðar á líkamanum
- þú tekur eftir einhverjum breytingum á húð, t.d. blöðrum eða flögnun
- þú verður fyrir skyndilegum heilsubresti

Aðrar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10)

- Lítill fjöldi hvítra blóðkorna í blóðprufum (hvítornafæð) sem getur valdið sýkingum
- Sýkingar hjá líffæraþegum sem nota Jayempi með öðrum ónæmisbælandi lyfjum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)

- Lítill fjöldi blóðflagna (blóðflagnafæð) sem getur valdið því að þú fáið auðveldlega marbletti eða blæðingar
- Ógleði, stundum með uppköstum

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)

- Lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi) þannig að þú þreytist, finnur fyrir höfuðverkjum eða sundli, mæðist við áreynslu og verðir fól(ur)
- Bólga í briskirtli, einkum hjá líffæraþegum og sjúklingum með bólgusjúkdóm í þörmum
- Sýkingar hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið önnur ónæmisbælandi lyf samhliða azatíopríni
- Ofnæmisviðbrögð. Örsjaldan hefur komið fyrir að ofnæmisviðbrögð hafi leitt til dauða
- Lifrarskammar sem geta valdið föllum hægðum, dökku þvagi, kláða og gulnun húðar og augna
- Gallstífla
- Versnandi gildi lifrarstarfsemi

Lifrarskemmdir og gallstífla eru skammtaháðar og ganga venjulega til baka þegar meðferð er hætt.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000)

- Ýmsar gerðir krabbameins, m.a. blóð-, eitla- og húðkrabbamein (illkynja sjúkdómar í blóðrásarkerfi svo sem bráðamergfrumuhvítblæði og afbrigðilegur mergvöxtur, sem eru dæmigerðir fyrir bælingu ónæmiskerfisins)
- Fækkunar tiltekinna hvítra eða rauðra blóðkorna (kyrningaþurrð, vanmyndunarblóðleysi, mergfrumuvánvöxtur), fækkunar allra blóðkorna (blóðfrumnafæð), fjölgunar óeðlilegra, óvenjustorra, vanþroskaðra rauðra blóðkorna (risakímfrumnablóðleysi) og fjölgun lítilla rauðra blóðkorna í blóðinu.
Breytingar á blóðkornatalningu koma venjulega fram í upphafi meðferðar en geta einnig komið fram síðar, meðan á meðferð stendur. Þess vegna er mælt með reglulegri blóðkornatalningu í langtímameðferð, einnig hjá sjúklingum sem eru stöðugir
- Alvarleg lifrarskemmd sem getur verið lífshættuleg, einkum hjá þeim sjúklingum sem fá langtíma meðferð (svo sem lifrarskaði, portæðarháþrýstingur sem ekki er tengist skorpulífur, portæðar-sinusoidal háræðasjúkdómur). Láttu lækinn vita ef þú færð eitthvert af eftirtöldum einkennum: gulnun húðar og augnhvítu (gula), færð auðveldlega mar, óþægindi í kvið, lystarleysi, þreytu, ógleði eða uppköst.
Í sumum tilvikum hjaðna einkenni ef meðferð með Jayempi er hætt
- Hárlos. Í mörgum tilfellum getur það lagast jafnvel þó þú haldir áfram að taka azatíoprín. Sambandið milli hárloss og notkunar azatíopríns er ekki ljóst

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000)

- Blóðleysi vegna þess að fleiri rauð blóðkorn brotna niður (rauðalosblóðleysi)
- Alvarleg húðviðbrögð, blóðrumyndun og húðlos, einkum á útlimum, í munni, augum og á kynfærasvæði, sem fer saman við almenna vanlíðan og hita (Stevens Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos)
Tilkynnt hefur verið um margskonar viðbrögð sem eru hugsanlega ofnæmistengd. Einkenni slíkra ofnæmisviðbragða geta verið vanlíðan, sundl, syfja, ógleði, uppköst, niðurgangur, hiti, hrollur, útbrot, æðabólga, verkir í vöðvum og liðum, lækkaður blóðþrýstingur, nýrna- og lifrарvandamál og stíflun gallrásarinnar (gallteppa). Örsjaldan hefur verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð sem leiddu til dauða
- Lungnabólga batnar þegar meðferð með Jayempi er hætt
- Alvarlegir bólgujúkdómar í ristli (ristilbólga, sarpbólga) og götun í meltingarvegi hjá líffæraþegum
- Verulegur niðurgangur hjá sjúklingum með bólgujúkdóm í þörmum
- Truflanir í meltingarvegi sem leiða til niðurgangs, magaverks, hægðatregðu, ógleði og uppkasta
- Sérstök gerð eitlakrabbameins (T-frumu eitlaæxli í lifur og milta)
- Sjúkdómur í hvíta efninu í heila (fjölhreiðra innlyksuheilabólga) sem orsakast af JC-veiru
- Ef þú finnur fyrir ógleði og kastar stundum upp kann lækinn að biðja þig að taka Jayempi eftir máltíð til að draga úr einkennunum. Láttu lækinn vita ef þú þjáist af verulegum niðurgangi eða ógleði og uppköstum

Ekki þekktar (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- B3-vítamínskortur (húðkröm) ásamt staðbundnum lituðum útbrotum (húðbólga), niðurgangur og minnkandi minni, rökhugsun eða annarra hæfileika til að hugsa (vitglöp).
- Það geta komið fram útbrot (upphleyptir rauðir, bleikir eða fjólubláir hnútar sem eru aumir við snertingu), einkum á handleggjum, höndum, fingrum, andliti og hálsi, sem getur fylgt hiti (Sweets heilkenni, einnig þekkt sem bráður dauðfyrningahúðsjúkdómur með hita).
- Næmni fyrir sólarljósi sem getur valdið mislitun húðar eða útbrotum.

Tilkynningar um aukaverkanir

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Viðauka V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Jayempi

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 25°C.
- Geymið glasið vandlega lokað til að verja lyfið gegn skemmdum og minnka hættu á leka.
- Eftir opnun glassins skal farga ónotuðu lyfi eftir 12 vikur.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Innihald pakkningar og aðrar upplýsingar

Lýsing á innihaldi Jayempi

Virka efnið er azatíoprín. Einn ml af dreifu inniheldur 10 mg af azatíopríni.

Önnur innihaldsefni eru natríumbensóat (E211), súkralósi (E955), bananabragðefni, sítrónusýrueinhýdrat, örkristallaður sellulósi og natríum karmellósi, xantangúmmí og hreinsað vatn. Sjá kafla 2 „Jayempi inniheldur natríumbensóat“ og Jayempi inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti Jayempi og innihaldi pakkningar

Jayempi er gul, seigfljótandi dreifa. Það er kemur í 200 ml glösum úr gleri með tappa með barnavörn. Í hverri pakkningu er eitt glas, millistykki fyrir glas og tvær skömmunarsprautur (sprauta með stimpli kvörðuð upp að 3 ml og sprauta með stimpli kvörðuð upp að 10 ml). Læknirinn eða lyfjafræðingur segir þér hvora sprautuna þú átt að nota út frá skammtinum sem þér hefur verið ávísað.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf er að finna á vefsíðu Lyfjastofnunar Evrópu:
<http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru aðeins ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Til að mæla skammtinn í ml í samræmi við ávísaða skömmta eru tvær munngjafarsprautur í pakkningunni; 3 ml og 10 ml. Munngjafarsprauturnar eru kvarðaðar í 0,1 ml (1 mg) og 0,25 (2,5 mg) þrepum, í sömu röð.

Taflan að neðan sýnir hvernig á að breyta skammti (mg) í rúmmál (ml) með inntökusprautunum tveim, fyrir mismunandi aldur, þyngd og skammtastærð.

Tafla 1: Umbreyting skammts (mg) í rúmmál (ml) með inntökusprautunum tveim

Aldur (ár)	Þyngd* (kg)	Skammtur†									
		1 mg/kg		2 mg/kg		3 mg/kg		4 mg/kg		5 mg/kg	
		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 mánuður	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 mánuðir	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 mánuðir	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 mánuðir	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 mánuðir	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 mánuðir	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. hundraðsmark fyrir drengi skv. vaxtarritum frá WHO (0-10 ára) og Bretlandi (11-18 ára)

†Draga skal skammta ≤ 30 mg með 3 ml munngjafarsprautunni með 0,1 ml (1 mg) kvarða. Draga skal skammta >30 mg með 10 ml munngjafarsprautunni með 0,25 ml kvarða (skyggðir reitir).

Heilbrigðisstarfsmaðurinn skal segja sjúklingnum eða umönnunaraðilanum hvora sprautuna skuli nota til að tryggja að rétt magn sé gefið.