

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jayempi 10 mg/ml geriamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre suspensijos yra 10 mg azatioprino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename mililitre suspensijos yra 1,5 mg natrio benzoato (E211).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamoji suspensija

Geltona klampi suspensija

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Jayempi skiriamas kartu su kitais imunosupresantais, taikant transplantato atmetimo reakcijos profilaktiką pacientams, kuriems persodinamas alogeninis inkstas, kepenys, širdis, plaučiai arba kasa. Azatioprinas skiriamas kaip papildomas vaistinis preparatas taikant imunosupresinį gydymą, kartu su imunosupresantais, kurie sudaro gydymo pagrindą (vartojami kaip pagrindiniai imunosupresantai).

Jayempi vartojamas kaip imunosupresantų antimetabolitas, vienas arba – dažniau – kartu su kitais vaistiniais preparatais (paprastai – kortikosteroidais) ir (arba) kartu taikant procedūras, kurios veikia imuninį atsaką.

Jayempi skiriamas pacientams, kurie netoleruoja gliukokortikosteroidų, arba jeigu atsakas į gydymą yra nepakankamas, nepaisant to, kad taikomas gydymas didelėmis gliukokortikosteroidų dozėmis, kai diagnozuojamos šios ligos:

- sunkios formos aktyvus reumatoidinis artritas (lėtinis poliartritas), kurio nepavyksta kontroliuoti ne tokiais toksiškais vaistais (ligos eigą modifikuojančiais vaistiniais preparatais nuo reumato);
- autoimuninis hepatitas,
- sisteminė raudonoji vilkligė,
- dermatomiozitas,
- mazginis poliarteritas (*polyarteritis nodosa*),
- paprastoji pūslinė (*pemphigus vulgaris*) ir pūslinis pemfigoidas,
- Bechčeto liga,
- refrakterinė autoimuninė hemolizinė anemija, sukelta „šiltųjų“ IgG antikūnų;
- lėtinė refrakterinė idiopatinė trombocitopeninė purpura.

Jayempi skiriamas gydant vidutinio sunkumo arba sunkios formos uždegiminę žarnyno ligą (UŽL) (Krono ligą arba opinį kolitą), kai pacientui būtinas gydymas gliukokortikosteroidais, bet pacientas gliukokortikosteroidų netoleruoja, arba kai ligos gydymas kitomis įprastomis pirmo pasirinkimo priemonėmis yra neveiksmingas.

Jis taip pat skiriamas suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia išsėtine skleroze, esant imunomoduliuojančiojo gydymo indikacijoms, bet kai pacientui neįmanoma taikyti gydymo beta interferonais, arba anksčiau taikytu gydymu azatioprinu buvo pavykę stabilizuoti ligos eigą.

Jayempi skiriamas gydant generalizuotą miasteniją (*myasthenia gravis*). Priklausomai nuo ligos sunkumo, Jayempi turėtų būti skiriamas kartu su gliukokortikosteroidais, nes gydymo pradžioje vaistinis preparatas pradeda veikti ne iš karto, o po kelių gydymo mėnesių gliukokortikosteroidų dozė turėtų būti laipsniškai sumažinta.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Jayempi turėtų pradėti gydytojas, turintis gydymo imunosupresantais ir jų poveikio stebėjimo patirties.

Dozavimas

Transplantacija

Priklausomai nuo pasirinkto imunosupresinio gydymo režimo, pirmą gydymo dieną galima skirti ne didesnę kaip 5 mg/kg kūno svorio paros dozę.

Palaikomoji dozė gali svyruoti nuo 1 iki 4 mg/kg kūno svorio per parą ir turi būti koreguojama atsižvelgiant į klinikinį poreikį ir hematologinį toleravimą.

Dėl transplantato atmetimo pavojaus azatioprino terapija turėtų būti tęsiama neribotą laiką, net jei būtinos tik nedidelės vaistinio preparato dozės.

Išsėtinė sklerozė (tik suaugusiesiems)

Įprastinė dozė gydant recidyvuojančių formų išsėtinę sklerozę svyruoja nuo 2 iki 3 mg/kg kūno svorio per parą.

Gydymą gali tekti tęsti daugiau kaip metus, kol pasireikš jo poveikis, ir vaistinį preparatą gali reikėti vartoti ne mažiau kaip 2 metus, kol liga taps faktiškai kontroliuojama.

Generalizuota miastenija

Rekomenduojama dozė gydant generalizuotą miasteniją yra 2–3 mg/kg kūno svorio per parą.

Teigiamas gydymo poveikis paprastai pasireiškia ne anksčiau kaip praėjus 2–6 mėnesiams nuo gydymo pradžios. Kadangi vaistinis preparatas pradeda veikti ne iš karto, priklausomai nuo ligos sunkumo, gydymo pradžioje Jayempi turėtų būti skiriamas kartu su kortikosteroidais.

Gliukokortikosteroidų dozė galima laipsniškai sumažinti per kelis mėnesius.

Gydymas Jayempi turėtų būti tęsiamas ne mažiau kaip 2–3 metus.

Lėtinis aktyvus autoimuninis hepatitis

Pradinė dozė paprastai svyruoja nuo 1,0 iki 1,5 mg/kg kūno svorio per parą, o palaikomoji dozė yra ne daugiau kaip 2 mg/kg kūno svorio per parą.

Dozė gydant kitas ligas

Paprastai pradinė dozė yra 1–3 mg/kg kūno svorio per parą ir ji turėtų būti koreguojama atsižvelgiant į klinikinį atsaką į gydymą (kurio požymių gali nesimatyti kelias savaites ar mėnesius) bei hematologinį toleravimą.

Pasireiškus terapiniam atsakui, reikėtų įvertinti galimybę sumažinti palaikomąją dozę iki mažiausios dozės, kurios pakanka tokiam atsakui palaikyti. Jeigu per 3–6 mėnesius paciento būklė negerėja, reikėtų apsvarstyti galimybę visiškai nutraukti gydymą šiuo vaistiniu preparatu.

Pacientui reikalinga palaikomoji dozė gali svyruoti nuo mažiau nei 1 mg/kg kūno svorio per parą iki 3 mg/kg kūno svorio per parą, priklausomai nuo gydomos klinikinės ligos ir individualaus paciento atsako į gydymą, įskaitant hematologinį toleravimą.

Tačiau gydant UŽL sergančius pacientus, reikėtų apsvarstyti galimybę gydymą tęsti ne mažiau kaip 12 mėnesių, kadangi atsakas į gydymą gali būti kliniškai matomas tik po 3–4 mėnesių.

Sąveikia su ksantino oksidazės inhibitoriais

Azatiopriną vartojant kartu su ksantino oksidazės inhibitoriais, kaip antai alopurinoliu, oksipurinoliu ir tiopurinoliu, jo dozę reikėtų sumažinti iki ketvirtadalio įprastos dozės, nes alopurinolis, oksipurinolis ir tiopurinolis slopina azatioprino metabolizmą (žr. 4.5 skyrių).

Toliau pateiktoje lentelėje nurodyta, kaip, atsižvelgiant į skirtingą amžių, svorį ir dozę, paversti vaistinio preparato dozę (mg) į kiekį (ml), naudojant pridedamus du geriamuosius švirkštus.

1 lentelė. Dozės (mg) pavertimas į kiekį (ml), naudojant pridedamus du geriamuosius švirkštus

Amžius (metai)	Svoris* (kg)	Dozė†									
		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 mėnuo	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 mėnesiai	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 mėnesiai	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 mėnesiai	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 mėnesiai	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 mėnesiai	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-asis procentilis, paimtas iš PSO (0–10 metų) ir Jungtinės Karalystės (11–18 metų) berniukų augimo diagramos.

†30 mg arba mažesnes dozes reikia įtraukti naudojant 3 ml geriamąjį švirkštą, kuris sugraduotas kas 0,1 ml (1 mg). Didesnes nei 30 mg dozes reikia įtraukti naudojant 10 ml geriamąjį švirkštą, kuris sugraduotas kas 0,25 ml (2,5 mg) (langeliai pilkame fone).

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Transplantacija

Vaistinio preparato dozavimas vaikų populiacijoje toks pat, kaip suaugusiesiems.

Generalizuota miastenija

Vaistinio preparato Vaistinio preparatodozavimas vaikų populiacijoje toks pat, kaip suaugusiesiems.

Lėtinis aktyvus autoimuninis hepatitas

Vaistinio preparato Vaistinio preparatodozavimas vaikų populiacijoje toks pat, kaip suaugusiesiems.

Dozė gydant kitas ligas

Vaistinio preparato Vaistinio preparatodozavimas vaikų populiacijoje toks pat, kaip suaugusiesiems.

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jayempi saugumas ir veiksmingumas vaikams (nuo 0 iki 16 metų) dar neištirti. Duomenų nėra.

Išsėtinė sklerozė

Jayempi nėra skirtas vaikų populiacijai išsėtinės sklerozės indikacijai.

Antsvorio turintys vaikai

Vaikams, turintiems antsvorį, gali reikėti viršutinę dozės intervalo ribą siekiančios dozės. Todėl rekomenduojama atidžiai stebėti atsaką į gydymą (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Rekomenduojama stebėti inkstų ir kepenų veiklą ir, jai sutrikus, sumažinti vaistinio preparato dozę (žr. 5.2 skyrių). Ši dozė turėtų siekti apatinę įprastos dozės intervalo ribą. Dėl kraujo ląstelių skaičiaus kontrolės žr. 4.4 skyrių.

Inkstų ir kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų ir (arba) inkstų veikla sutrikusi, vaistinio preparato dozę reikėtų sumažinti iki įprastinės dozės intervalo apatinės ribos (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems nustatytas TPMT trūkumas

Pacientams, kuriems nustatytas paveldimas sumažėjęs tiopurino S-metiltransferazės (TPMT) aktyvumas arba neaktyvumas, kyla didesnis sunkaus azatioprino toksinio poveikio pavojus, vartojant įprastines azatioprino dozes, ir paprastai jiems reikia gerokai mažesnės šio vaistinio preparato dozės. Optimali pradinė dozė pacientams, kuriems nustatytas homozigotinis trūkumas, nenustatyta (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Dauguma pacientų, kuriems nustatytas heterozigotinis TPMT trūkumas, gali toleruoti rekomenduojamas azatioprino dozes, bet kai kuriems gali reikėti mažesnės šio vaistinio preparato dozės. Pacientams galima atlikti TPMT genotipo ir fenotipo nustatymo tyrimus (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems nustatytas NUDT15 variantas

Pacientams, kuriems nustatyta paveldima geno NUDT15 mutacija, kyla didesnis sunkaus azatioprino toksinio poveikio pavojus (žr. 4.4 skyrių). Šiems pacientams paprastai reikia mažesnės dozės, ypač tiems, kuriems nustatyti homozigotiniai NUDT15 variantai. Galima apvarstyti galimybę prieš pradedant gydymą azatioprinu atlikti NUDT15 varianto genotipo nustatymo tyrimą. Bet kuriuo atveju būtina atidžiai stebėti pacientų kraujo ląstelių skaičius (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Jayempi skirtas vartoti per burną ir prieš vartojant jį būtina pakartotinai disperguoti, suplakant buteliuką.

Siekiant mililitrais pamatuoti vaistinio preparato dozę pagal nurodytą dozavimo schemą, naudojami pakuotėje esantys du geriamieji švirkštai – 3 ml ir 10 ml. Geriamieji švirkštai sugraduoti atitinkamai kas 0,1 ml (1 mg) ir kas 0,25 ml (2,5 mg).

Sveikatos priežiūros specialistai turėtų patarti pacientui arba jį slaugančiam asmeniui, kurį švirkštą naudoti, kad pacientas išgertų tinkamą vaistinio preparato kiekį.

Suaugusiesiems, neturintiems rijimo sunkumų, kietos farmacinės formos geriamieji preparatai gali būti patogesni ir labiau tikti.

Jayempi reikėtų vartoti likus bent valandai iki valgio ar iki išgeriant pieno arba praėjus dviem valandoms po valgio arba pieno išgėrimo.

Kad į skrandį visada patektų visa vaistinio preparato dozė, kiekvieną vaistinio preparato dozę reikia užgerti vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai azatioprinui, 6-merkaptopurinui (azatioprino metabolitui) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Bet kokia gyva vakcina, ypač Kalmeto-Gereno lazdelių (BCG) vakcina, taip pat vakcina nuo raupų ir nuo geltonosios karštinės (žr. 4.5 skyrių).
- Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Stebėjimas

Gydymas Jayempī, esant anksčiau nustatytoms sunkioms infekcijoms, sunkiems kepenų ir kaulų čiulpų veiklos sutrikimams ir sergant pankreatitu, turėtų būti pradedamas tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį ir laikantis toliau nurodytų atsargumo priemonių.

Ypatingą dėmesį reikėtų skirti kraujo ląstelių skaičiaus stebėjimui. Esant būtinybei, jeigu pasireiškia klinikinis atsakas į gydymą, palaikomąją dozę reikėtų kuo labiau sumažinti.

Azatiopriną turėtų būti skiriamas tik tuo atveju, jeigu visą gydymo laikotarpį įmanoma tinkamai stebėti poveikį paciento hematologiniams rodikliams ir kepenims.

Pirmas 8 savaites būtina bent kartą per savaitę atlikti bendrą kraujo tyrimą, įskaitant trombocitų skaičiaus tyrimą. Šie kraujo rodikliai turėtų būti tikrinami dažniau, jeigu:

- vartojamos didelės vaistinio preparato dozės;
- vaistu gydomi senyvi pacientai;
- sutrikusi paciento inkstų veikla. Pasireiškus hematologiniam toksiniam poveikiui, vaistinio preparato dozė turi būti sumažinta (taip pat žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
- sutrikusi paciento kepenų veikla. Tokiu atveju turėtų būti nuolat tikrinami kepenų veiklos rodikliai, o pasireiškus toksiniam poveikiui kepenims arba hematologiniam toksiniam poveikiui, vaistinio preparato dozė turi būti sumažinta (taip pat žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Visų pirma reikėtų atidžiai stebėti azatiopriną vartojančių pacientų, kurių kepenų veikla sutrikusi, būklę, nes gauta pranešimų apie tokiems pacientams nustatytus gyvybei pavojingus kepenų pažeidimus (žr. 4.8 skyrių). Tai ypač svarbu gydant pacientus, kuriems nustatyti sunkūs kepenų veiklos sutrikimai, ir jiems azatiopriną turėtų būti skiriamas tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Azatiopriną yra hepatotoksiškas, todėl gydymo laikotarpiu turėtų būti nuolat atliekami tyrimai kepenų veiklai įvertinti. Pacientams, kuriems jau diagnozuota kepenų liga arba kurie vartoja vaistus, galinčius turėti toksinį poveikį kepenims, galima rekomenduoti dažniau atlikti tokius tyrimus. Gauta pranešimų apie necirozinės vartų venos hipertenzijos ir (arba) portosinusoidinių kraujagyslių ligos atvejus. Ankstyvieji klinikiniai požymiai apima kepenų fermentų tyrimų rezultatų nukrypimą nuo normos, nedidelę geltą, trombocitopeniją ir splenomegaliją (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikėtų informuoti apie kepenų pažeidimo simptomus ir patarti jiems nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei atsirastų tokie simptomai.

Po 8 savaičių kraujo ląstelių skaičiaus tyrimus galima atlikti rečiau ir juos galima kartoti kas mėnesį arba bent ne ilgesniais kaip 3 mėnesių intervalais (ne rečiau kaip kas ketvirtį).

Pasireiškus pirmiems kraujo ląstelių skaičiaus nukrypimo nuo normos požymiams, gydymas turėtų būti nedelsiant nutraukiamas, nes, net nutraukus gydymą, leukocitų ir trombocitų skaičius gali toliau mažėti.

Azatiopriną vartojančius pacientus būtina informuoti apie tai, kad jie turi nedelsdami pranešti savo gydytojui apie bet kokius infekcijos, netikėtai atsiradusių kraujosruvų ar prasidėjusio kraujavimo arba kitus mielosupresijos požymius.

Mielosupresija yra grįžtama, jeigu azatioprino vartojimas nutraukiamas nedelsiant.

Tiopurino metiltransferazė (TPMT)

Maždaug 10 proc. pacientų nustatomas dėl genetinio polimorfizmo sumažėjęs fermento tiopurino metiltransferazės (TPMT) aktyvumas. Azatioprino skilimas, ypač homozigotinių pacientų organizme, būna sutrikęs, todėl kyla didesnis mielosupresijos poveikio pavojus.

Tokių poveikį gali sustiprinti kartu vartojami vaistiniai preparatai, slopinantys fermentą TPMT, pvz., olsalazinas, mesalazinas ir sulfasalazinas (žr. 4.5 skyrių). Be to, gauta pranešimų apie pavieniams pacientams, kurie vartojo 6-merkaptopuriną (aktyvų azatioprino metabolitą) kartu su kitais citotoksiškais vaistais, nustatytą galimą sumažėjusio TPMT aktyvumo sąsają su antrine leukemija ir mielodisplazija (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą, ypač jei numatoma taikyti gydymą didelėmis azatioprino dozėmis, taip pat sparčiai mažėjant kraujo ląstelių skaičiui, rekomenduojama atlikti tyrimus dėl TPMT trūkumo.

Pacientai, kuriems nustatytas NUDT15 variantas

Pacientams, kuriems nustatyta paveldima geno NUDT15 mutacija, vartojant įprastines tiopurinų dozes, kyla didesnis sunkaus toksinio azatioprino poveikio, pvz., ankstyvos leukopenijos ir alopecijos, pavojus. Paprastai šiems pacientams reikia mažesnės vaistinio preparato dozės, ypač tiems, kurie yra homozigotiniai NUDT15 variantų nešiotojai (žr. 4.2 skyrių). NUDT15 c.415C>T dažnumas skiriasi pagal etninę kilmę ir nustatomas maždaug 10 proc. Rytų Azijos gyventojų, 4 proc. Lotynų Amerikos gyventojų, 0,2 proc. europiečių ir 0 proc. afrikiečių. Bet kuriuo atveju būtina atidžiai stebėti pacientų kraujo ląstelių skaičius.

Lešo–Nyhano (Lesch-Nyhan) sindromas

Iš negausių duomenų matyti, kad azatioprinas neveiksmingas pacientams, kuriems nustatytas paveldimas hipoksantino–guanino fosforibosiltransferazės trūkumas (Lešo–Nyhano sindromas). Todėl šie pacientai neturėtų būti gydomi azatioprinu.

Varicella zoster virusinė infekcija

Vartojant imunosupresantus, *varicella zoster* viruso (VZV) sukelta infekcija (vėjaraupiai ir juostinė pūslelinė) gali komplikuotis į sunkios formos ligą (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdamas gydymą imunosupresantais, vaistinius preparatus skiriantis gydytojas turėtų patikrinti, ar praeityje pacientas nebuvo užsikrėtęs VZV. Ankstesnį užsikrėtimą galima nustatyti atliekant serologinius tyrimus.

Pacientai, kurie anksčiau nebuvo užsikrėtę VZV, turėtų vengti sąlyčio su asmenimis, sergančiais vėjaraupiais arba juostine pūsleline. Jeigu pacientas turėjo sąlytį su užsikrėtusiuoju VZV, būtina imtis ypatingų priemonių, kad pacientas nesusirgtų vėjaraupiais ar juostine pūsleline, ir šiuo tikslu galima apsvarstyti galimybę taikyti pasyvią imunizaciją *varicella zoster* imunoglobulinu (VZIG).

Jeigu pacientas užsikrėtęs VZV, reikėtų imtis atitinkamų priemonių, pvz., taikyti gydymą antivirusiniais vaistais, nutraukti gydymą azatioprinu ir taikyti pagalbines priemones.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

Gauta pranešimų apie pacientams, kurie azatiopriną vartojo kartu su kitais imunosupresantais, nustatytos PDL – oportunistinės infekcijos, kurią sukelia JC virusas, – atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Pasireiškus pirmiems požymiams ar simptomams, iš kurių galima įtarti PDL, gydymą imunosupresantais reikėtų sustabdyti ir reikėtų atlikti atitinkamą vertinimą diagnozei nustatyti.

Mutageniškumas

Tiek vyrams, tiek moterims, gydytiems azatioprinu, nustatyta chromosomų anomalijų. Sunku įvertinti, koks vaidmuo tenka azatioprinui vystantis šioms anomalijoms.

Chromosomų anomalijų, kurios ilgainiui išnyksta, nustatyta azatioprinu gydytų pacientų palikuonių limfocituose. Išskyrus labai retus atvejus, jokių akivaizdžių fizinių anomalijos požymių azatioprinu gydytų pacientų palikuoniams nenustatyta.

Nustatyta, kad azatioprinas ir ilgųjų bangų ultravioletiniai (UV) spinduliai turi sinerginį klastogeninį poveikį pacientams, kurie azatioprinu gydomi nuo įvairių sutrikimų.

Kancerogeniškumas

Pacientams, vartojantiems imunosupresantus, įskaitant azatiopriną, kyla didesnė limfoproliferacinių sutrikimų ir kitų piktybinių ligų, ypač odos vėžio (melanominio ir nemelanominio), sarkomos (Kapoši ir ne Kapoši) ir gimdos kaklelio vėžio *in situ*, rizika (žr. 4.8 skyrių). Atrodo, kad ši padidėjusi rizika susijusi su imunosupresijos stiprumu ir trukme. Gauta informacijos, kad nutraukus imunosupresinę terapiją, limfoproliferacinis sutrikimas gali iš dalies regresuoti.

Todėl gydymą keliais imunosupresantais (įskaitant tiopurinus) reikėtų taikyti atsargiai, nes tai gali sukelti limfoproliferacinius sutrikimus, kurie kai kuriais atvejais baigiasi pacientų mirtimi. Tuo pat metu vartojant kelių imunosupresantų derinį, didėja Epšteino-Baro viruso (EBV) sukeltamų limfoproliferacinių sutrikimų rizika.

Gauta pranešimų apie hepatospleninę T ląstelių limfomą, diagnozuotą UŽL sergantiems pacientams, kurie vartojo azatiopriną kartu su NNF slopinančiais vaistiniais preparatais.

Pacientams, kuriems taikomas gydymas keliais imunosupresantais, gali kilti pernelyg stiprios imunosupresijos rizika. Todėl taikant tokį gydymą, pacientams turėtų būti skiriama kuo mažesnė veiksminga vaistinio preparato dozė.

Kaip ir pacientams, kuriems kyla didelė odos vėžinių susirgimų rizika, azatiopriną vartojantiems pacientams reikėtų vengti saulės ir UV spindulių, ir jie turėtų dėvėti apsauginius drabužius ir naudoti apsaugos nuo saulės kremą su dideliu apsaugos nuo saulės faktoriumi, kad odos vėžio ir jautrumo šviesai rizika būtų kuo mažesnė (taip pat žr. 4.8 skyrių).

Makrofagų aktyvacijos sindromas

Makrofagų aktyvacijos sindromas (MAS) yra žinomas grėsmė gyvybei keliantis sutrikimas, kuris gali pasireikšti pacientams, sergantiems autoimuninėmis ligomis, ypač uždegimine žarnų liga (UŽL), ir vartojant azatiopriną, polinkis susirgti šiuo sutrikimu gali būti padidėjęs. Pasireiškus MAS arba įtarus šį sindromą, reikia kuo greičiau įvertinti paciento būklę ir pradėti gydymą, o gydymą azatioprinu reikėtų nutraukti. Gydytojai turėtų įdėmiai stebėti, ar pacientui nepasireiškia infekcijos, pvz., EBV ir citomegalo viruso (CMV) infekcijos, simptomai, nes žinoma, kad šios infekcijos gali paskatinti MAS.

Teratogeniškumas ir kontracepcijos priemonės

Atliekant ikiklinikinius tyrimus nustatytas azatioprino mutageniškumas ir teratogeniškumas (žr. 5.3 skyrių). Kadangi tyrimų duomenys apie galimą azatioprino teratogeninį poveikį žmonėms yra prieštaringi, gydymo azatioprinu laikotarpiu ir bent šešis mėnesius nuo gydymo šiuo vaistiniu preparatu pabaigos tiek vaisingo amžiaus vyrai, tiek moterys turi naudoti kontracepcijos priemones. Tai taikoma ir tiems pacientams, kurių vaisingumas sumažėjęs dėl lėtinės uremijos, kadangi po transplantacijos vaisingumas paprastai atsistato. Nustatyta, kad azatioprinas sumažina į gimdą įvedamų kontracepcijos priemonių (spiralių arba T formos varinių spiralių) veiksmingumą. Todėl rekomenduojama naudoti kitas arba papildomas kontracepcijos priemones (taip pat žr. 4.6 skyrių).

Nervo ir raumens jungtį blokuojantys preparatai

Ypatingų atsargumo priemonių reikia imtis, kai azatioprinas skiriamas kartu su nervo ir raumens jungtį blokuojančiais preparatais, pvz., atrakuriu, rokokuriniu, cisatracuriniu ar suksametiniu (jis dar vadinamas suksinilcholiniu) (žr. 4.5 skyrių). Anesteziologai prieš operaciją turėtų pasitikslinti, ar jų pacientams netaikomas gydymas azatioprinu.

Skiepijimas

Skiepijimas gyvosiomis vakcinomis gali sukelti infekcijas imunodeficitą turintiems pacientams. Todėl rekomenduojama pacientų neskiepyti jokia gyvąja vakcina bent 3 mėnesius nuo gydymo azatioprinu pabaigos (žr. 4.5 skyrių).

Medžiagų apykaitos ir mitybos sutrikimai

Vartojant purinų analogų (azatioprino ir merkaptopurino), gali sutrikti niacino kelias, todėl gali atsirasti nikotino rūgšties trūkumas ir (arba) pelagra. Pranešta apie kai kuriuos azatioprino vartojimo atvejus, ypač pacientams, sergantiems lėtine uždegimine žarnyno liga. Pelagros diagnozė turėtų būti svarstoma pacientams, kuriems yra lokalus pigmentinis bėrimas, gastroenteritas ir didelis neurologinis sutrikimas, įskaitant pažinimo funkcijų pablogėjimą. Reikia pradėti tinkamą gydymą niacino ir (arba) nikotinamido papildais, ir apsvarstyti galimybę mažinti azatioprino dozę arba nutraukti jo vartojimą.

Ribavirinas

Nerekomenduojama ribavirino skirti kartu su azatioprinu. Ribavirinas gali sumažinti azatioprino veiksmingumą ir sustiprinti azatioprino toksinį poveikį (žr. 4.5 skyrių).

Mielosupresantai

Vaistinio preparato dozę reikėtų sumažinti, jeigu azatioprinas vartojamas kartu su mielosupresantais.

Užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

Gauta pranešimų apie užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromo (UGES) atvejus, pasireiškusius azatioprino vartojantiems pacientams. Jeigu azatioprino vartojantiems pacientams išsivysto UGES rodančių simptomų, kaip antai galvos skausmas, psichikos būklės pakitimai, traukulių priepuoliai, hipertenzija ir regėjimo sutrikimai, reikia atlikti vaizdinius diagnostinius tyrimus. Diagnozavus UGES rekomenduojama taikyti tinkamus kraujospūdžio bei traukulių priepuolių valdymo metodus ir nedelsiant nutraukti azatioprino vartojimą. Dauguma atvejų, apie kuriuos pranešta, simptomai išnyko nutraukus azatioprino vartojimą ir skyrus tinkamą gydymą.

Pagalbinės medžiagos

Natrio benzoatas

Kiekviename šio vaistinio preparato mililitre yra 1,5 mg natrio benzoato, tai atitinka 300 mg/200 ml.

Natris

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vakcinos

Imunosupresinis azatioprino poveikis gali lemti netipines ir galimai kenksmingas reakcijas į gyvasias vakcinas. Todėl rekomenduojama pacientų neskiepyti gyvosiomis vakcinomis bent 3 mėnesius nuo gydymo azatioprinu pabaigos (žr. 4.4 skyrių).

Pacientų, kurių imuninė sistema slopinama, negalima skiepyti gyvosiomis vakcinomis, nes jiems kyla pavojus užsikrėsti nuo gyvosios vakcinos (žr. 4.4 skyrių).

Tikėtina, kad imuninis atsakas į inaktyvintas arba toksoidines vakcinas bus silpnesnis. Toks poveikis nustatytas vakcina nuo hepatito B paskiepytiems pacientams, kurie buvo gydomi azatioprino ir kortikosteroidų deriniu. Todėl skiepavimo veiksmingumą visada reikėtų patikrinti atliekant titrų nustatymo tyrimą.

Atlikus nedidelės apimties klinikinį tyrimą, nustatyta, kad standartinės terapinės azatioprino dozės neturi neigiamo poveikio imuniniam atsakui į daugiavalentę pneumokokinę vakciną (vertinant pagal vidutinę antikapsulinių polisacharidų antikūnų koncentraciją).

Kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis azatioprinui

Ribavirinas

Ribavirinas slopina fermentą inozino monofosfato dehidrogenazę, todėl gaminama mažiau aktyvių 6-tioguanino nukleotidų. Gauta pranešimų apie stiprios mielosupresijos atvejus, nustatytus azatioprino vartojant kartu su ribavirinu, todėl nerekomenduojama kartu skirti šių vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Citostatikai ir mielosupresantai

Esant galimybei, reikėtų vengti kartu su azatioprinu skirti citostatiškai veikiančius vaistinius preparatus arba vaistinius preparatus, kurie gali turėti mielosupresinį poveikį, pvz., penicilaminą (žr. 4.4 skyrių). Gaunama prieštarinių klinikinių pranešimų apie azatioprino ir trimetoprino / sulfametoksazolo sąveiką, sukėlusią sunkių hematologinių sutrikimų.

Gauta pranešimų apie individualius atvejus, kurie leidžia manyti, kad tuo pat metu vartojant azatioprino ir AKF inhibitorius, gali išsivystyti hematologinių sutrikimų.

Teigiama, kad cimetidinas ir indometacinas gali turėti mielosupresinį poveikį, kurį gali sustiprinti tuo pat metu vartojamas azatioprinas.

Alopurinolis, oksipurinolis, tiopurinolis ir kiti ksantino oksidazės inhibitoriai

Alopurinolis, oksipurinolis ir tiopurinolis slopina ksantino oksidazės aktyvumą, todėl biologiškai aktyvi 6-tioinozino rūgštis silpniau konvertuojama į biologiškai neaktyvią 6-tiouro rūgštį. Kai alopurinolis, oksipurinolis ir (arba) tiopurinolis skiriami kartu su 6-merkaptopurinu arba azatioprinu, 6-merkaptopurino ir azatioprino dozę reikėtų sumažinti iki ketvirtadalio pirminės dozės (žr. 4.2 skyrių). Gauta pranešimų apie mirties atvejus pacientams, kurie buvo gydyti azatioprinu kartu su alopurinoliu.

Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, kiti ksantino oksidazės inhibitoriai, kaip antai feboksostatas, gali pailginti azatioprino poveikį, o tai gali lemti stipresnį kaulų čiulpų slopinimą. Kartu skirti šių vaistinių preparatų nerekomenduojama, nes nepakanka duomenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti, kiek reikėtų sumažinti azatioprino dozę.

Aminosalicilatų dariniai

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenimis, aminosalicilatų dariniai (pvz., olsalazinas, mesalazinas ir sulfasalazinas) slopina fermentą TPMT. Todėl azatioprino skiriant kartu su aminosalicilatų dariniais, reikėtų apsvarstyti, ar nereikėtų sumažinti azatioprino dozės (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Metotreksatas

20 mg/m² geriamojo metotreksato padidino 6-merkaptopurino AUC maždaug 31 proc., o 2 g/m² ir 5 g/m² intraveninio metotreksato padidino 6-merkaptopurino AUC atitinkamai 69 ir 93 proc. Todėl, kai azatioprinas skiriamas kartu su didelėmis metotreksato dozėmis, jo dozę reikėtų koreguoti, kad būtų palaikomas tinkamas baltųjų kraujo ląstelių skaičius.

Infliksimabas

Pastebėta azatioprino ir infliksimabo sąveika. Pacientams, kurie nuolat vartojo azatiopriną, pirmosiomis savaitėmis po infliksimabo infuzijos laikinai padidėjo tioguanino nukleotido (aktyvaus azatioprino metabolito) koncentracija ir sumažėjo vidutinis leukocitų skaičius, kuris po 3 mėnesių vėl pasiekė ankstesnį lygį.

Azatioprino poveikis kartu vartojamiems vaistiniams preparatams

Antikoagulantai

Nustatyta, kad kartu vartojamas azatioprinas sumažino antikoaguliacinį varfarino poveikį.

Nervo ir raumens jungtį blokuojantys preparatai

Remiantis klinikiniais duomenimis, azatioprinas slopina nedepoliarizuojančių raumenų relaksantų poveikį. Bandymų duomenys patvirtina, kad azatioprinas neutralizuoja nedepoliarizuojančių vaistinių preparatų sukeltą nervo ir raumens jungties blokadą, ir iš jų matyti, kad azatioprinas sustiprina depoliarizuojančių vaistinių preparatų sukeltą nervo ir raumens jungties blokadą (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Atliekant bandymus su gyvūnais, nustatyta azatioprino sukeltų apsigimimų. Atliekant tyrimus su gyvūnais, nustatyta, kad azatioprinas yra teratogeniškas ir embriotoksiškas (žr. 5.3 skyrių). Tyrimų duomenys apie teratogeninį azatioprino poveikį žmonėms yra prieštaringi. Nėštumo laikotarpiu azatiopriną galima skirti, tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Gydymo azatioprinu laikotarpiu tiek vaisingo amžiaus vyrai, tiek moterys turėtų naudoti kontracepcijos priemones. Vyras negalima susilaukti vaikų gydymo šiuo vaistu laikotarpiu ir dar bent 6 mėnesius užbaigus gydymą. Tai taikoma ir tiems pacientams, kurių vaisingumas sumažėjęs dėl lėtinės uremijos, kadangi po transplantacijos vaisingumas paprastai atsistato.

Iš pranešimų apie individualius atvejus matyti, kad į gimdą įvedamos kontracepcijos priemonės (spiralė arba T formos varinė spiralė) gali būti neveiksmingos gydymo azatioprinu laikotarpiu. Todėl reikėtų rekomenduoti naudoti kitas arba papildomas kontracepcijos priemones.

Žinoma, kad didelis azatioprino ir jo metabolitų kiekis prasiskverbia pro placentą ir amniono maišelį ir taip patenka iš motinos organizmo į vaisių.

Gauta keletas pranešimų apie naujagimiams, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo azatiopriną, nustatytus kraujo ląstelių skaičiaus pakitimus (leukopeniją ir (arba) trombocitopeniją). Rekomenduojama nėštumo laikotarpiu skirti ypatingą dėmesį motinos hematologinių rodiklių stebėjimui.

Naujagimiams, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo azatioprino ir prednizono derinį, nustatytas laikinas imuninio atsako susilpnėjimas. Gauta pranešimų apie sulėtėjusio vaisiaus augimo, pirmalaikio gimdymo ir mažo naujagimių svorio atvejus, nustatytus po to, kai nėštumo laikotarpiu moterys vartojo azatiopriną, ypač kartu su kortikosteroidais. Be to, yra duomenų apie spontaninius abortus, įvykusius po to, kai azatiopriną vartojo motina arba tėvas.

Azatioprinu gydytų pacientų palikuonių limfocituose nustatyta chromosomų anomalijų, kurios ilgainiui išnyksta. Išskyrus labai retus atvejus, jokių akivaizdžių fizinių anomalijos požymių azatioprinu gydytų pacientų palikuoniams nenustatyta.

Buvo gauta pranešimų apie kartais pasitaikančią nėštumo cholestazę, susijusią su gydymu azatioprinu. Ankstyva diagnozė ir azatioprino vartojimo nutraukimas gali sumažinti poveikį vaisiui. Tačiau, jei patvirtinama nėštumo cholestazė, reikia atidžiai įvertinti naudą motinai ir poveikį vaisiui.

Žindymas

6-merkaptopurino, aktyvaus azatioprino metabolito, rasta azatioprinu gydomų moterų priešpienyje ir piene. Vartojant azatioprino negalima žindyti (žr. 4.3 skyrių). Jeigu gydymas azatioprinu neišvengiamas, žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Nėra ikiklinikinių ar klinikinių tyrimų duomenų apie galimą azatioprino įtaką vyrų ir moterų vaisingumui (žr. 4.4 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Jayempi gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos – sumažėjęs kaulų čiulpų aktyvumas, dažniausiai pasireiškiantis kaip leukopenija ir trombocitopenija; virusinės, grybelinės ir bakterinės infekcijos; gyvybei pavojingas kepenų pažeidimas; padidėjęs jautrumas, Stivenso–Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė.

Lentelės forma pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Toliau nurodytos nustatytos nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klasę ir dažnį. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Virusinės, grybelinės ir bakterinės infekcijos (nustatomos transplantato recipientams, gydomiems azatioprino ir kitų imunosupresantų deriniu)
	Nedažnas	Virusinės, grybelinės ir bakterinės infekcijos (nustatomos kitiems pacientams)
	Labai retas	JC viruso sukeltos progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejai, nustatyti vartojusiems azatioprino ir kitų imunosupresantų derinį (žr. 4.4 skyrių).

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Retas	Navikai, įskaitant limfoproliferacinius sutrikimus, odos vėžinius susirgimus (piktybinę melanomą ir nemelanominį odos vėžį), sarkomą (Kapoši ir ne Kapoši), gimdos vėžį, gimdos kaklelio vėžį, ūminę mieloidinę leukemiją ir mielodisplazinį sindromą (taip pat žr. 4.4 skyrių).
	Labai retas	Hepatospleninė T ląstelių limfoma (nustatyta UŽL sergantiems pacientams, kurie tuo pat metu vartojo kitus NNF slopinančius vaistus)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Leukopenija, kaulų čiulpų nepakankamumas
	Dažnas	Trombocitopenija
	Nedažnas	Anemija
	Retas	Agranulocitozė, pancitopenija, aplazinė anemija, megaloblastinė anemija ir eritroidinė hipoplazija
	Labai retas	Hemolizinė anemija
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas
	Labai retas	Stivenso–Džonsono sindromas (SDS) ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN)
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromas (UGES), tremoras
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Pelagra (žr. 4.4 skyrių)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai retas	Pneumonitas (grįžtamasis)
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Pykinimas, vėmimas
	Nedažnas	Pankreatitas
	Labai retas	Kolitas, divertikulitas ir žarnų perforacija, nustatyta transplantato recipientams; viduriavimas (stiprus), nustatytas pacientams, sergantiems uždegimine žarnyno liga
	Dažnis nežinomas	Sialoadenitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažnas	Cholestazė
	Retas	Kepenų pažeidimas
	Dažnis nežinomas	Necirozinė vartų venos hipertenzija, portosinusoidinių kraujagyslių liga
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Retas	Alopecija
	Dažnis nežinomas	Ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė (Svyto (Sweet) sindromas), jautrumo šviesai reakcija
Tyrimai	Nedažnas	Kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Infekcijos ir infestacijos

Pacientai, kurie azatiopriną vartojo vieną arba kartu su kitais imunosupresantais, ypač kortikosteroidais, buvo imlesni virusinėms, grybelinėms ir bakterinėms infekcijoms, įskaitant sunkias arba atipines infekcijas, sukeltas *varicella*, *herpes zoster* virusų ir kitų užkrečiamųjų patogenų (žr. 4.4 skyrių).

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)

Imunosupresantais gydomiems pacientams, ypač tiems, kuriems atlikta transplantacija ir taikomas agresyvus gydymas, kyla didesnė rizika susirgti ne Hodžkino limfoma ir kitomis piktybinėmis ligomis, būtent odos vėžiu (melanominiu ir nemelanominiu), sarkoma (Kapoši ir ne Kapoši) ir gimdos kaklelio vėžiu *in situ*, todėl taikant gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikėtų skirti kuo mažesnę veiksmingą jo dozę (žr. 4.4 skyrių). Palyginti su bendrąja populiacija, reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems taikomas imunosupresinis gydymas, padidėjusi rizika susirgti ne Hodžkino limfoma yra bent iš dalies susijusi su pačia liga.

Gauta retų pranešimų apie nustatytus ūminės mieloidinės leukemijos ir mielodisplazijos atvejus (kai kuriais atvejais kartu nustatytos chromosomų anomalijos).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažniausia nepageidaujama reakcija į azatiopriną yra su doze susijęs, paprastai grįžtamas kaulų čiulpu funkcijos slopinimas, kuris dažniausiai pasireiškia kaip leukopenija, taip pat kartais kaip trombocitopenija ir anemija, ir retais atvejais – kaip agranulocitozė, pancitopenija ir aplazinė anemija. Šios nepageidaujamos reakcijos visų pirma pasireiškia pacientams, turintiems polinkį į mielosupresiją, pvz., pacientams, kuriems nustatytas TPMT trūkumas ir inkstų arba kepenų veiklos sutrikimai, ir alopurinolį vartojantiems pacientams, kuriems nebuvo sumažinta azatioprino dozė (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Azatioprinu gydomiems pacientams nustatyta grįžtamos, su doze susijusios makrocitozės ir padidėjusio hemoglobino kiekio eritrocituose atvejų. Taip pat nustatyta megaloblastinių kaulų čiulpu pakitimų atvejų, bet sunki megaloblastinė anemija ir eritroidinė hipoplazija pasireiškia retai.

Imuninės sistemos sutrikimai

Retkarčiais gauta pranešimų apie pavartojus azatioprino pasireiškiančius kelis skirtingus klinikinius sindromus, kurie, atrodo, yra idiosinkrazinės padidėjusio jautrumo apraiškos. Jie pasireiškia šiais klinikiniais požymiais: bendru negalavimu, galvos svaigimu, pykinimu, vėmimu, viduriavimu, karščiavimu, sustingimu, egzantema, mazgine eritema, vaskulitu, mialgija, artralgija, hipotenzija, širdies funkcijos sutrikimu, inkstų disfunkcija, kepenų disfunkcija ir cholestaze. Daugeliu atveju atnaujintas gydymas azatioprinu patvirtino jų sąsają su šiuo vaistu.

Padidėjusio jautrumo reakcijos ir kitos reikšmingos pagrindinės patologijos galėjo turėti įtakos labai retiems mirtims atvejams, apie kuriuos pranešta.

Nedelsiant nutrauktas gydymas azatioprinu ir, tam tikrais atvejais, paskirtos kraujo apytakos palaikymo priemonės dauguma atveju padėjo pacientams atsistatyti. Pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijai į azatiopriną, kiekvienu individualiu atveju reikėtų gerai apsvarstyti būtinybę tęsti gydymą azatioprinu.

Virškinimo trakto sutrikimai

Virškinamojo trakto sutrikimai visų pirma pasireiškia pykinimu išgėrus azatioprino.

Pirmą kartą išgėrus azatioprino, pykinimas pasireiškė nedideliame pacientų skaičiui. Siekiant sumažinti pykinimo tikimybę, vaistinį preparatą reikėtų išgerti pavalgius.

Azatioprinu gydomiems pacientams nustatyta pankreatito atvejų, ypač pacientams, kuriems buvo persodinti inkstai ir kuriems diagnozuota uždegiminė žarnyno liga. Pankreatitą sunku susieti su vieno konkretaus vaistinio preparato vartojimu, nors atnaujintas gydymas azatioprinu kai kuriais atvejais patvirtino jo sąsają su šiuo vaistu.

Gauta pranešimų apie pacientams, kuriems atlikta transplantacija ir taikomas gydymas imunosupresantais, nustatytas sunkias komplikacijas, įskaitant kolitą, divertikulitą ir žarnų perforaciją. Tačiau priežastinis ryšys aiškiai neįrodytas, ir šias komplikacijas galima susieti su didelėmis dozėmis vartojamais kortikosteroidais.

Gauta pranešimų apie uždegiminę žarnyno ligą sergantiems ir azatioprinu gydomiems pacientams pasireiškusį stiprų viduriavimą, kuris atnaujinus gydymą šiuo vaistu atsinaujino. Paūmėjus šiems pacientams pasireiškiantiems simptomams, reikėtų atsižvelgti į galimą priežastinį ryšį su taikomu gydymu azatioprinu.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Retkarčiais gauta pranešimų apie nuo dozės priklausomos cholestazės ir kepenų veiklos pablogėjimo atvejus, susijusius su taikomu gydymu azatioprinu, kurį nutraukus, šie nepageidaujami reiškiniai paprastai išnyksta. Tai gali būti susiję su padidėjusio jautrumo reakcijos ypatumais.

Pacientams nustatomas retas, bet gyvybei pavojingas kepenų pažeidimas, kuris siejamas su ilgalaikiu azatioprino vartojimu. Atlikus histologinius tyrimus, nustatyta sinusoidinė dilatacija, kepenų peliozė, venų okliuzinė liga ir mazginė regeneracinė hiperplazija. Kai kuriais atvejais, nutraukus gydymą azatioprinu, kepenų histologiniai pokyčiai laikinai arba visam laikui pagerėjo, o simptomai – palengvėjo.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Alopecija nustatyta taikant tiek azatioprino monoterapiją, tiek sudėtinį gydymą vaistinių preparatų deriniu su azatioprinu. Daugeliu atvejų sutrikimas praėjo savaime, nepaisant to, kad gydymas buvo tęsiamas. Ryšys tarp alopecijos ir gydymo azatioprinu vis dar neaiškus.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Dažniausias azatioprino perdozavimo sukeltas reiškinys – mielosupresija su kraujo ląstelių skaičių nukrypimais nuo normos, kurie gali pasiekti aukščiausią ribą praėjus 9–14 dienų po perdozavimo. Pagrindiniai mielosupresijos simptomai yra burnos ir gerklės gleivinės išopėjimas, kraujosruvos, nežinomos etiologijos karščiavimas ir nepaaiškinama infekcija.

Be to, gali pasireikšti spontaninis kraujavimas ir stiprus nuovargis. Šie simptomai dažniau pasireiškia, kai ilgą laiką vartojama šiek tiek per didelė vaistinio preparato dozė, o ne po vienkartinio ūminio perdozavimo.

Pranešta apie vieną atvejį, kai pacientas nurijo vieną 7,5 g azatioprino dozę. Jam pasireiškė šie ūminiai simptomai: pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, vėliau išsivysčiusi vidutinio laipsnio leukopenija ir lengvas kepenų veiklos sutrikimas. Pacientas pasveiko be pasekmių.

Gydymas

Kadangi nėra jokio specifinio priešnuodžio, reikėtų atidžiai stebėti kraujo ląstelių skaičių, esant būtinybei pradėti atitinkamą simptominių gydymą ir atlikti reikiamą kraujo perpylimo procedūrą. Perdozavus azatioprino, aktyvios priemonės (pvz., aktyvintos anglies vartojimas) bus veiksmingos tik tuo atveju, jeigu bus taikomos praėjus ne daugiau kaip 60 minučių po vaistinio preparato išgėrimo.

Azatioprinas iš dalies pašalinamas dializės būdu. Vis dėlto, nežinoma, ar dializė naudinga azatioprino perdozavusiems pacientams.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kiti imunosupresantai;
ATC kodas – L04AX01

Veikimo mechanizmas

Azatioprinas yra neaktyvus 6-merkaptopurino (6-MP) provaistinis preparatas, kuris veikia kaip purinų antagonistas, bet kuris turi būti įsisavintas ląstelių ir anabolizmo ląstelių viduje būdu pavirsti į tioguanino nukleotidus (TGN), kad pasireikštų imunosupresija. TGN ir kiti metabolitai (pvz., 6-metilmerkaptopurino ribonukleotidai) slopina *de novo* purinų sintezę ir purinų grupės nukleotidų interkonversiją. TGN taip pat įjungiami į nukleino rūgštis, ir tai sustiprina vaistinio preparato imunosupresinį poveikį.

Kiti galimi azatioprino veikimo mechanizmai:

- azatioprinas slopina daugelį nukleino rūgšties biosintezės reakcijos sekų, dėl to imuninėje reakcijoje dalyvaujančios ląstelės (B ir T limfocitai) negali daugintis ir slopinamas jų aktyvumas.

Dėl šių mechanizmų, azatioprino gydomasis poveikis pasireiškia tik po kelių gydymo savaičių ar mėnesių (žr. 4.2 skyrių).

Priešingai nei 6-MP, azatioprino metabolito 1-metil-4-nitro-5-tioimidazolo aktyvumas išsamiai neištirtas. Vis dėlto, lyginant su 6-MP, atrodo, kad jis modifikuoja azatioprino aktyvumą keliuose sistemose.

Atliekant kontroliuojamą tyrimą su generalizuota miastenija sergančiais pacientais, nustatyta, kad kartu su prednizolonu vartojamas azatioprinas (2,5 mg/kg kūno svorio per parą) buvo reikšmingai pranašesnis už prednizolono ir placebo derinį, vertinant pagal nesėkmingo gydymo atvejus. Be to, po 15 mėnesių nustatytas poveikis, kai buvo galima mažinti gliukokortikosteroidų vartojimą. Po 36 mėnesių 63 proc. azatioprino grupės ir tik 20 proc. placebo grupės tiriamųjų neberekėjo toliau vartoti gliukokortikosteroidų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Azatioprinas absorbuojamas ne visas ir nevienodai. Vidutinis absoliutusias 6-MP biologinis prieinamumas išgėrus 50 mg azatioprino yra 47 proc. (nuo 27 iki 80 proc.) Azatioprinas panašiai absorbuojamas visame virškinimo trakte, įskaitant skrandį, tuščiąją žarną ir akląją žarną. Tačiau 6-MP absorbcija išgėrus azatioprino skiriasi priklausomai nuo to, kur šis metabolitas absorbuojamas, ir didžiausia jo absorbcija yra tuščiojoje žarnoje, toliau pagal šį rodiklį seka skrandis ir akloji žarna.

Atliekant palyginamąjį biologinio prieinamumo tyrimą su sveikais suaugusiais savanoriais (n = 29), nustatyta, kad 50 mg azatioprino geriamosios suspensijos yra biologiškai ekvivalentiška referencinei 50 mg tabletei pagal AUC, bet ne pagal C_{max} . Vidutinė (90 proc. PI) C_{max} išgėrus geriamąją suspensiją buvo 12 proc. didesnė (93–135 proc.), nei išgėrus tabletę, nors nustatytas C_{max} intervalas vartojant geriamąją suspensiją ir tabletę buvo iš esmės toks pat – atitinkamai 5,7–40,0 ng/ml ir 4,4–39,5 ng/ml.

Nors sąveika su maistu nebuvo tiriama, buvo atlikti vertinant azatiopriną aktualūs farmakokinetiniai 6-merkaptopurino tyrimai. Vidutinis santykinis 6-merkaptopurino biologinis prieinamumas, vaistinį preparatą vartojant pavalgį ir išgėrus pieno, buvo maždaug 26 proc. mažesnis, nei nustatytas nevalgį.

6-merkaptopurinas yra nestabilus piene dėl jame esančios ksantino oksidazės (30 proc. suskyla per 30 minučių) (žr. poskyrį „Biotransformacija“). Azatiopriną reikėtų vartoti likus bent valandai iki valgio ar iki išgeriant pieno arba praėjus dviem valandoms po valgio arba pieno išgėrimo (žr. 4.2 skyrių),

Sąsajos tarp azatioprino ir 6-merkaptopurino koncentracijos plazmoje ir azatioprino terapinio veiksmingumo arba toksiškumo nėra.

Pasiskirstymas

Azatioprinas greitai pasiskirsto visame žmogaus organizme. Pusiausvyrinės apykaitos azatioprino pasiskirstymo tūris (V_{dss}) nežinomas. 6-MP vidutinis ($\pm$ SN) tariamasis V_{dss} yra 0,9 ($\pm$ 0,8) l/kg, nors ši vertė tikriausiai yra pernelyg maža, kadangi 6-MP metabolizuojamas visame organizme, ne tik kepenyse.

Maždaug 30 proc. azatioprino prisijungia prie plazmos baltymų.

Azatioprinas ir jo metabolitai prasiskverbia į centrinę nervų sistemą. Į veną suleidus arba išgėrus azatioprino, 6-MP koncentracija smegenų skystyje yra nedidelė arba nereikšminga.

Biotransformacija

Glutathiono S-transferazė greitai *in vivo* metabolizuoja azatiopriną į metabolitus 6-MP ir 1-metil-4-nitro-5-tioimidazolą. 6-MP greitai pereina per ląstelių sienelės ir, vykstant daugybei daugiapakopių metabolizmo procesų, ekstensyviai metabolizuojamas į aktyvius ir neaktyvius metabolitus, šiame procese nedominuojant nė vienam konkrečiam fermentui. Dėl sudėtingo metabolizmo proceso visų neveiksmingumo ir (arba) mielosupresijos atvejų negalima paaiškinti vieno fermento slopinimu. 6-MP ir jo metabolitus daugiausia metabolizuoja šie fermentai: polimorfinis fermentas tiopurino metiltransferazė (TPMT) (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius), ksantino oksidazė (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius), inozino monofosfato dehidrogenazė (IMPDH) (žr. 4.5 skyrių) ir hipoksantino-guanino fosforibosiltransferazė (HPRT). Aktyvių ir neaktyvių metabolitų susidaryme taip pat dalyvauja fermentai guanozino monofosfato sintetazė (GMPS, kuri sudaro TGN) ir inozino trifosfato pirofosfatazė (ITPazė). Taip pat aldehido oksidazė metabolizuoja azatiopriną į veikliausią aktyvų 8-hidroksi-azatiopriną. Be to, tolesnių metabolizmo procesų metu taip pat susidaro įvairūs neaktyvūs metabolitai.

Yra požymių, kad pagal genų, kuriais koduojamos įvairios fermentų sistemos, dalyvaujančios azatioprino metabolizme, polimorfizmus galima numatyti nepageidaujamas reakcijas į gydymą azatioprinu.

Tiopurino metiltransferazė (TPMT)

TPMT aktyvumas atvirkščiai susijęs su iš 6-merkaptopurino susidariusio tioguanino nukleotidų koncentracija raudonosiose kraujo ląstelėse, kuriai padidėjus dar labiau sumažėja baltųjų kraujo ląstelių ir neutrofilų skaičiai. Pacientų, kuriems nustatytas TPMT trūkumas, organizme susidaro labai didelė citotoksiškų TGN koncentracija.

Genotipo nustatymo tyrimais galima nustatyti paciento alelių ypatumus. Šiuo metu 3 aleliai – TPMT*2, TPMT*3A ir TPMT*3C – nustatomi 95 proc. visų atvejų, kai pacientams diagnozuojamas sumažėjęs TPMT aktyvumas.

Maždaug 0,3 proc. (1 iš 300) pacientų turi du neveikiančius TPMT geno alelius (homozigotinis geno trūkumas), ir jiems nustatomas mažas šio fermento aktyvumas arba jo aktyvumo nenustatoma. Maždaug 10 proc. pacientų turi vieną neveikiantį TPMT geno alelį (heterozigotinis trūkumas), o tai lemia nedidelį arba vidutinį TPMT aktyvumą; 90 proc. žmonių turi du veikiančius alelius ir jų TPMT aktyvumas normalus. Maždaug 2 proc. pacientų tai taip pat gali sukelti labai didelį TPMT aktyvumą. Fenotipo nustatymo tyrimais nustatomas tiopurino nukleotidų arba TPMT aktyvumo raudonosiose kraujo ląstelėse lygis; atliekant šiuos tyrimus, taip pat galima surinkti kitos informacijos (žr. 4.4 skyrių).

Eliminacija

Pusinės eliminacijos iš plazmos laikas – 3–5 valandos. Išgėrus 100 mg³⁵ S-azatioprino, 50 proc. radioaktyviųjų dalelių per 24 valandas pašalinama iš organizmo su šlapimu, 12 proc. – per 48 valandas pašalinama iš organizmo su išmatomis. Pagrindinė sudedamoji dalis šlapime yra neaktyvus oksiduotas metabolitas tiokarbamidas. Mažiau nei 2 proc. pašalinama su šlapimu azatioprino arba 6-MP forma. Iš sveikų tiriamųjų organizmo azatioprinas pašalinamas greitai, bendras klirensas yra didesnis nei 3 l/min. Nėra duomenų apie azatioprino eliminaciją per inkstus arba pusinės eliminacijos laiką. 6-MP klirensas per inkstus ir pusinės eliminacijos laikas yra atitinkamai 191 ml/min/m² ir 0,9 valandos.

6-merkaptopurino rasta azatioprinu gydomų moterų priešpienyje ir piene (6-merkaptopurino koncentracija motinos piene siekia 3,4–18 ng/ml.)

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Specifinių tyrimų su senyvais pacientais neatlikta (žr. 4.2 skyrių).

Antsvorio turintys vaikai

JAV atliekant klinikinį tyrimą, 18 vaikų nuo 3 iki 14 metų amžiaus lygiomis dalimis buvo padalyti į dvi grupes; esminis veiksnys buvo tai, kad svorio ir ūgio santykis buvo didesnis ar mažesnis už 75-ą procentilį. Kiekvienam vaikui buvo taikomas palaikomasis gydymas 6-MP, dozė buvo apskaičiuojama pagal kūno paviršiaus plotą. Vidutinis 6-MP AUC (0-∞) 75-ą procentilį viršijančioje grupėje buvo 2,4 karto mažesnis už nustatytą 75-o procentilio nesiekiančioje grupėje. Todėl tam tikromis aplinkybėmis antsvorį turintiems vaikams reikia skirti viršutinę dozės intervalo ribą siekiančią azatioprino dozę ir atidžiai stebėti jų atsaką į gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų veikla

Atlikus tyrimus su azatioprinu, nenustatyta jokių 6-MP farmakokinetikos skirtumų tarp pacientų, kuriems buvo nustatyta uremija, ir pacientų, kuriems buvo persodintas inkstas. Kadangi nedaug žinoma apie azatioprino aktyviųjų metabolitų veikimą esant sutrikusiai inkstų veiklai, reikėtų apsvarstyti galimybę sumažinti vaistinio preparato dozę pacientams, turintiems inkstų veiklos sutrikimų (žr. 4.2 skyrių).

Azatioprinas ir (arba) jo metabolitai pašalinami iš organizmo hemodializės būdu – per 8 valandų dializės sesiją pašalinama maždaug 45 proc. radioaktyviųjų metabolitų.

Sutrikusi kepenų veikla

Esant sutrikusiai kepenų veiklai, pasikeičia azatioprino metabolizmas. Virtimas į aktyvius metabolitus apribojamas. Tačiau metabolitų eliminacija sumažėja (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Su grupe pacientų, kuriems buvo persodintas inkstas, atliktas azatioprino tyrimas. Tiriamieji buvo padalyti į tris grupes: kepenų liga nesergantys pacientai, pacientai, kurių kepenų veikla sutrikusi (bet neserga ciroze) ir pacientai, kurių kepenų veikla sutrikusi ir kurie serga ciroze. Tyrimas atskleidė, kad, palyginti su kepenų liga nesergančiais pacientais, 6-merkaptopurino koncentracija pacientų, kurių kepenų veikla buvo sutrikusi (bet nesirgo ciroze), organizme buvo 1,6 karto didesnė, o pacientų, kurių kepenų veikla buvo sutrikusi ir kurie sirgo ciroze, – 6 kartus didesnė. Todėl gydant pacientus, kurių kepenų veikla sutrikusi, reikėtų apsvarstyti, ar nereikėtų sumažinti vaistinio preparato dozės (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinis poveikis reprodukcijai

Atliekant embriotoksiškumo tyrimus su įvairiais gyvūnais, nustatyta, kad azatioprinas yra teratogeniškas arba turi mirtiną poveikį embrionui. Triušiams azatioprino 5–15 mg/kg kūno svorio paros dozė sukėlė skeleto patologijas. Pelių ir žiurkių embrionams 1–2 mg/kg kūno svorio paros dozės buvo mirtinos.

Mutageniškumas

Atlikus keletą *in vitro* ir *in vivo* genotoksiškumo tyrimų, patvirtinta, kad azatioprinas yra mutageniškas.

Kancerogeniškumas

Atliekant ilgalaikius azatioprino kancerogeniškumo tyrimus su pelėmis ir žiurkėmis, kurių metu žiurkėms buvo skiriamos iki 2 kartų žmonėms numatytą terapinę dozę viršijančios vaistinio preparato dozės, o imunodeficitą turinčioms pelėms buvo skiriamos mažesnės dozės, nustatytas padidėjęs limfosarkomos (pelė) ir plokščiųjų ląstelių navikų ir karcinomos (žiurkių) atvejų skaičius.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio benzoatas (E211)
Sukralozė (E955)
Bananų skonio aromatinė medžiaga
Citrinų rūgštis monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Karmeliozės natrio druska
Ksantano lipai
Išgrynintas vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai
Pirmąkart atidarius – 12 savaičių

6.4 Specialieji laikymo nurodymai

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandarų (žr. 6.6 skyrių).

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

III tipo gintaro spalvos stiklo buteliukas, uždengtas gaubteliu su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir plomba (didelio tankio polietileno (DTPE) gaubtelis ir gaubiamasis polietileno sluoksnis), kuriame yra 200 ml geriamosios suspensijos.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas, MTPE buteliuko adapteris, 3 ml geriamasis dozavimo švirkštas (sugraduotas kas 0,1 ml) ir 10 ml geriamasis dozavimo švirkštas (sugraduotas kas 0,25 ml).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Visi Jayempi tvarkantys asmenys turėtų nusiplauti rankas prieš sugirdydami vaistinį preparatą ir jo sugirdę pacientui. Siekiant sumažinti sąlyčio su vaistiniu preparatu riziką, tvarkant Jayempi, tėvams ir pacientus slaugantiems asmenims reikėtų dėvėti vienkartines pirštines.

Būtina imtis visų priemonių, kad vaistinio preparato nepatektų ant odos ar gleivinės. Jayempi patekus ant odos ar gleivinės, tą vietą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Išlietą vaistinį preparatą būtina nedelsiant išvalyti.

Nėščiosioms, pastoti planuojančioms arba žindančioms moterims tvarkyti Jayempi negalima.

Tėvus, pacientus ir juos slaugančius asmenis reikėtų informuoti, kad Jayempi reikia laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje pakabinamoje spintelėje. Atsitiktinai nurijęs šio vaistinio preparato, vaikas gali mirti.

Laikykite buteliuką sandariai uždarytą, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas ir pavojus netyčia išlieti vaistinį preparatą būtų kuo mažesnis.

Kad geriamoji suspensija gerai išsimaišytų, buteliuką reikėtų suplakti.

Atliekų tvarkymas

Jayempi yra citotoksiškas. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1557/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. birželio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo(-ų), atsakingo (-ų) už vaistinio preparato serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jayempi 10 mg/ml geriamoji suspensija
azatioprinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename mililitre suspensijos yra 10 mg azatioprino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat sudėtyje yra natrio benzoato (E211). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija

Vienas buteliukas

Vienas buteliuko adapteris

Vienas 3 ml dozavimo švirkštas

Vienas 10 ml dozavimo švirkštas

200 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Vartoti kaip nurodyta gydytojo, naudojant pridedamus dozavimo švirkštus.

Prieš vartojant reikia suplakti buteliuką.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas: ruoškite atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Pirmąkart atidarius – išmesti po 12 savaičių.
Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1557/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Jayempi

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jayempi 10 mg/ml geriamoji suspensija
azatioprinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename mililitre suspensijos yra 10 mg azatioprino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat sudėtyje yra natrio benzoato (E211). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija
200 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Vartoti kaip nurodyta gydytojo, naudojant pridedamus dozavimo švirkštus.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Prieš vartojant reikia suplakti buteliuką.
Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas: ruoškite atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Pirmąkart atidarius – išmesti po 12 savaičių.
Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1557/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Jayempi 10 mg/ml geriamoji suspensija azatioprinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra Jayempi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Jayempi
3. Kaip vartoti Jayempi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Jayempi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Jayempi ir kam jis vartojamas

Jayempi 10 mg/ml geriamosios suspensijos sudėtyje yra veikliosios medžiagos azatioprino. Jis priskiriamas prie vadinamųjų imunosupresantų vaistų grupės.

Šie vaistai mažina imuninės sistemos (organizmo apsaugos sistemos) aktyvumą.

Jayempi vartojamas:

- kad Jūsų organizmas neatmestų persodinto organo. Paprastai šiuo tikslu Jayempi skiriamas kartu su kitais imunosupresantais;
- gydant kai kurias ilgalaikes ligas, kuriomis sergant imuninė sistema puola paties paciento organizmą. Paprastai Jayempi skiriamas kartu su steroidais arba kitais priešuždegiminiais vaistais. Prie tokių ligų priskiriama:
 - sunkios formos reumatoidinis artritas arba lėtinis poliartritas (ilgalaikis lėtinis kelių sąnarių uždegimas), kurio nepavyksta kontroliuoti kitais vaistais;
 - lėtinės uždegiminės žarnyno ligos (tokios žarnyno ligos, kaip Krono liga ir opinis kolitas);
 - kepenų liga lėtinis hepatitas (autoimuninis hepatitas);
 - sisteminė raudonoji vilkligė (liga, kuria sergant imuninė sistema atakuoja įvairius organus);
 - dermatomiozitas (stiprėjantis raumenų uždegimas kartu su odos išbėrimu);
 - mazginis poliarteritas (kraujagyslių uždegimas);
 - paprastoji pūslinė ir pūslinis pemfigoidas (pūslių susidarymą ant odos sukeliančios ligos);
 - Bechčeto liga (pasikartojantis uždegimas, ypač akių ir burnos bei lyties organų gleivinių);
 - refrakterinė autoimuninė hemolizinė anemija (kraujo liga, kuria sergant žūsta raudonosios kraujo ląstelės);
 - lėtinė refrakterinė idiopatinė trombocitopeninė raudonė (trombocitų pažeidimo ir jų skaičiaus sumažėjimo sukeltas poodinis kraujavimas);
- gydant recidyvuojančią išsėtinę sklerozę;
- gydant generalizuotą miasteniją (ligą, kuri pažeidžia nervus ir sukelia raumenų silpnumą). Kai kuriais atvejais gydymo pradžioje Jayempi skiriamas kartu su steroidu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Jayempi

Jayempi vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** azatioprinui, kitam vaistui, vadinamam merkaptopurinui, arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu žindote;
- jeigu Jūs neseniai paskiepyti gyvąja vakcina, pvz., nuo tuberkuliozės (BCG vakcina), nuo vėjaraupių, nuo tymų, kiaulytės ir raudonukės (MMR vakcina) arba nuo geltonosios karštinės.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Jayempi:

- jeigu sergate sunkia infekcija;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu sergate kaulų čiulpų arba kasos liga;
- jeigu sergate liga, vadinama Lešo–Nyhano sindromu (paveldimas fermento hipoksantino–guanino fosforibosiltransferazės trūkumas);
- jeigu sergate liga, dėl kurios Jūsų organizme gaminama pernelyg mažai fermento, vadinamo tiopurino metiltransferaze (TPMT) arba NUDT15 (nudix hidrolazė 15);
- jeigu vartojate tokius vaistus, kaip mesalazinas, olsalazinas arba sulfasalazinas (jais gydoma uždegiminė žarnyno liga);
- jeigu vartojate vaistus, kurie veikia kaulų čiulpų veiklą (kraujo ląstelių gamybą), kaip antai penicilaminą ir citotoksiškus vaistus.

Gydymo laikotarpiu atsiradus neaiškios kilmės kraujosruvoms arba prasidėjus kraujavimui, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Infekcijos

Taikant gydymą Jayempi, padidėja infekcijų pavojus ir infekcijos gali progresuoti į sunkesnių formų ligą (taip pat žr. 4 skyrių).

Kadangi vartojant Jayempi, galima susirgti sunkios formos vėjaraupiais (juos sukelia *varicella zoster* virusas), turėtumėte vengti bet kokio sąlyčio su vėjaraupiais (*varicella*) arba juostine pūsleline (*herpes zoster*) sergančiais žmonėmis.

Pasakykite gydytojui, jeigu turėjote sąlytį su vėjaraupiais ar juostine pūsleline sergančiais žmonėmis. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums reikalingas gydymas antivirusiniais vaistais ir ar Jums nereikėtų nutraukti gydymo Jayempi.

Kraujo tyrimai

Pirmas 8 gydymo savaites bent kartą per savaitę Jums reikės atlikti kraujo tyrimą kraujo ląstelių skaičiams patikrinti. Kraujo tyrimus Jums gali tekti atlikti dažniau, jeigu:

- vartojate dideles Jayempi dozes;
- esate senyvo amžiaus;
- turite inkstų arba kepenų veiklos sutrikimų.

Po 8 savaičių kraujo ląstelių skaičiai Jūsų kraujyje turėtų būti tikrinami kartą per mėnesį arba ne rečiau kaip kas 3 mėnesius.

TPMT ir NUDT15-geno variantai

Jeigu Jūs turite paveldėtus TPMT ir (arba) NUDT15 genų variantus (genų, atsakingų už azatioprino skaidymą organizme), Jums kyla didesnė infekcijų ir plaukų slinkimo rizika, ir gydytojas gali šiuo atveju skirti Jums mažesnę dozę.

Taip pat gydytojas gali paprašyti pasidaryti tyrimą, pagal kurio rezultatus nustatoma, kaip organizmui pavyksta suskaidyti šį vaistą. Po šių tyrimų gydytojas gali pakeisti Jums paskirtą vaisto dozę.

Vitamins B3 trūkumas (pelagra)

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei viduriuojate, atsiranda vietinis pigmentinis bėrimas, pablogėja atmintis, protavimas ir mąstymas, nes šie simptomai gali rodyti vitamino B3 trūkumą (nikotino rūgšties trūkumas / pelagra).

Kepenų pažeidimas

Gydymas Jayempi gali turėti poveikį Jūsų kepenims, todėl Jūsų gydytojas nuolat atliks tyrimus Jūsų kepenų veiklai įvertinti. Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums pasireikštų kepenų pažeidimo simptomai (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Vartojant Jayempi, gali padidėti rizika susirgti:

- sunkia liga, vadinama makrofagų aktyvacijos sindromu (kai pernelyg stipriai aktyvinamos su uždegimu siejamos baltosios kraujo ląstelės), kuris paprastai pasireiškia pacientams, sergantiems tam tikrų rūšių artritu;
- navikinėmis ligomis, ypač jeigu Jums ilgą laiką taikomas gydymas imunosupresantais arba taikomas gydymas didelėmis jų dozėmis;
- vėžiu, pvz., odos vėžiu, kurį sukelia saulės spindulių poveikis. Todėl Jūs turėtumėte vengti saulės ir UV spindulių, jeigu tai nėra būtina, dėvėti apsauginius drabužius ir naudoti apsaugos nuo saulės kremą (su ne mažesniu kaip 30 SPF apsaugos nuo saulės faktoriumi);
- limfoproliferaciniais sutrikimais (kai organizme nekontroliuojamai gaminamos baltosios kraujo ląstelės, vadinamos limfocitais).
Kai taikomas gydymas keliais imunosupresantais (įskaitant tokius tiopurinus kaip azatiopriną), šis sutrikimas gali sukelti paciento mirtį;
- virusinėmis limfinės sistemos infekcijomis (su Epšteino-Baro virusu susijusiais limfoproliferaciniais sutrikimais), ypač jei tuo pat metu vartojami keli imunosupresantai.

Kiti vaistai ir Jayempi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai būtina, nes Jayempi gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų veikimui. Kai kurie kiti vaistai taip pat gali turėti įtakos Jayempi veikimui, pvz.:

- **ribavirinas**, kuriuo gydomos virusinės infekcijos;
- **alopurinolis, oksipurinolis ar tiopurinolis** arba kiti ksantino oksidazės inhibitoriai, kaip antai **feboksostatas** (jais daugiausia gydoma podagra);
- **mesalazinas, olsalazinas ir sulfasalazinas** (vaistai nuo uždegiminės žarnyno ligos, kaip antai Krono ligos);
- **antikoagulantai**, kaip antai **varfarinas**;
- **AKF inhibitoriai** (kaip antai enalaprilis, lizinoprilis, perindoprilis ir ramiprilis – vaistai nuo padidėjusio kraujospūdžio arba širdies nepakankamumo);
- **trimetoprimas su sulfametoksazolu** (antibiotikas);
- **cimetidinas** (juo gydoma virškinamojo trakto opaligė);
- **indometacinas** (juo gydomas reumatoidinis artritas);
- **penicilaminas** (daugiausia vartojamas gydant reumatoidinę artritą);
- **citotoksiniai vaistai** (jais gydomi navikai), pvz., **metotreksatas**;
- **skiepijimas gyvosiomis vakcinomis** gali pakenkti gydymo Jayempi laikotarpiu ir to reikia vengti;
- **atrakuris** arba **suksametonio chloridas**, kurie naudojami kaip raumenų relaksantai operacijų metu;
- **infliksimabas** (juo gydomos tokios uždegiminės ligos kaip reumatoidinis artritas, opinis kolitas, Krono liga ir psoriazė).

Prieš operaciją pasakykite gydytojui, kad Jūs vartojate azatiopriną, nes taikant nejautrą naudojami raumenų relaksantai gali sąveikauti su azatioprinu.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jayempi vartojančioms moterims arba Jayempi vartojančių vyrų partnerėms negalima pastoti gydymo šiuo vaistu laikotarpiu ir 6 mėnesius po gydymo pabaigos. Gydymo laikotarpiu ir 6 mėnesius po gydymo nutraukimo tiek vyrai, tiek moterys turi naudoti veiksmingas apsaugos nuo nėštumo priemones. Gimdos spiralės yra netinkama kontracepcijos priemonė Jayempi vartojančioms moterims (arba moterims, kurių partneriai vartoja Jayempi).

Jeigu planuojate susilaukti kūdikio, pasitarkite su gydytoju.

Jeigu Jūs esate nėščia, Jayempi turėtumėte vartoti tik, jeigu taip nurodė Jūsų gydytojas. **Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, turite nedelsiant apie tai pranešti gydytojui.**

Nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jei nėštumo metu jaučiate stiprų niežulį be bėrimo. Taip pat gali pasireikšti pykinimas, apetito praradimas ir niežulys, o tai rodo, kad Jums yra nėščiųjų cholestazė (kepenų liga nėštumo metu). Šis sutrikimas gali pakenkti negimusiam vaikui.

Azatiopriną nėštumo metu vartojusių moterų naujagimiams gali pasireikšti kraujo ląstelių skaičių pakitimai. Nėštumo laikotarpiu rekomenduojama nuolat darytis kraujo tyrimus kraujo ląstelių skaičiams patikrinti.

Gydymo Jayempi laikotarpiu **žindyti negalima**. Tai draudžiama, nes į motinos pieną gali patekti nedidelis vaisto kiekis.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jeigu vartojant šį vaistą jaučiate jo šalutinį poveikį arba Jums svaigsta galva.

Jayempi sudėtyje yra natrio benzoato (E211)

Kiekviename šio vaisto mililitre yra 1,5 mg natrio benzoato (E211). Natrio benzoatas naujagimiams (iki 4 savaičių) gali sunkinti geltą (odos ir akių pageltimą).

Jayempi sudėtyje yra natrio

Vienoje šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Jayempi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozė

Jayempi dozė priklauso nuo Jūsų svorio, ligos, kuri gydoma šiuo vaistu, nuo to, kaip sėkmingai pavyksta tą ligą kontroliuoti, ir nuo bendros Jūsų sveikatos būklės. Jūsų gydytojas apskaičiuos Jums tinkamą vaisto dozę ir gali koreguoti ją gydymo laikotarpiu. Jūsų gydytojas pasakys Jums, kiek laiko Jums reikėtų vartoti šį vaistą.

Siekiant išvengti persodintų organų atmetimo vartojama įprastinė pradinė dozė yra 5 mg/kg kūno svorio per parą, vėliau – po kelių savaičių ar mėnesių – ji mažinama iki 1–4 mg/kg kūno svorio per parą.

Vaisto dozė gydant kitas ligas paprastai svyruoja nuo 1 iki 3 mg/kg kūno svorio per parą.

Inkstų ar kepenų liga

Jums paskirta vaisto dozė gali būti sumažinti, jeigu sergate inkstų arba kepenų liga.

Vartojimas vaikams

Vaisto dozė vaikams ir paaugliams yra tokia pati, kaip suaugusiesiems.

Azatioprino saugumas ir veiksmingumas vaikams, gydant lėtinį sąnarių uždegimą (jaunatvinį idiopatinį artritą) ir išsėtinę sklerozę, dar neištirti. Todėl šiomis ligomis sergantiems vaikams vartoti Jayempi nerekomenduojama.

Vartojimas senyviems pacientams

Gali reikėti mažesnės dozės.

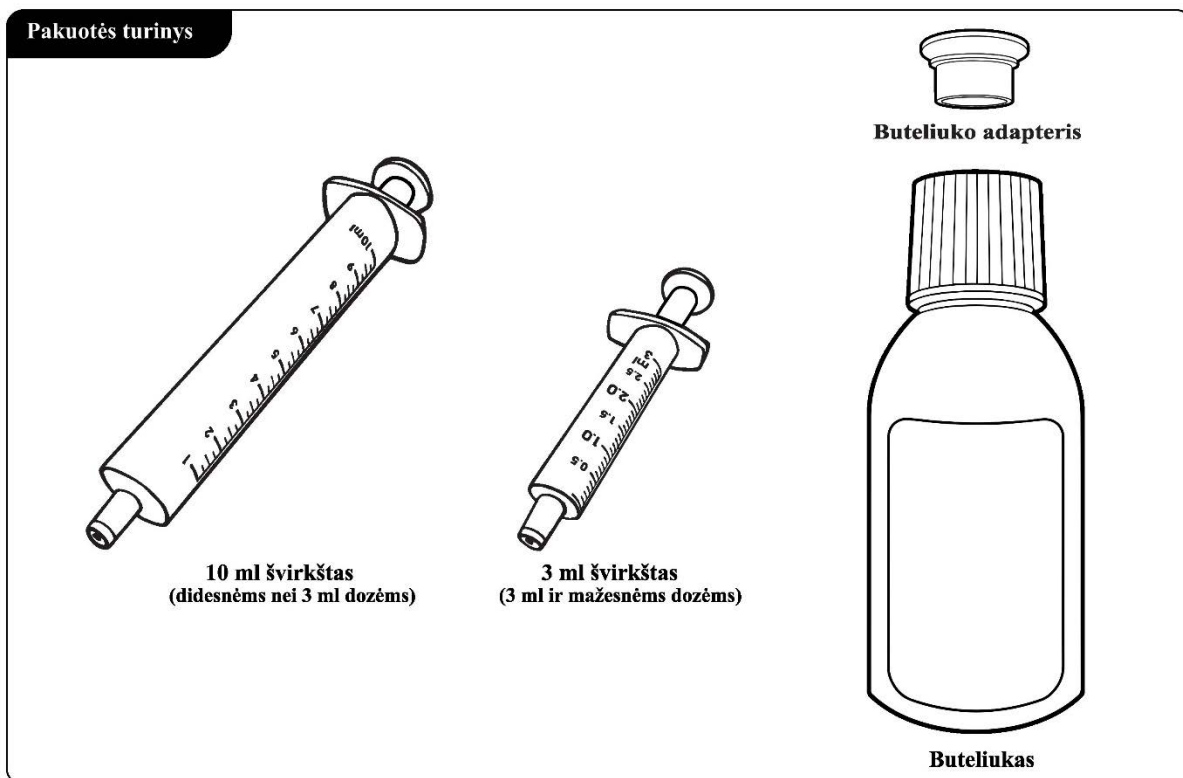
Jayempi vartojimas su maistu ir gėrimais

Jayempi reikėtų vartoti likus bent valandai iki valgio ar iki išgeriant pieno arba praėjus dviem valandoms po valgio arba pieno išgėrimo. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Išgėrę Jayempi, kaskart turėtumėte užsigerti trupučiu vandens. Tai padeda užtikrinti, kad į virškinimo sistemą patektų visa vaisto dozė.

Vaisto tvarkymas

Jūsų turimoje pakuotėje yra 200 ml buteliukas su vaistu, dangtelis, buteliuko adapteris ir du dozavimo švirkštai (3 ml švirkštas ir 10 ml švirkštas). Vartodami šį vaistą, visada naudokite pridedamus švirkštus.



- **Mažesnis** 3 ml geriamasis švirkštas sužymėtas nuo 0,5 iki 3 ml smulkesnėmis 0,1 ml padalomis. Jis skirtas pamatuoti iki 30 mg dozės, 1 mg (0,1 ml) padalomis.
Pavyzdžiui:
 - jeigu Jums paskirta dozė yra 14 mg, naudokite 3 ml švirkštą ir juo įtraukite 1,4 ml suspensijos;

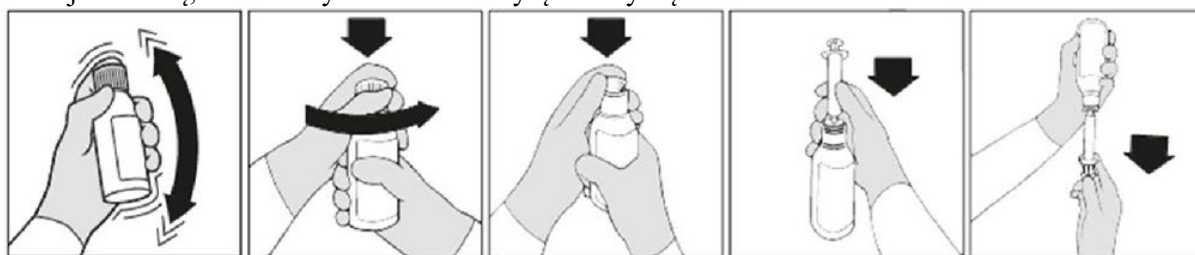
- jeigu Jums paskirta dozė yra 26 mg, naudokite 3 ml švirkštą ir juo įtraukite 2,6 ml suspensijos.
- **Didesnis** 10 ml geriamasis švirkštas sužymėtas nuo 1 iki 10 ml smulkesnėmis 0,25 ml padalomis. Jis skirtas pamatuoti didesnes nei 30 mg dozes, 2,5 mg (0,25 ml) padalomis. Pavyzdžiui:
 - jeigu Jums paskirta dozė yra 32 mg, naudokite 10 ml švirkštą ir juo įtraukite 3,25 ml suspensijos;
 - jeigu Jums paskirta dozė yra 54 mg, naudokite 10 ml švirkštą ir juo įtraukite 5,5 ml suspensijos;
 - jeigu Jums paskirta dozė yra 140 mg, 10 ml švirkštu įtraukite 10,0 ml ir tada antrą kartą dar 4,0 ml suspensijos (iš viso 14 ml).

Svarbu, kad Jums paskirtą vaistą vartotumėte naudodami tinkamą dozavimo švirkštą. Jūsų gydytojas arba vaistininkas pasakys Jums, kurį švirkštą naudoti, atsižvelgiant į Jums paskirtą vaisto dozę.

Prieš išgerdami ar duodami vaisto vaikui arba kitam pacientui, prieš tai ir po to, nusiplaukite rankas. Nedelsdami išvalykite išlietą vaistą. Siekdami sumažinti sąlyčio su vaistu riziką, tvarkydami Jayempi, dėvėkite vienkartinės pirštines.

Jayempi patekus ant odos, į akis ar nosį, tą vietą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu.

Vartojant vaistą, reikia laikytis toliau išdėstytų nurodymų.



1 diagrama.

2 diagrama.

3 diagrama.

4 diagrama.

5 diagrama.

1. Prieš ruošdami Jayempi, užsidėkite vienkartinės pirštines.
2. Suplakite buteliuką, kad vaistas gerai išsimaistyų (**1 pav.**).
3. Nuimkite dangtelį (**2 pav.**) ir, tvirtai spausdami, įstatykite adapterį į buteliuko kaklelį; palikite jį ten, kad galėtumėte įtraukti vaisto ir ateityje (**3 pav.**).
4. Įstatykite dozavimo švirkštą į adapteryje esančią skylutę (**4 pav.**). Jūsų gydytojas arba vaistininkas pasakys, kurį švirkštą naudoti.
5. Apverskite buteliuką (**5 pav.**).
6. Patraukite švirkšto stūmoklį, kad į švirkštą įtrauktumėte vaisto iš buteliuko. Traukite stūmoklį iki tos padalos, kuri atitinka paskirtą vaisto dozę (**5 pav.**). Jeigu nesate tikri, kiek vaisto reikia įtraukti švirkštu, visada teiraukitės gydytojo arba slaugytojo.
7. Atverskite buteliuką ir atsargiai išimkite švirkštą iš adapterio, laikydami švirkštą už cilindro, o ne už stūmoklio.
8. Atsargiai įdėkite švirkšto viršūnę sau į burną ir nukreipkite jį į žando vidinę dalį.
9. Iš lėto ir švelniai stumkite stūmoklį, kad vaistas palengva sutekėtų į žando vidų ir jį nurykite. Stipriai NESPAUSKITE stūmoklio ir nešvirkškite vaisto į galinę burnos dalį ar gerklę, nes galite užspringti.
10. Ištraukite švirkštą iš burnos.
11. Nurykite geriamosios suspensijos dozę, tada užsigerkite trupučiu vandens, kad burnoje neliktų vaisto.
12. Vėl užsukite buteliuką, jame palikdami įstatytą adapterį. Įsitikinkite, kad dangtelis sandariai užsuktas.

13. Išplaukite švirkštą šaltu arba šiltu vandeniu iš čiaupo ir gerai išskalaukite. Palaikykite švirkštą po vandens srove ir kelis kartus ištraukite ir sustumkite stūmoklį, kad išsiplautų švirkšto vidus. Prieš naudojant švirkštą kitai dozei pamatuoti, jis turi visiškai išdžiūti. Švirkštą laikykite švarioje vietoje kartu su vaistu.

Kaskart vartodami vaistą, laikykitės pirmiau pateiktos instrukcijos, kaip nurodė Jūsų gydytojas arba vaistininkas.

Ką daryti pavartojus per didelę Jayempi dozę?

Pavartoję per didelę Jayempi dozę, pasakykite apie tai gydytojui arba nedelsdami vykite į ligoninę. Pasiimkite vaisto pakuotę su savimi.

Labiausiai tikėtinas perdozavimo poveikis yra kaulų čiulpų slopinimas; šis poveikis stipriausias 9–14-ąją dieną po vaisto išgėrimo.

Vaistui slopinant kaulų čiulpus, kraujo ląstelių skaičius mažėja ir sunkiais atvejais susergama pavojingomis infekcijomis bei pasireiškia kiti sunkūs reiškiniai. Kaulų čiulpų slopinimas gali pasireikšti šiais simptomais: nuovargiu, opelėmis burnoje ir gerklėje, karščiavimu ir infekcija bei neaiškios kilmės kraujosruvomis ir kraujavimu.

Pamiršus pavartoti Jayempi

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę išgerkite įprastu laiku. Jeigu pamiršote išgerti daugiau kaip vieną dozę, pasitarkite su gydytoju.

Nustojus vartoti Jayempi

Gydymas visada turi būti atidžiai prižiūrimas gydytojo. Pasitarkite su gydytoju, jeigu norite laikinai arba visiškai nutraukti gydymą šiuo vaistu.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškų bent vienas iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių, nebevartokite Jayempi ir nedelsdami pasitarkite su gydytoju arba vykite į ligoninę:

- alerginė reakcija, kuri gali pasireikšti šiais požymiais: bendru nuovargiu, galvos svaigimu, šleikštuliu (pykinimu), vėmimu arba viduriavimu, pakilusią temperatūrą (karščiavimu), drebuliu arba šaltkrėčiu, odos paraudimu, mazgeliais arba išbėrimu, raumenų arba sąnarių skausmu, šlapimo spalvos pakitimais (inkstų veiklos sutrikimai), krūtinės skausmu, dusuliu arba kojų patinimu (širdies veiklos sutrikimais), sumišimu, sukimosi pojūčiu arba silpnumu (jį sukelia sumažėjęs kraujospūdis);
- kraujo ir kaulų čiulpų sutrikimais, kurių požymiai yra silpnumas, nuovargis, blyškumas, lengvas mėlynų susidarymas, neįprastas kraujavimas ar infekcijos (tai gali būti labai dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- grįžtamas galvos smegenų patinimas, apimantis tokius simptomus, kaip stiprų galvos skausmą, regėjimo pakitimus, traukulių priepuolius, sumišimą ir sąmonės pritemimą kartu su kraujospūdžio pakilimu arba be jo (užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)).

Jeigu pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų sunkių šalutinio poveikio reiškinių, nedelsdami pasitarkite su gydytoju arba vykite į ligoninę:

- karščiavimas arba infekcijos požymiai, pvz., galvos skausmas ir skausmas įvairiose kūno vietose, kosulys arba pakitęs kvėpavimas (panašus į pasireiškiantį esant krūtinės infekcijai);
- jeigu turėjote sąlytį su vėjaraupiais arba juostine pūsleline sergančiu žmogumi;
- jeigu pastebėjote bent vieną šių reiškinių: juodos (deguto spalvos) išmatos, išmatos su krauju, skausmas pilvo srityje arba odos ir akių baltymų pageltimas;
- Jums lengvai susidaro kraujosruvos arba pastebėjote neįprastą kraujavimą;
- jaučiatės labai pavargęs;
- kurioje nors kūno vietoje pastebėjote gumbą;
- pastebėjote savo odos pokyčius, pvz., susidariusias pūsleles arba lupimąsi;
- Jūsų sveikatos būklė staiga pablogėjo.

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kraujo tyrimais nustatytas sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis (leukopenija), kuris gali sukelti infekciją;
- infekcijos, nustatomos transplantato recipientams, vartojantiems Jayempi kartu su kitais imunosupresantais.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje (trombocitopenija), dėl kurio Jums greičiau nei įprastai atsirastų kraujosruvos arba prasidėtų kraujavimas;
- pykinimas, retkarčiais pasireiškiantis kartu su vėmimu.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (mažakraujystė), dėl kurio galite jausti nuovargį, galvos skausmą, dusulį mankštinantis, sukimosi pojūtį ir galite atrodyti išbalę;
- kasos uždegimas, ypač transplantato recipientams ir pacientams, kuriems diagnozuota uždegiminė žarnyno liga;
- infekcijos pacientams, kurie kartu su azatioprinu nevarato kitų imunosupresantų;
- padidėjusio jautrumo reakcijos. Labai retais atvejais pasireiškia mirtinos padidėjusio jautrumo reakcijos;
- kepenų veiklos sutrikimai, dėl kurių gali pašviesėti išmatos, patamsėti šlapimas, pagelsti Jūsų oda ir akys ir pasireikšti jų niežėjimas;
- tulžies latakų užsikimšimas;
- blogėjantys kepenų veiklos rodikliai.

Kepenų pažeidimas ir tulžies latakų užsikimšimas priklauso nuo vaisto dozės ir paprastai nutraukus gydymą šie šalutinio poveikio reiškiniai susilpnėja.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- įvairių rūšių vėžys, įskaitant kraujo, limfinės sistemos ir odos vėžį (piktybiniai kraujo sistemos sutrikimai, pvz., ūminė mieloidinė leukemija ir mielodisplazija, kurios paprastai išsivysto slopinant imuninę sistemą);

- tam tikrų baltųjų arba raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (agranulocitozė, aplazinė anemija, eritroidinė hipoplazija), sumažėja visų kraujo ląstelių skaičius (pancitopenija), kraujyje padaugėja nenormalių, neįprastai didelių, nesubrendusių raudonųjų kraujo ląstelių (megaloblastinė anemija) ir mažų raudonųjų kraujo ląstelių.
Nors kraujo ląstelių skaičiaus pakitimai paprastai pasireiškia gydymo pradžioje, jie taip pat gali pasireikšti vėlesniame gydymo etape. Todėl, taikant ilgalaikį gydymą, net ir tiems pacientams, kurių būklė išlieka stabili, rekomenduojama nuolat atlikti kraujo tyrimus kraujo ląstelių skaičiams patikrinti;
- sunkus kepenų pažeidimas, kuris gali būti pavojingas gyvybei, ypač tiems pacientams, kuriems taikomas ilgalaikis gydymas (pvz., kepenų pažeidimas, necirozinė vartų venos hipertenzija, portosinusoidinių kraujagyslių liga). Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš šių simptomų: odos ir akių baltymų pageltimas (gelta), lengvai atsirandanti mėlynė, nemalonūs pojūčiai pilve, apetito sumažėjimas, nuovargis, pykinimas ar vėmimas.
- Kai kuriais atvejais, nutraukus gydymą Jayempi, simptomai gali palengvėti;
- plaukų slinkimas. Daugeliu atvejų būklė gali pagerėti, net jei toliau vartosite azatiopriną. Ryšys tarp plaukų slinkimo ir azatioprino vartojimo neaiškus.

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- mažakraujystė dėl sparčiau suyrančių raudonųjų kraujo ląstelių (hemolizinė anemija);
- sunkios odos reakcijos, kai oda pasidengia pūslelėmis ir lupasi, ypač galūnių, burnos, akių ir lyties organų srityse, o kartu pablogėja bendra būklė ir pasireiškia karščiavimas (Stivenso-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė);
- gaunama pranešimų apie įvairias galimai alerginės kilmės reakcijas. Galimi tokių padidėjusio jautrumo reakcijų požymiai: prasta savijauta, galvos svaigimas, mieguistumas, pykinimas (šleikštulys), vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, šaltkrėtis, odos išbėrimas, kraujagyslių uždegimas, raumenų ir sąnarių skausmas, sumažėjęs kraujospūdis, inkstų ir kepenų veiklos sutrikimai ir užsikimšę tulžies latakai (tulžies nepraeinamumas). Labai retais atvejais pranešama apie mirtinas padidėjusio jautrumo reakcijas;
- plaučių uždegimas, kuris nutraukus gydymą Jayempi palengvėja;
- transplantato recipientams nustatomos sunkios uždegiminės gaubtinės žarnos ligos (kolitas, divertikulitas) ir žarnų perforacija;
- uždegimine žarnyno liga sergantiems pacientams pasireiškiantis stiprus viduriavimas;
- virškinamojo trakto veiklos sutrikimas, dėl kurio pasireiškia viduriavimas, pilvo srities skausmas, vidurių užkietėjimas, pykinimas ir vėmimas;
- tam tikros rūšies limfoma (hepatospleninė T ląstelių limfoma);
- JC viruso sukeliama, galvos smegenų baltąją medžiagą pažeidžianti liga (PDL).

Jeigu Jus pykina ir Jūs kartais vemiate, Jūsų gydytojas gali nurodyti Jums vartoti Jayempi pavalgis, kad šie simptomai palengvėtų. Pasakykite gydytojui, jeigu stipriai viduriuojate arba Jus pykina ir Jūs vemiate.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- vitamino B3 trūkumas (pelagra), susijęs su vietiniu pigmentiniu odos bėrimu, viduriavimu ir atminties, protavimo ar kitų mąstymo įgūdžių susilpnėjimu;
- Jus gali išberti (iškilusiais raudonais, rožiniais ar violetiniais gumbeliais, kuriuos liečiant skauda), ypač rankas, plaštakas, pirštus, veidą ir kaklą, ir kartu gali pasireikšti karščiavimas (Svyto (Sweet) sindromas, dar vadinamas ūmine febriline neutrofile dermatoze);
- jautrumas saulės spinduliams, dėl kurio gali išberti odą arba pakisti odos spalva;
- seilių liaukos uždegimas (sialoadenitas);
- nevalingas raumenų drebulys (tremoras).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Jayempi

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
- Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas neišsilietų ir sumažėtų pavojus netyčia išlieti vaistą.
- Pirmą kartą atidarius buteliuką, nepanaudotą turinį išmeskite po 12 savaičių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jayempi sudėtis

Veiklioji medžiaga yra azatioprinas. Viename mililitre suspensijos yra 10 mg azatioprino.

Pagalbinės medžiagos yra natrio benzoatas (E211), sukralozė (E955), bananų skonio aromatinė medžiaga, citrinų rūgštis monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, karmeliozės natrio druska, ksantano lipai ir išgrynintas vanduo. Žr. 2 skyriaus poskyrius „Jayempi sudėtyje yra natrio benzoato“ ir „Jayempi sudėtyje yra natrio“.

Jayempi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Jayempi yra geltona, klampi geriamoji suspensija. Ji tiekama 200 ml stiklo buteliukuose su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas, buteliuko adapteris ir du dozavimo švirkštai (švirkštas sugraduotas iki 3 ml, ir švirkštas sugraduotas iki 10 ml). Jūsų gydytojas arba vaistininkas pats Jums, kurį švirkštą naudoti, atsižvelgiant į paskirtą vaisto dozę.

Registruotojas ir gamintojas

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Vokietija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Siekiant mililitrais pamatuoti vaistinio preparato dozę pagal nurodytą dozavimo schemą, naudojami pakuotėje esantys du geriamieji švirkštai – 3 ml ir 10 ml. Geriamieji švirkštai sugraduoti atitinkamai kas 0,1 ml (1 mg) ir kas 0,25 ml (2,5 mg).

Toliau pateiktoje lentelėje nurodyta, kaip, atsižvelgiant į skirtingą amžių, svorį ir dozę, paversti vaistinio preparato dozę (mg) į kiekį (ml), naudojant pridedamus du geriamuosius švirkštus.

1 lentelė. Dozės (mg) pavertimas į kiekį (ml), naudojant pridedamus du geriamuosius švirkštus

Amžius (metai)	Svoris* (kg)	Dozė†									
		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 mėnuo	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 mėnesiai	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 mėnesiai	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 mėnesiai	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 mėnesiai	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 mėnesiai	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-asis procentilis, paimtas iš PSO (0–10 metų) ir Jungtinės Karalystės (11–18 metų) berniukų augimo diagramos.

†30 mg arba mažesnes dozes reikia įtraukti naudojant 3 ml geriamąjį švirkštą, kuris sugraduotas kas 0,1 ml. Didesnes nei 30 mg dozes reikia įtraukti naudojant 10 ml geriamąjį švirkštą, kuris sugraduotas kas 0,25 ml (langeliai pilkame fone).

Sveikatos priežiūros specialistai turėtų patarti pacientui arba jį slaugančiam asmeniui, kurį švirkštą naudoti, kad pacientas išgertų tinkamą vaistinio preparato kiekį.

IV PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO
PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą azatioprino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Širdies funkcijos sutrikimas (susijęs su padidėjusio jautrumo reakcijomis)

Atsižvelgdamas į literatūroje skelbiamus duomenis apie širdies funkcijos sutrikimą (susijusį su padidėjusio jautrumo reakcijomis), įskaitant septynis atvejus, kai buvo nustatytas glaudus ryšys laiko atžvilgiu, kai reakcija išnyko nustojus gydyti vaistiniu preparatu ir (arba) pasikartoję atnaujinus gydymą, taip pat atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp azatioprino ir širdies funkcijos sutrikimo (susijusio su padidėjusio jautrumo reakcijomis) yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azatioprino, informacinius dokumentus.

Nėštumo cholestazė

Atsižvelgdamas į literatūroje skelbiamus duomenis apie nėštumo cholestazę, turimus spontaninių pranešimų duomenis, įskaitant aštuonis atvejus, kai buvo nustatytas glaudus ryšys laiko atžvilgiu ir kai reakcija išnyko nustojus gydyti vaistiniu preparatu, taip pat atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp azatioprino ir nėštumo cholestazės yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azatioprino, informacinius dokumentus.

Pelagra (nikotino rūgšties trūkumas)

Atsižvelgdamas į literatūroje skelbiamus duomenis apie pelagrą, įskaitant 8 literatūroje aprašytus atvejus, kai buvo nustatytas glaudus ryšys laiko atžvilgiu ir kai reakcija išnyko nustojus gydyti vaistiniu preparatu, taip pat atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp azatioprino ir pelagros yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azatioprino, informacinius dokumentus.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

Atsižvelgdamas į literatūroje skelbiamus duomenis apie užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromą, turimus spontaninių pranešimų duomenis, įskaitant kai kuriuos atvejus, kai buvo nustatytas glaudus ryšys laiko atžvilgiu ir kai reakcija išnyko nustojus gydyti vaistiniu preparatu, taip pat atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp azatioprino ir užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromo yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azatioprino, informacinius dokumentus.

Sialoadenitas

Atsižvelgdamas į literatūroje skelbiamus duomenis apie sialoadenitą, įskaitant 5 atvejus, kai buvo nustatytas glaudus ryšys laiko atžvilgiu ir kai reakcija išnyko nustojus gydyti vaistiniu preparatu ir pasikartoję atnaujinus gydymą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp azatioprino ir sialoadenito yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azatioprino, informacinius dokumentus.

Tremoras

Atsižvelgdamas į literatūroje skelbiamus ir spontaninių pranešimų duomenis apie tremorą, įskaitant kai kuriuos atvejus, kai buvo nustatytas glaudus ryšys laiko atžvilgiu ir kai reakcija išnyko nustojus gydyti vaistiniu preparatu ir (arba) pasikartojo atnaujinus gydymą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp azatioprino ir tremoro yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azatioprino, informacinius dokumentus.

Vaistinių preparatų azatioprino ir alopurinolio sąveika

Atsižvelgdamas į turimus spontaninių pranešimų duomenis apie azatioprino sąveiką su alopurinoliu, *PRAC* mano, kad reikia pakeisti šiuo metu pateikiamos informacijos formuluotę. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azatioprino, informacinius dokumentus.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl azatioprino, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra azatioprino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.