

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jayempi 10 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml suspensijas satur 10 mg azatioprīna (*azathioprine*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml suspensijas satur 1,5 mg nātrija benzoāta (E211).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija iekšķīgai lietošanai

Dzeltena, viskoza suspensija

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Jayempi ir indicētas kombinācijā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem transplantāta atgrūšanas profilaksei pacientiem, kuri saņem alogēnu nieru, aknu, sirds, plaušu vai aizkuņģa dziedzera transplantātu. Azatioprīns ir indicēts imūnsupresīvās shēmās kā papildinājums imūnsupresīviem līdzekļiem, kas veido galveno terapiju (pamata imūnsupresiju).

Jayempi lieto kā imūnsupresantu antimetabolītu vai nu monoterapijā, vai biežāk kombinācijā ar citiem līdzekļiem (parasti kortikosteroīdiem) un/vai procedūrām, kas ietekmē imūno atbildes reakciju.

Jayempi ir indicētas pacientiem, kuri nepanes glikokortikosteroīdus vai ja terapeitiskā atbildes reakcija ir nepietiekama, neskatoties uz terapiju ar lielām glikokortikosteroīdu devām, šādu slimību gadījumā:

- smags aktīvs reimatoīdais artrīts (hronisks poliartrīts), ko nevar kontrolēt ar mazāk toksiskiem līdzekļiem (ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm – *DMARD (Disease-modifying anti-rheumatic-medicinal products)*);
- autoimūns hepatīts;
- sistēmiska sarkanā vilkēde;
- dermatomiozīts;
- nodozais poliarterīts;
- *pemphigus vulgaris* un bullozais pemfigoīds;
- Behčeta slimība;
- refraktāra autoimūna hemolītiskā anēmija, ko izraisa no temperatūras atkarīgās IgG antivielas;
- hroniska refraktāra idiopātiska trombocitopēniska purpura.

Jayempi lieto vidēji smagas vai smagas hroniskas iekaisīgas zarnu slimības (*IBD*) formu (Krona slimības vai čūlainā kolīta) ārstēšanai pacientiem, kuriem nepieciešama glikokortikosteroīdu terapija, bet kuri nepanes glikokortikosteroīdus vai kuriem slimība nav ārstējama ar citiem plaši lietotiem pirmās izvēles līdzekļiem.

Tās ir indicētas arī pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu multiplo sklerozi, ja ir indicēta imūnmodulējoša terapija, bet bēta interferona terapija nav iespējama vai ir panākta stabila slimības gaita ar iepriekšēju azatioprīna terapiju.

Jayempi ir indicētas ģeneralizētas *myasthenia gravis* ārstēšanai. Atkarībā no slimības smaguma Jayempi jālieto kombinācijā ar glikokortikosteroīdiem, jo terapijas sākumā iedarbība ir lēna, bet pēc vairāku mēnešu ārstēšanas pakāpeniski jāsamazina glikokortikosteroīdu deva.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ar Jayempi jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze imūnsupresīvu zāļu lietošanā un uzraudzībā.

Devas

Transplantācija

Atkarībā no izvēlētās imūnsupresīvās shēmas pirmajā terapijas dienā var lietot devu līdz 5 mg/kg ķermeņa masas dienā.

Uzturošā deva var svārstīties diapazonā 1-4 mg/kg ķermeņa masas dienā, un tā jāpielāgo atbilstoši klīniskajām prasībām un hematoloģiskajai panesamībai.

Transplantāta atgrūšanas riska dēļ terapija ar azatiopriņu ir jāturpina nenoteiktu laiku, pat ja ir nepieciešamas tikai nelielas devas.

Multiplā skleroze (tikai pieaugušajiem)

Parastā deva multiplās sklerozes recidivējošu formu ārstēšanai ir no 2 līdz 3 mg/kg ķermeņa masas dienā.

Līdz iedarbības izpausmei var būt nepieciešama ārstēšana ilgāk par 1 gadu, un līdz slimības faktiskai kontrolei var būt nepieciešami vismaz 2 gadi.

Myasthenia gravis

Ieteicamā deva *myasthenia gravis* ārstēšanai ir no 2 mg/kg līdz 3 mg/kg ķermeņa masas dienā.

Ārstēšanas rezultāti parasti parādās no 2 līdz 6 mēnešiem pēc terapijas sākuma. Atkarībā no slimības smaguma terapijas sākumā Jayempi jālieto kombinācijā ar glikokortikosteroīdiem.

Glikokortikosteroīdu devu var pakāpeniski samazināt vairāku mēnešu laikā.

Terapija ar Jayempi jāturpina vismaz 2 – 3 gadus.

Hronisks aktīvs autoimūns hepatīts

Sākotnējā deva parasti ir no 1,0 līdz 1,5 mg/kg ķermeņa masas/dienā, bet uzturošā deva ir līdz 2 mg/kg ķermeņa masas/dienā.

Deva citu slimību gadījumā

Sākotnējā deva ir no 1 līdz 3 mg/kg ķermeņa masas dienā, un tā jāpielāgo atbilstoši klīniskajai atbildes reakcijai (kas var nebūt redzama vairākas nedēļas vai mēnešus) un hematoloģiskajai tolerancesi.

Ja terapeitiskā atbildes reakcija ir acīmredzama, jāapsver uzturošās devas samazināšana līdz zemākajam līmenim, kas ir saderīgs ar šīs atbildes reakcijas uzturēšanu. Ja 3 – 6 mēnešu laikā nav uzlabošanās, jāapsver zāļu atcelšana.

Nepieciešamā uzturošā deva var svārstīties no mazāk nekā 1 mg/kg ķermeņa masas/dienā līdz 3 mg/kg ķermeņa masas/dienā atkarībā no ārstējamās klīniskās slimības un pacienta individuālās atbildes reakcijas, tai skaitā hematoloģiskās panesamības.

Tomēr pacientiem ar *IBD* jāapsver vismaz 12 mēnešu ilga terapija, turklāt atbildes reakciju uz terapiju klīniski var atpazīt tikai pēc trim līdz četriem mēnešiem.

Mijiedarbība ar ksantīnoksidāzes inhibitoriem

Vienlaicīgi lietojot ksantīnoksidāzes inhibitorus, piemēram, allopurinolu, oksipurinolu un tiopurinolu, azatiopriņa deva jāsamazina līdz ceturtdaļai no parastās devas, jo allopurinols, oksipurinols un tiopurinols samazina azatiopriņa metabolismu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Turpmāmajā tabulā vecuma, ķermeņa masas un devu diapazonam ir sniegts devas (mg) pārrēķins uz tilpumu (ml), izmantojot divas perorālās šļirces.

1. tabula. Devas (mg) pārrēķins uz tilpumu (ml), izmantojot divas perorālās šļirces

Vecums (gadi)	Ķermeņa masa* (kg)	Deva†									
		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 mēnesis	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 mēneši	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 mēneši	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 mēneši	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 mēneši	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 mēneši	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. procentīle zēniem iegūta no PVO (0–10 gadi) un Lielbritānijas (11–18 gadi) augšanas diagrammām.

†Devas, kas mazākas vai vienādas ar 30 mg, jāievelk, izmantojot 3 ml perorālo šļirci ar 0,1 ml (1 mg) graduēšanu. Devas, kas lielākas par 30 mg, jāievelk, izmantojot 10 ml perorālo šļirci ar 0,25 ml (2,5 mg) graduēšanu (aizēnotās šūnas).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Transplantācija

Devas bērniem ir tādas pašas kā pieaugušajiem.

Myasthenia gravis

Devas bērniem ir tādas pašas kā pieaugušajiem.

Hronisks aktīvs autoimūns hepatīts

Devas bērniem ir tādas pašas kā pieaugušajiem.

Deva citu slimību gadījumā

Devas bērniem ir tādas pašas kā pieaugušajiem.

Juvenīlais idiopātiskais artrīts

Jayempi drošums un efektivitāte, lietojot bērniem (vecumā no 0 līdz 16 gadiem), līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Multiplā skleroze

Jayempi nav piemērotas lietošanai pediatriiskajā populācijā multiplās sklerozes indikācijas gadījumā.

Bērni ar lieko svaru

Bērniem, kuriem ir liekais svars, var būt nepieciešamas devas, kas ir pie devu diapazona augšējās robežas. Tādēļ ieteicama rūpīga atbildes reakcijas uz terapiju kontrole (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Ieteicams kontrolēt nieru un aknu darbību un samazināt devu, ja ir darbības traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Izmantotajai devai jābūt parastā diapazona apakšējā robežā. Informāciju par asins šūnu skaita kontroli skatīt 4.4. apakšpunktā.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem deva jāsamazina līdz normālā diapazona apakšējai robežai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar TPMT deficītu

Pacientiem ar iedzimtu tiopurīn-S-metiltransferāzes (TPMT) samazinātu aktivitāti vai bez tās ir paaugstināts smagas azatioprīna toksicitātes risks, lietojot parastās azatioprīna devas, un parasti tā deva ir būtiski jāsamazina. Optimālā sākuma deva pacientiem ar homozigotu deficītu nav noteikta (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Lielākā daļa pacientu ar heterozigotu TPMT deficītu var panest ieteicamās azatioprīna devas, taču dažiem var būt nepieciešama devas samazināšana. Ir pieejami TPMT genotipiskie un fenotipiskie testi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar NUDT15 variantu

Pacientiem ar iedzimtu NUDT15 gēna mutāciju ir paaugstināts smagas azatioprīna toksicitātes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šiem pacientiem parasti nepieciešama devas samazināšana; īpaši tiem, kas ir NUDT15 varianta homozigoti. Pirms azatioprīna terapijas uzsākšanas var apsvērt NUDT15 variantu genotipa testēšanu. Jebkurā gadījumā ir nepieciešama rūpīga asins šūnu skaita kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Jayempi ir paredzētas iekšķīgai lietošanai, un pirms dozēšanas nepieciešama redisperģēšana, zāles sakratot.

Lai izmērītu devu ml saskaņā ar parakstīto dozēšanu, iepakojumā ir iekļautas divas perorālās šļirces; 3 ml un 10 ml. Perorālās šļirces ir graduētas attiecīgi 0,1 ml (1 mg) un 0,25 ml (2,5 mg).

Veselības aprūpes speciālistam jānorāda pacientam vai aprūpētajam, kuru šļirci izmantot, lai nodrošinātu pareiza zāļu daudzuma ievadīšanu.

Pieaugušajiem bez rīšanas grūtībām var būt piemērotākas un ērtākas cietas zāļu formas iekšķīgai lietošanai.

Jayempi jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc maltītes vai piena lietošanas.

Pēc katras devas ir jāuzdzer ūdens, lai nodrošinātu precīzu un konsekventu devu nonākšanu kuņģī.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu azatioprīnu, 6-merkaptopurīnu (azatioprīna metabolīts) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Jebkura dzīvā vakcīna, īpaši pret tuberkulozi, bakām, dzelteno drudzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Uzraudzība

Terapija ar Jayempi jau esošu smagu infekciju, smagu aknu un kaulu smadzeņu darbības traucējumu gadījumā un pankreatīta gadījumā jāsāk tikai pēc rūpīgas ieguvumu/riska analīzes un turpmāk norādītajiem piesardzības pasākumiem.

Īpaša uzmanība jāpievērš asinsainas kontrolēšanai. Ja nepieciešams, uzturošā deva pēc iespējas jāsamazina, ar noteikumu, ka ir klīniska atbildes reakcija.

Azatioprīnu drīkst parakstīt tikai tad, ja visu terapijas laiku pacientam var pienācīgi kontrolēt hematoloģisko ietekmi un ietekmi uz aknām.

Pirmajās 8 terapijas nedēļās vismaz vienu reizi nedēļā jānosaka pilna asinsaina, ieskaitot trombocītu skaitu. Tas jākontrolē biežāk:

- ja tiek lietotas lielas devas;
- gados vecākiem pacientiem;
- ja ir traucēta nieru darbība. Ja rodas hematoloģiska toksicitāte, deva jāsamazina (skatīt arī 4.2. un 5.2. apakšpunktu);
- ja ir traucēta aknu darbība. Šajā gadījumā regulāri jākontrolē aknu darbība un, ja rodas aknu vai hematoloģiska toksicitāte, deva jāsamazina (skatīt arī 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību, lietojot azatioprīnu, nepieciešama īpaša kontrole, jo ir ziņots par dzīvībai bīstamiem aknu bojājumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas ir īpaši svarīgi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, un azatioprīnu drīkst lietot tikai pēc rūpīgas ieguvumu/riska analīzes.

Azatioprīns ir hepatotoksisks, un ārstēšanas laikā regulāri jākontrolē aknu funkcionālo testu rezultāti. Biežāka kontrole var būt ieteicama pacientiem ar esošu aknu slimību vai pacientiem, kuri saņem citu potenciāli hepatotoksisku terapiju. Ir ziņots par ne-cirotiskas portālas hipertensijas/portosinusoidālas asinsvadu slimības gadījumiem. Agrīnas klīniskās pazīmes ir aknu enzīmu līmeņa novirzes, viegla dzelte, trombocitopēnija un splenomegālija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacients jāinformē par aknu bojājuma simptomiem, un viņam jāiesaka nekavējoties sazināties ar ārstu, ja šādi simptomi rodas.

Asinsainas noteikšanas biežumu var samazināt pēc 8 nedēļām, bet tā ir jāatkārto katru mēnesi vai vismaz ar intervālu, kas nepārsniedz 3 mēnešus (maksimālais intervāls ir vienu reizi ceturksnī).

Pēc pirmajām pazīmēm, kas liecina par patoloģiskām asinsainas izmaiņām, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc, jo leukocītu un trombocītu skaits pēc ārstēšanas beigām var turpināt samazināties.

Pacientiem, kuri saņem azatioprīnu, jāiesaka nekavējoties informēt ārstu par jebkādam infekcijas pazīmēm, negaidītiem zilumiem vai asiņošanu vai citām mielosupresijas pazīmēm. Mielosupresija ir atgriezeniska, ja azatioprīna lietošanu nekavējoties pārtrauc.

Tiipurīnmetiltransferāze (TPMT)

Apmēram 10 % pacientu ģenētiskā polimorfisma rezultātā ir samazinājusies tiipurīnmetiltransferāzes (TPMT) enzīma aktivitāte. Azatioprīna noārdīšanās ir īpaši traucēta homozigotiem pacientiem, tāpēc ir augstāks mielotoksiskās iedarbības risks.

Šo iedarbību var pastiprināt, lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas nomāc enzīmu TPMT, piemēram, olsalazīnu, mezalazīnu un sulfasalazīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ir ziņots arī par iespējamu saikni starp pazeminātu TPMT aktivitāti un sekundāru leikozī un mielodisplāziju atsevišķiem pacientiem, kuri lieto 6-merkaptopurīnu (azatioprīna aktīvo metabolītu) kombinācijā ar citiem citotoksiskiem līdzekļiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas ieteicams pārbaudīt TPMT deficītu, jo īpaši, ja azatioprīnu lieto lielās devās, kā arī strauji pasliktinoties asinsainai.

Pacienti ar NUDT15 variantu

Pacientiem ar iedzimtu NUDT15 gēna mutāciju, lietojot parastās tiopurīna terapijas devas, ir paaugstināts smagas azatioprīna toksicitātes risks, piemēram, agrīna leikopēnija un alopēcija. Viņiem parasti nepieciešama devas samazināšana, jo īpaši tiem, kuri ir homozigoti NUDT15 varianta nesēji (skatīt 4.2. apakšpunktu). NUDT15 c.415C>T biežumam etniskā mainība ir aptuveni 10 % austrumu aziātiem, 4 % latīņamerikāņu izcelsmes iedzīvotājiem, 0,2 % eiropiešiem un 0 % afrikāņiem. Jebkurā gadījumā ir nepieciešama rūpīga asinsainas kontrole.

Leša-Nīhena sindroms

Ierobežoti dati liecina, ka azatioprīns nav efektīvs pacientiem ar iedzimtu hipoksantīnguanīnosforiboziltransferāzes deficītu (Leša-Nīhena sindromu). Tādēļ šie pacienti azatioprīnu nedrīkst lietot.

Varicella zoster vīrusa infekcija

Infekcija ar *varicella zoster* vīrusu (VZV; vējbakām un *herpes zoster*) imūnsupresantu lietošanas laikā var kļūt smaga (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms imūnsupresantu lietošanas uzsākšanas ārstam jāpārbauda, vai pacientam anamnēzē ir VZV. Lai noteiktu iepriekšēju vīrusa iedarbību, var būt noderīgas seroloģiskās analīzes.

Pacientiem, kuri iepriekš nebija pakļauti vīrusa iedarbībai, jāizvairās no saskares ar cilvēkiem ar vējbakām vai *herpes zoster*. Ja pacients ir pakļauts VZV iedarbībai, īpaša uzmanība jāpievērš tam, lai pacienti nesaslimtu ar vējbakām vai *herpes zoster*, un var apsvērt pasīvu imunizāciju ar *varicella zoster* imūnglobulīnu (VZIG).

Ja pacients ir inficēts ar VZV, jāveic attiecīgi pasākumi, kas var ietvert pretvīrusu terapiju, ārstēšanas pārtraukšanu ar azatioprīnu un atbalstošu terapiju.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Pacientiem, kuri lieto azatioprīnu kopā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, ir ziņots par PML, oportūnistisku infekciju, ko izraisa JC vīruss (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc pirmajām pazīmēm vai simptomiem, kas norāda uz PML, imūnsupresīvā terapija jāpārtrauc un jāveic attiecīga novērtēšana, lai noteiktu diagnozi.

Mutagenitāte

Hromosomu patoloģijas ir pierādītas gan vīriešiem, gan sievietēm, kurus ārstē ar azatioprīnu. Azatioprīna nozīmi šo patoloģiju attīstībā ir grūti novērtēt.

Hromosomu patoloģijas, kas ar laiku izzūd, ir pierādītas to pacientu pēcnācēju limfocītos, kuri ir ārstēti ar azatioprīnu. Izņemot ārkārtīgi retus gadījumus, ar azatioprīnu ārstēto pacientu pēcnācējiem nav novēroti acīmredzami fiziski patoloģiju pierādījumi.

Ir pierādīts, ka azatioprīnam un garo viļņu ultravioletajai (UV) gaismai ir sinerģiska klastogēna ietekme pacientiem, kurus ar azatioprīnu ārstē dažādu traucējumu dēļ.

Kancerogenitāte

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, tai skaitā azatioprīnu, ir augstāks limfoproliferatīvo traucējumu un citu ļaundabīgo slimību, īpaši ādas vēža (melanomas un nemelanomas), sarkomas (Kapoši un citu sarkomu) un dzemdes kakla vēža *in situ*, risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Riska paaugstināšanās ir saistīta ar imūnsupresijas pakāpi un ilgumu. Ir ziņots, ka imūnsupresīvu līdzekļu lietošanas pārtraukšana var daļēji novērst limfoproliferatīvos traucējumus.

Tādēļ terapijas shēmas, kas ietver vairākus imūnsupresīvus līdzekļus (tai skaitā tiopurīnu), ir izmanto piesardzīgi, jo tās var izraisīt limfoproliferatīvus traucējumus, daži var būt ar letālu iznākumu. Vienlaicīga vairāku imūnsupresīvu līdzekļu lietošana paaugstina Epšteina-Bāras vīrusa (EBV) izraisītu limfoproliferatīvo traucējumu risku.

IBD pacientiem, kuri lieto azatioprīnu vienlaicīgi ar anti-TNF zālēm, ir ziņots par hepatosplēnisku T šūnu limfomu.

Pacientiem, kuri saņem vairākus imūnsupresīvus līdzekļus, var būt pārmērīgas imūnsupresijas risks. Tādēļ šāda terapija jāuztur zemākajā efektīvās devas līmenī.

Tāpat kā pacientiem ar augstu ādas vēža attīstības risku, saules staru un UV gaismas iedarbībai jābūt ierobežotai, un pacientiem, lai mazinātu ādas vēža un fotosensitivitātes risku, jāvalkā aizsargapģērbs un jālieto sauļošanās līdzeklis ar augstu aizsardzības faktoru (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Makrofāgu aktivācijas sindroms

Makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS) ir zināms, dzīvībai bīstams traucējums, kas var attīstīties pacientiem ar autoimūniem traucējumiem, īpaši pacientiem ar iekaisīgu zarnu slimību (*IBD*), un pēc azatioprīna lietošanas var palielināties nosliece uz šī sindroma attīstību. Ja ir radies MAS vai ir aizdomas par to, pēc iespējas drīzāk ir jāsāk pacienta izmeklēšana un ārstēšana, kā arī jāpārtrauc azatioprīna lietošana. Ārstiem jāpievērš īpaša uzmanība infekciju, piemēram, EBV un citomegalovīrusa (CMV), simptomiem, jo šie vīrusi ir pazīstami MAS ierosinātāji.

Teratogenitāte/kontracepcijas pasākumi

Preklīniskajos pētījumos azatioprīns bija mutagēns un teratogēns (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā pastāv pretrunīgas atrades par azatioprīna teratogēno potenciālu cilvēkiem, azatioprīna terapijas laikā vismaz sešus mēnešus pēc azatioprīna terapijas beigām vīriešiem un sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto kontracepcijas līdzekļi. Tas attiecas arī uz pacientiem ar fertilitātes traucējumiem hroniskas urēmijas dēļ, jo pēc transplantācijas fertilitāte parasti normalizējas. Ir ziņots, ka azatioprīns samazina intrauterīno kontracepcijas līdzekļu (spirāles vai T veida “vara spirāles”) efektivitāti. Tādēļ ieteicams lietot citus vai papildu kontracepcijas līdzekļus (skatīt arī 4.6. apakšpunktu).

Neiromuskulārie blokatori

Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot azatioprīnu vienlaicīgi ar neiromuskulāriem blokatoriem, piemēram, atrakūriju, rokuroniju, cisatrukūriju vai suksametoniju (zināms arī kā suksinilholīns) (skatīt 4.5. apakšpunktu). Anesteziologiem pirms operācijas jāpārbauda, vai viņu pacienti lieto azatioprīnu.

Vakcinācija

Vakcinācija ar dzīvām vakcīnām var izraisīt infekcijas pacientiem ar novājinātu imunitāti. Tādēļ pacientiem jebkuru dzīvo vakcīnu ieteicams ievadīt vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas ar azatioprīnu beigām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vielmaiņas un uztura traucējumi

Purīna analogu (azatioprīna un merkaptopurīna) ievadīšana var traucēt niacīna ceļu, potenciāli izraisot nikotīnskābes deficītu/pelagru. Ir ziņots par dažiem gadījumiem, lietojot azatioprīnu, īpaši pacientiem ar hronisku iekaisīgu zarnu slimību. Pelagras diagnoze ir jāapsver pacientiem ar lokāliem pigmentētiem izsitumiem, gastroenterītu un plašiem neiroloģiskiem traucējumiem, tostarp kognitīvo funkciju pasliktināšanos. Ir jāuzsāk atbilstoša medicīniskā aprūpe ar niacīna/nikotīnamīda piedevu, kā arī jāapsver devas samazināšana vai azatioprīna lietošanas pārtraukšana.

Ribavirīns

Vienlaicīga ribavirīna un azatioprīna lietošana nav ieteicama. Ribavirīns var samazināt azatioprīna efektivitāti un paaugstināt azatioprīna toksicitātes līmeni (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mielosupresīvie līdzekļi

Vienlaicīgi lietojot azatioprīnu un mielosupresīvos līdzekļus, ir jāsamazina deva.

Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*)

Pacientiem, kuri lieto azatioprīnu, ir ziņots par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroma (PRES) gadījumiem. Ja pacientiem, kuri lieto azatioprīnu, rodas simptomi, kas liecina par PRES, piemēram, galvassāpes, izmainīts garīgais stāvoklis, krampji, hipertensija un redzes traucējumi, jāveic attēl diagnostika. Ja tiek diagnosticēts PRES, ieteicams nodrošināt atbilstošu asinsspiediena un krampju kontroli un nekavējoties pārtraukt azatioprīna lietošanu. Lielākā daļa ziņoto gadījumu simptomi izzuda pēc azatioprīna lietošanas pārtraukšanas un atbilstošas ārstēšanas.

Palīgvielas

Nātrijs benzoāts

Šīs zāles satur 1,5 mg nātrija benzoāta katrā 1 ml, kas atbilst 300 mg/200 ml.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vakcīnas

Azatioprīna imūnsupresīvā darbība var izraisīt netipisku un, iespējams, kaitīgu atbildes reakciju uz dzīvām vakcīnām. Tādēļ pacientiem jebkuru dzīvo vakcīnu ieteicams ievadīt vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas ar azatioprīnu beigām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientus ar imūnsupresiju nedrīkst vakcinēt ar dzīvām vakcīnām, jo viņiem pastāv inficēšanās risks pēc dzīvas vakcīnas ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iespējama samazināta imūnā atbildes reakcija uz inaktivētām vai toksoīdām vakcīnām. Tas novērots, lietojot B hepatīta vakcīnu pacientiem, kuri ārstēti ar azatioprīna un kortikosteroīdu kombināciju. Tādēļ vienmēr ir jāpārbauda vakcinācijas rezultāts, nosakot titru.

Nelielā klīniskajā pētījumā ir pierādīts, ka azatioprīna standarta terapeitiskās devas nelabvēlīgi neietekmē imūno atbildes reakciju uz polivalentu pneimokoku vakcīnu (kā novērtēts, pamatojoties uz vidējo antikapsulāru specifisko antivielu koncentrāciju).

Vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme uz azatioprīnu

Ribavirīns

Ribavirīns inhibē inozīnmonofosfātdehidrogenāzes (IMFDH) enzīmu, izraisot aktīvo 6-tioguanīna nukleotīdu producēšanas samazināšanos. Pēc vienlaicīgas azatioprīna un ribavirīna lietošanas ziņots par smagu mielosupresiju, tāpēc vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Citostatiskie/mielosupresīvie līdzekļi

Ja iespējams, jāizvairās no vienlaicīgas citostatisko zāļu vai tādu zāļu, kurām var būt mielosupresīva iedarbība, piemēram, penicilamīna, lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pastāv pretrunīgi klīniski ziņojumi par azatioprīna un trimetoprima/sulfametoksazola mijiedarbību, kuras rezultātā rodas nopietnas hematoloģiskas patoloģijas.

Ziņots par gadījumiem, kas liecina, ka, vienlaicīgi lietojot azatioprīnu un AKE inhibitorus, var attīstīties hematoloģiskas patoloģijas.

Ir norādīts, ka cimetidīnam un indometacīnam var būt mielosupresīva iedarbība, ko var pastiprināt vienlaicīga azatioprīna lietošana.

Allopurinols/oksipurinols/tiopurinols un citi ksantīnoksidāzes inhibitori

Ksantīnoksidāzes aktivitāti kavē allopurinols, oksipurinols un tiopurinols, kā rezultātā samazinās bioloģiski aktīvās 6-tioinozīnskābes pārvēršanās par bioloģiski neaktīvu 6-tiourīnskābi. Ja allopurinolu, oksipurinolu un/vai tiopurinolu lieto vienlaicīgi ar 6-merkaptopurīnu vai azatioprīnu, 6-merkaptopurīna un azatioprīna deva jāsamazina līdz vienai ceturtdaļai no sākotnējās devas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuri vienlaicīgi ārstēti ar azatioprīnu un allopurinolu, ziņots par letāliem gadījumiem.

Pamatojoties uz neklīniskiem datiem, citi ksantīnoksidāzes inhibitori, piemēram, feboksostats, var pagarināt azatioprīna aktivitāti, kas var izraisīt pastiprinātu kaulu smadzeņu nomākumu. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo dati nav pietiekami, lai noteiktu adekvātu azatioprīna devas samazinājumu.

Aminosalicilāta atvasinājumi

Pastāv *in vitro* un *in vivo* pierādījumi, ka aminosalicilāta atvasinājumi (piemēram, olsalazīns, mezalazīns un sulfasalazīns) inhibē TPMT enzīmu. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi ar aminosalicilāta atvasinājumiem, jāapsver mazākas azatioprīna devas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Metotreksāts

Metotreksāts 20 mg/m² perorāli palielināja 6-merkaptopurīna AUC par aptuveni 31 %, un metotreksāts 2 g/m² vai 5 g/m² intravenozi palielināja 6-merkaptopurīna AUC attiecīgi par 69 % un 93 %. Tādēļ, ja azatioprīnu lieto vienlaicīgi ar lielu metotreksāta devu, deva jāpielāgo, lai uzturētu piemērotu leukocītu skaitu.

Infliksimabs

Ir novērota mijiedarbība starp azatioprīnu un infliksimabu. Pacientiem, kuri lietoja azatioprīnu, pirmajās nedēļās pēc infliksimaba infūzijas novēroja pārejošu tioguanīna nukleotīdu (aktīva azatioprīna metabolīta) līmeņa paaugstināšanos un vidējā leukocītu skaita samazināšanos, kas atgriezās iepriekšējā līmenī pēc 3 mēnešiem.

Azatioprīna ietekme uz vienlaicīgi lietotām zālēm

Antikoagulanti

Pēc vienlaicīgas azatioprīna lietošanas tika aprakstīta varfarīna antikoagulanta iedarbības samazināšanās.

Neiromuskulārie blokatori

Ir klīniski pierādījumi, ka azatioprīns antagonizē nedepolarizējošu muskuļu relaksantu iedarbību. Eksperimentālie dati apstiprina, ka azatioprīns novērš nedepolarizējošo līdzekļu izraisīto neiromuskulāro blokādi, un parāda, ka azatioprīns pastiprina neiromuskulāro blokādi, ko rada depolarizējošie līdzekļi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Eksperimentos ar dzīvniekiem azatioprīns izraisīja malformācijas. Pētījumos ar dzīvniekiem azatioprīns bija teratogēns un embriotoksisks (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pastāv pretrunīgas atrades par azatioprīna teratogēno potenciālu cilvēkiem. Azatioprīnu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai pēc rūpīgas ieguvumu/riska analīzes.

Gan vīriešiem, gan sievietēm reproduktīvā vecumā, lietojot azatioprīnu, jāizmanto kontracepcijas metodes. Vīrieši nedrīkst kļūt par tēvu ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc ārstēšanas beigām. Tas attiecas arī uz pacientiem ar samazinātu auglību hroniskas urēmijas dēļ, jo pēc transplantācijas fertilitāte parasti normalizējas.

Gadījumu ziņojumi liecina, ka intrauterīnās ierīces (spirāle vai T veida “vara spirāle”) var nebūt efektīva azatioprīna terapijas gadījumā. Tādēļ jāiesaka citas vai papildu kontracepcijas metodes.

Ir zināms, ka ievērojams daudzums azatioprīna un tā metabolītu šķērso placentu un amnija maisu un tādējādi no mātes tiek pārnesti uz augli.

Daudziem jaundzimušajiem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas azatioprīnu, ir ziņots par asinsainas izmaiņām (leikopēniju un/vai trombocitopēniju). Grūtniecības laikā ir ieteicama īpaši rūpīga mātes hematoloģiskā kontrole.

Jaundzimušajiem atklāja īslaicīgus imūnās atbildes traucējumus azatioprīna un prednizona kombinācijas intrauterīnas iedarbības rezultātā. Ir ziņojumi par intrauterīnās augšanas aizturi, priekšlaicīgām dzemdībām un mazu dzimšanas svaru saistībā ar azatioprīnu, jo īpaši kombinācijā ar kortikosteroīdiem. Turklāt ir pieejami dati par spontāniem abortiem gadījumā, ja māte vai tēvs lieto šīs zāles.

Hromosomu patoloģijas, kas ar laiku izzūd, ir pierādītas ar azatioprīnu ārstēto pacientu pēcnācēju limfocītos. Izņemot ārkārtīgi retus gadījumus, ar azatioprīnu ārstēto pacientu pēcnācējiem nav novēroti acīmredzami fiziski patoloģijas pierādījumi.

Dažkārt ziņots par grūtniecības holestāzi saistībā ar azatioprīna terapiju. Agrīna diagnostika un azatioprīna lietošanas pārtraukšana var samazināt ietekmi uz augli. Tomēr, ja tiek apstiprināta grūtniecības holestāze, rūpīgi jāizvērtē ieguvums mātei un ietekme uz augli.

Barošana ar krūti

Aktīvais azatioprīna metabolīts 6-merkaptopurīns ir atklāts pirmpienā un mātes pienā sievietēm, kuras saņem azatioprīna terapiju. Vienlaicīga barošana ar krūti un azatioprīna lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja no terapijas ar azatioprīnu nevar izvairīties, bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Preklīniskie vai klīniskie dati par azatioprīna iespējamo ietekmi uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav pieejami (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Jayempi neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Vissvarīgākās nevēlamās blakusparādības ir kaulu smadzeņu nomākums, kas visbiežāk izpaužas kā leikopēnija un trombocitopēnija; vīrusu, sēnīšu un baktēriju infekcijas; dzīvībai bīstams aknu bojājums; paaugstināta jutība, Stīvensa–Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Vīrusu, sēnīšu un baktēriju infekcijas (pacientiem ar transplantātu, kurus ārstē ar azatioprīnu kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem)
	Retāk	Vīrusu, sēnīšu un baktēriju infekcijas (citiem pacientiem)
	Ļoti reti	Pēc azatioprīna lietošanas kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem ziņots par JC vīrusa izraisītas progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Reti	Audzēji, ieskaitot limfoproliferatīvus traucējumus, ādas vēzi (ļaundabīgas melanomas un nemelanomas), sarkomas (Kapoši un citas), dzemdes vēzi, dzemdes kakla karcinomu, akūtu mieloleikozi un mielodisplastisko sindromu (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)
	Ļoti reti	Hepatosplēniska Tšūnu limfoma IBD pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto citas anti-TNF zāles)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Leikopēnija, kaulu smadzeņu nomākums
	Bieži	Trombocitopēnija
	Retāk	Anēmija
	Reti	Agranulocitoze, pancitopēnija, aplastiska anēmija, megaloblastiska anēmija un eritroīdā hipoplāzija
	Ļoti reti	Hemolītiskā anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība
	Ļoti reti	Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze
Nervu sistēmas traucējumi	Nav zināms	Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (PRES), trīce
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Nav zināms	Pelagra (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti reti	Pneimonijs (atgriezenisks)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Slikta dūša, vemšana
	Retāk	Pankreatīts
	Ļoti reti	Kolīts, divertikulīts un zarnu perforācija transplantāta saņēmējiem, caureja (smaga) pacientiem ar iekaisīgu zarnu slimību
	Nav zināms	Sialoadenīts
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Holestāze
	Reti	Aknu bojājums
	Nav zināms	Ne-cirotika portāla hipertensija, portosinusoidāla asinsvadu slimība
Ādas un zemādas audu bojājumi	Reti	Alopēcija
	Nav zināms	Akūta febrila neitrofila dermatoze (Svīta sindroms), fotosensitivitātes reakcija
Izmeklējumi	Retāk	Patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas un infestācijas

Pacientiem, kuri saņem azatioprīnu monoterapijā vai kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem, jo īpaši kortikosteroīdiem, ir paaugstināta uzņēmība pret vīrusu, sēnīšu un baktēriju infekcijām, ieskaitot smagas vai netipiskas vējbaku, *herpes zoster* un citu infekciozu patogēnu infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Nehodžkina limfomas un citu ļaundabīgu audzēju, īpaši ādas vēža (melanomas un nemelanomas), sarkomu (Kapoši un citu) un dzemdes kakla vēža *in situ* attīstības risks paaugstinās pacientiem, kuri saņem imūnsupresantus, īpaši pacientiem ar transplantātiem, kuri saņem agresīvu terapiju, un šāda terapija jāuztur zemākajā efektīvajā līmenī (skatīt 4.4. apakšpunktu). Paaugstināts nehodžkina limfomu attīstības risks pacientiem ar imūnsupresētu reimatoīdo artrītu, salīdzinot ar vispārējo populāciju, vismaz daļēji ir saistīts ar pašu slimību.

Reti ziņots par akūtu mieloleikozi un mielodisplāziju (daži saistīti ar hromosomu patoloģijām).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Visbiežākā azatioprīna blakusparādība ir no devas atkarīgs, parasti atgriezenisks kaulu smadzeņu funkcijas nomākums, kas visbiežāk izpaužas kā leukopēnija, bet dažreiz arī kā trombocitopēnija un anēmija, un reti kā agranulocitoze, pancitopēnija un aplastiska anēmija.

Tās īpaši rodas pacientiem ar noslieci uz mielosupresiju, piemēram, pacientiem ar TPMT deficītu un nieru vai aknu darbības traucējumiem, kā arī pacientiem, kuriem, vienlaicīgi saņemot alopurinola terapiju, nav iespējams samazināt azatioprīna devu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Saistībā ar azatioprīna terapiju ir novērota atgriezeniska, ar devu saistīta makrocitoze un eritrocītu hemoglobīna satura palielināšanās. Ir novērotas arī megaloblastiskas kaulu smadzeņu izmaiņas, bet reti sastopama smaga megaloblastiska anēmija un eritroīdā hipoplāzija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Pēc azatioprīna lietošanas dažkārt ir aprakstīti vairāki dažādi klīniskie sindromi, kas ir paaugstinātas jutības idiosinkrātiskas izpausmes. Klīniskās pazīmes ir vispārējs vājums, reibonis, slikta dūša, vemšana, caureja, drudzis, stīvums, eksantēma, mezglainā eritēma, vaskulīts, mialģija, artralģija, hipotensija, sirds darbības traucējumi, nieru darbības traucējumi aknu darbības traucējumi un holestāze. Daudzos gadījumos, atkārtoti uzsākot zāļu lietošanu, saistība ar azatioprīnu ir apstiprinājusies.

Paaugstinātas jutības reakcijas un citas izteiktas pamatā esošas patoloģijas, iespējams, ir veicinājušas ļoti retos gadījumos ziņotos nāves gadījumus.

Tūlītēja azatioprīna atcelšana un, ja nepieciešams, asinsrites atbalsta terapija vairumā gadījumu ir izraisījusi atveseļošanos. Pēc paaugstinātas jutības reakcijas pret azatioprīnu individuāli rūpīgi jāapsver nepieciešamība turpināt azatioprīna lietošanu.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi pēc iekšķīgas azatioprīna lietošanas galvenokārt izpaužas kā slikta dūša.

Nelielam skaitam pacientu, pirmo reizi lietojot azatioprīnu, rodas slikta dūša. Lai mazinātu sliktu dūšu, deva jālieto pēc ēšanas.

Pacientiem, kuri saņem azatioprīna terapiju, īpaši pacientiem ar nieru transplantātu un tiem, kuriem diagnosticēta iekaisīga zarnu slimība, ir ziņots par pankreatītu. Pankreatītu ir grūti attiecināt uz vienu konkrētu zāļu lietošanu, lai gan pēc atkārtotas zāļu lietošanas dažos gadījumos ir apstiprinājusies saistība ar azatioprīnu.

Pacientiem ar transplantātu, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, ziņots par nopietnām komplikācijām, tai skaitā kolītu, divertikulītu un zarnu perforāciju. Tomēr cēloņsakarība nav skaidri pierādīta, un šīs komplikācijas var būt saistītas ar lielu kortikosteroīdu devu lietošanu.

Pacientiem ar iekaisīgu zarnu slimību, kurus ārstē ar azatioprīnu, ir ziņots par smagu caureju, kas atkārtojas atkārtotas iedarbības gadījumā. Ja šiem pacientiem ir jebkādi simptomu saasināšanās gadījumi, jāņem vērā iespējamā cēloņsakarība ar ārstēšanu ar azatioprīnu.

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Saistībā ar azatioprīna terapiju dažkārt ziņots par no devas atkarīgu holestāzi un aknu darbības pasliktināšanos, un pēc terapijas pārtraukšanas tās parasti ir atgriezeniskas. Tas var būt saistīts ar paaugstinātas jutības reakcijas pazīmēm.

Saistībā ar ilgstošu azatioprīna lietošanu ir aprakstīts reti sastopams, bet dzīvībai bīstams aknu bojājums. Histoloģiskās atrades ietver sinusoidālu dilatāciju, *peliosis hepatis*, venookluzīvu slimību un nodulāru reģeneratīvu hiperplāziju. Dažos gadījumos azatioprīna atcelšana ir izraisījusi vai nu īslaicīgu, vai pastāvīgu aknu histoloģijas un simptomu uzlabošanos.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Alopēcija ir aprakstīta gan attiecībā uz monoterapiju, gan uz kombinētu terapiju ar azatioprīnu. Daudzos gadījumos, neskatoties uz terapijas turpināšanu, slimība izzuda spontāni. Saistība starp alopēciju un azatioprīna terapiju joprojām nav skaidra.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Visbiežākā azatioprīna pārdozēšanas iedarbība ir mielosupresija ar asinsainas traucējumiem, kas var sasniegt maksimumu pēc 9 – 14 dienām. Galvenie mielosupresijas simptomi ir čūlas mutē un rīklē, zilumi, nezināmas etioloģijas drudzis un neizskaidrojama infekcija.

Turklāt var rasties spontāna asiņošana un ārkārtējs nogurums. Šie simptomi, visticamāk, parādās pēc ilgstošas vieglas pārdozēšanas, nevis pēc vienas akūtas pārdozēšanas.

Ir ziņots par gadījumu, kad pacients lietojis vienu vienreizēju 7,5 g azatioprina devu. Akūti simptomi bija slikta dūša, vemšana un caureja, kam sekoja mērena leukopēnija un viegli aknu darbības traucējumi. Atveseļošanās bija bez sekām.

Ārstēšana

Tā kā nav specifiska antidota, ir rūpīgi jākontrolē asinsaina, vajadzības gadījumā jāuzsāk attiecīga simptomātiska ārstēšana un jānozīmē attiecīga asins pārliešana.

Pārdozēšanas gadījumā aktīvi pasākumi (piemēram, aktivētās ogles lietošana), iespējams, būs efektīvi tikai tad, ja tos veiks 60 minūšu laikā pēc zāļu lietošanas.

Azatiopriņš ir daļēji dializējams. Tomēr nav ziņu par dialīzes ieguvumu pacientiem, kuri lietojuši pārāk lielu devu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, citi imūnsupresanti,
ATĶ kods: L04AX01

Darbības mehānisms

Azatiopriņš ir 6-merkaptopurīna (6-MP) neaktīvas priekšzāles, kas darbojas kā purīna antagonists, bet imūnsupresijas nolūkā tam nepieciešama uzņemšana šūnās un intracelulārs anabolisms pret tioguanīna nukleotīdiem (TGN). TGN un citi metabolīti (piemēram, 6-metilmerkaptopurīna ribonukleotīdi) kavē *de novo* purīna sintēzi un purīna nukleotīdu savstarpējo pārveidošanos. TGN ir iekļauti arī nukleīnskābēs, un tas veicina zāļu imūnsupresīvo iedarbību.

Citi iespējamie azatioprina mehānismi ir:

- daudzu nukleīnskābju biosintēzes ceļu inhibīcija, tādējādi novēršot imūnā atbildes reakcijā iesaistīto šūnu (B un T imfocītu) proliferāciju un aktivitāti.

Šo mehānismu dēļ azatioprina terapeitiskā iedarbība var izpausties tikai pēc vairākām terapijas nedēļām vai mēnešiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Atšķirībā no 6-MP azatioprina metabolīta 1-metil-4-nitro-5-tioimidazola aktivitāte nav skaidri noteikta. Tomēr, salīdzinot ar 6-MP, tas izmaina azatioprina aktivitāti vairākās sistēmās.

Kontrolētā pētījumā pacientiem ar *myasthenia gravis* azatiopriņš (2,5 mg/kg ķermeņa masas/dienā) kombinācijā ar prednizolonu ārstēšanas neveiksmes ziņā izrādījās ievērojami labāks salīdzinājumā ar prednizolonu un placebo. Turklāt pēc 15 mēnešiem tika novērota glikokortikosteroīdu devas samazināšanas iedarbība. Pēc 36 mēnešiem 63 % pacientu azatioprina grupā vairs nebija nepieciešami glikokortikosteroīdi, salīdzinot ar tikai 20 % placebo grupā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Azatiopriņš uzsūcas nepilnīgi un mainīgi. 6-MP vidējā absolūtā biopieejamība pēc 50 mg azatioprina lietošanas ir 47 % (diapazons: 27–80 %). Azatioprina uzsūkšanās apjoms visā kuņģa-zarnu traktā, tai skaitā kuņģī, tukšajā zarnā un aklajā zarnā, ir līdzīgs. 6-MP uzsūkšanās apjoms pēc azatioprina lietošanas mainās atkarībā no tā, kur notiek uzsūkšanās, ar augstāko līmeni tukšajā zarnā, kam seko kuņģis un aklā zarna.

Salīdzinošā biopieejamības pētījumā veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem ($n = 29$) pierādīta 50 mg azatioprīna iekšķīgi lietojamās suspensijas bioekvivalence ar atsauces 50 mg tabletēm attiecībā uz AUC, bet ne $C_{\max}$. Vidējā (90 % TI) $C_{\max}$, lietojot iekšķīgi lietojamo suspensiju, bija par 12 % (93 %–135 %) lielāka nekā tabletei, lai gan $C_{\max}$ novērojumu diapazons vairāk vai mazāk bija vienāds iekšķīgi lietojamajai suspensijai un tabletei; attiecīgi 5,7–40,0 un 4,4–39,5 ng/ml.

Lai gan mijiedarbība ar pārtiku netika pētīta, tika veikti farmakokinētikas pētījumi ar 6-merkaptopurīnu, kas attiecas uz azatioprīnu. Pēc lietošanas kopā ar pārtiku un pienu 6-merkaptopurīna vidējā relatīvā biopieejamība bija aptuveni par 26 % zemāka nekā lietojot tukšā dūšā. Pienā 6-merkaptopurīns nav stabils ksantīnoksīdāzes klātbūtnes dēļ (30 % noārdīšanās 30 minūšu laikā) (skatīt apakšpunktu “Biotransformācija”). Azatioprīns jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēšanas vai piena lietošanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nav korelācijas starp azatioprīna un 6-merkaptopurīna koncentrāciju plazmā un azatioprīna terapeitisko efektivitāti vai toksicitāti.

Izkliede

Azatioprīns organismā tiek ātri izkļiedēts. Azatioprīna izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ils}) nav zināms. 6-MP vidējais ($\pm$ SD) šķietamais V_{ils} ir 0,9 ($\pm$ 0,8) l/kg, lai gan šī vērtība, iespējams, ir pārāk zema, jo 6-MP tiek metabolizēts visā organismā, nevis tikai aknās. Aptuveni 30 % azatioprīna saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Azatioprīns un tā metabolīti nonāk centrālajā nervu sistēmā. Pēc intravenozas vai iekšķīgas lietošanas 6-MP koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā ir zema vai nenozīmīga.

Biotransformācija

Glutation-S-transferāze *in vivo* ātri metabolizē azatioprīnu metabolītos 6-MP un 1-metil-4-nitro-5-tioimidazolā. 6-MP ātri šķērso šūnu membrānas un vairākos daudzpakāpju vielmaiņas procesos tiek plaši metabolizēts aktīvos un neaktīvos metabolītos bez kāda enzīma dominējošas aktivitātes. Sarežģītā metabolisma dēļ visus neefektivitātes un/vai mielosupresijas gadījumus nevar izskaidrot ar viena enzīma inhibīciju. Enzīmi, kas galvenokārt ir atbildīgi par 6-MP un tā metabolītu metabolismu, ir polimorfais enzīms tiopurīnmetiltransferāze (TPMT) (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu), ksantīnoksīdāze (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu), inozīnmonofosfātdehidrogenāze (IMFDH) (skatīt 4.5 apakšpunktu) un hipoksantīn-guanīnfosforiboziltransferāze (HFRT). Citi enzīmi, kas iesaistīti aktīvo un neaktīvo metabolītu veidošanā, ir guanozīnmonofosfātsintetāze (GMFS, kas veido TGN) un inozīntrifosfātpirofosfāzē (ITPāze).

Azatioprīnu metabolizē arī aldehīdoksīdāze, iespējams, aktīvajā 8-hidroksiazatioprīnā. Turklāt turpmākajos vielmaiņas procesos veidojas arī dažādi neaktīvi metabolīti.

Ir norādes, ka polimorfisms gēnos, kas kodē dažādas enzīmu sistēmas, kuras iesaistītas azatioprīna metabolismā, var prognozēt nevēlamās reakcijas azatioprīna terapijā.

Tiopurīnmetiltransferāze (TPMT)

TPMT aktivitāte ir apgriezti saistīta ar eritrocītu 6-merkaptopurīna atvasinātu tioguanīna nukleotīdu koncentrāciju ar augstāku tioguanīna nukleotīdu koncentrāciju, kā rezultātā vairāk samazinās leukocītu un neitrofilo leukocītu skaits. Cilvēkiem ar TPMT deficītu attīstās ļoti augsta citotoksiskā TGN koncentrācija.

Genotipa testēšana ļauj noteikt pacienta alēlisko modeli. Pašlaik 3 alēles – TPMT*2, TPMT*3A un TPMT*3C – ir 95 % cilvēku ar samazinātu TPMT aktivitātes līmeni.

Aptuveni 0,3 % (1 : 300) pacientu ir divas nefunkcionālas TPMT gēna alēles (ar homozigotu deficītu), un tām ir maza vai vispār nav enzīmu aktivitāte. Aptuveni 10 % pacientu ir viena TPMT nefunkcionāla alēle (heterozigota), kas izraisa zemu vai vidēju TPMT aktivitāti, savukārt 90 % cilvēku ir normāla TPMT aktivitāte ar divām funkcionālām alēlēm. Apmēram 2 % grupai tas var izraisīt arī ļoti augstu TPMT aktivitāti. Ar fenotipisko testēšanu nosaka tiopurīna nukleotīdu līmeni vai TPMT aktivitāti eritrocītos un var arī sniegt citu informāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Eliminācija

Eliminācijas pusperiods plazmā ir no 3 līdz 5 stundām. Pēc iekšķīgas 100 mg ³⁵S-azatioprīna lietošanas 50 % radioaktivitātes 24 stundu laikā izdalās ar urīnu, bet 12 % izdalās ar fecēm 48 stundu laikā. Urīnā galvenā sastāvdaļa bija neaktīvs oksidētais metabolīts tiourīnviela. Mazāk nekā 2 % izdalījās ar urīnu azatioprīna vai 6-MP veidā. Veseliem indivīdiem azatioprīns tiek ātri izvadīts ar kopējo klīrensu virs 3 l/min. Datu par azatioprīna elimināciju caur nierēm vai eliminācijas pusperiodu nav. 6-MP nieru klīrenss un 6-MP eliminācijas pusperiods ir attiecīgi 191 ml/min/m² un 0,9 stundas.

6-merkaptopurīns ir atklāts pirmspienā un mātes pienā sievietēm, kuras ārstētas ar azatioprīnu (6-merkaptopurīns izdalās mātes pienā koncentrācijā no 3,4 ng/ml līdz 18 ng/ml).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Īpaši pētījumi gados vecākiem cilvēkiem nav veikti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Bērni ar lieko svaru

Klīniskā pētījumā Amerikas Savienotajās Valstīs 18 bērnus vecumā no 3 līdz 14 gadiem vienmērīgi sadalīja divās grupās. Izšķirošais faktors bija tas, vai ķermeņa masas un auguma attiecība bija lielāka vai mazāka par 75. procentīli. Katrs bērns saņēma uzturošo terapiju ar 6-MP, un devas aprēķināšanai pamatā bija ķermeņa virsma. 6-MP vidējais AUC (0-∞) grupā, kas pārsniedz 75. procentīli, bija 2,4 reizes mazāks nekā grupā, kas mazāka par 75. procentīli.

Tādēļ noteiktos apstākļos bērniem ar lieko svaru ir nepieciešamas azatioprīna devas devu spektra augšējā diapazonā, un rūpīgi jākontrolē viņu atbildes reakcija uz ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Azatioprīna pētījumos urēmijas pacientiem 6-MP farmakokinētikā nebija atšķirību salīdzinājumā ar pacientiem ar nieru transplantātu. Tā kā par azatioprīna aktīvajiem metabolītiem nieru darbības traucējumu gadījumā ir zināms maz, jāapsver devas samazināšana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Azatioprīns un/vai tā metabolīti tiek izvadīti ar hemodialīzi, aptuveni 45 % radioaktīvo metabolītu tiek izvadīti 8 stundu dialīzes laikā.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu gadījumā azatioprīna metabolisms izmainās. Pārvēršanās aktīvajos metabolītos ir ierobežota. Tomēr metabolītu eliminācija ir samazināta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Tika veikts azatioprīna pētījums nieru transplantāta pacientu grupā. Dalībnieki tika sadalīti trīs grupās: pacienti bez aknu slimībām, pacienti ar aknu darbības traucējumiem (bet bez cirozes) un pacienti ar aknu darbības traucējumiem un cirozi. Pētījumā atklāja, ka 6-merkaptopurīna līmenis bija 1,6 reizes augstāks pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (bet bez cirozes) un 6 reizes augstāks pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un cirozi, salīdzinot ar pacientiem bez aknu slimībām. Tādēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāapsver devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Reproduktīvā toksicitāte

Embriotoksicitātes pētījumos azatioprīns uzrādīja teratogenitāti vai embriju letalitāti dažādām dzīvnieku sugām. Trušiem deva 5–15 mg/kg ķermeņa masas dienā izraisīja skeleta patoloģijas. Pelēm un žurkām 1–2 mg/kg ķermeņa masas dienā deva embrijiem bija letāla.

Mutagenitāte

Azatioprīns bija mutagēns vairākos *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes testos.

Kancerogenitāte

Ilgtermiņa azatioprīna kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām, kuras saņēma devas, kas līdz pat 2 reizēm pārsniedza cilvēka terapeitisko devu, un mazākās devās, ko ievada imūnkompromitētām pelēm, palielinājās limfosarkomu (pelēm) un plakanšūnu audzēju un karcinomu sastopamība (žurkām).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija benzoāts (E211)
Sukraloze (E955)
Banānu aromatizētājs
Citronskābes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze un karmelozes nātrija sāls
Ksantāna sveķi
Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi
Pēc pirmās atvēršanas: 12 nedēļas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dzeltena III tipa stikla pudele ar bērniem neatveramu aizzīmogotu vāciņu (ABPE ar EPE putu ieliktni), kurā ir 200 ml suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Katrā iepakojumā ir viena pudele, ZBPE pudeles adapteris, 3 ml perorālas dozēšanas šļirce ar (0,1 ml devas graduējumu) un 10 ml perorālas dozēšanas šļirce ar (0,25 ml devas graduējumu).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Rīkojoties ar Jayempi, pirms un pēc devas ievadīšanas ir jānomazgā rokas. Lai samazinātu iedarbības risku, rīkojoties ar Jayempi, vecākiem un aprūpētājiem jāvalkā vienreizējās lietošanas cimdus.

Nedrīkst nonākt saskarē ar ādu vai gļotādu. Ja Jayempi nonāk saskarē ar ādu vai gļotādu, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni un ziepēm. Izliets šķīdums nekavējoties jānoslauka.

Grūtnieces, sievietes, kuras plāno grūtniecību vai baro bērnu ar krūti, nedrīkst rīkoties ar Jayempi.

Vecākiem, aprūpētājiem un pacientiem jāiesaka glabāt Jayempi bērniem nepieejamā vietā, vēlams aizslēgtā skapī. Nejauša norīšana bērniem var būt nāvējoša.

Turiet pudeli cieši aizvērtu, lai aizsargātu zāles un samazinātu nejaušas izlīšanas risku. Pudele jāsakrata, lai suspensija iekšķīgai lietošanai būtu rūpīgi samaisīta.

Likvidēšana

Jayempi ir citotoksiskas. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1557/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 21. jūnijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jayempi 10 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
azathioprine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml suspensijas satur 10 mg azatioprīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: nātrija benzoātu (E211). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija iekšķīgai lietošanai

Viena pudele

Viens pudeles adapteris

Viena 3 ml dozēšanas šļirce

Viena 10 ml dozēšanas šļirce

200 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Lietojiet atbilstoši ārsta norādījumiem, izmantojot pievienotās dozēšanas šļirces.

Pirms lietošanas pudeli sakratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: rīkoties piesardzīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Izmest 12 nedēļas pēc pirmās atvēršanas.

Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Glabāt pudelīti cieši aizvērtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1557/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija (Lot)

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jayempi

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jayempi 10 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
azathioprine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml suspensijas satur 10 mg azatioprīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: nātrija benzoātu (E211). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija iekšķīgai lietošanai
200 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Lietojiet atbilstoši ārsta norādījumiem, izmantojot pievienotās dozēšanas šļirci.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Pirms lietošanas pudeli sakratīt.
Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: rīkoties piesardzīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izmest 12 nedēļas pēc pirmās atvēršanas.
Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neuzglabāt temperatūrā virs 25 °C.
Glabāt pudelīti cieši aizvērtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1557/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Jayempi 10 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai *azathioprine*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Jayempi un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jayempi lietošanas
3. Kā lietot Jayempi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Jayempi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Jayempi un kādam nolūkam tās lieto

Jayempi 10 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai satur aktīvo vielu azatioprīnu. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par imūnsupresantiem.

Šīs zāles samazina imūnās sistēmas (organisma aizsargsistēmas) aktivitāti.

Jayempi lieto, lai:

- novērstu transplantētā orgāna atgrūšanu organismā. Šim nolūkam Jayempi parasti lieto kopā ar citiem imūnsupresantiem;
- ārstētu dažas ilgstošas slimības, kuru dēļ imūnā sistēma darbojas pret Jūsu organismu. Jayempi parasti lieto kombinācijā steroīdiem vai citiem pretiekaisuma līdzekļiem. Šīs slimības ietver:
 - smagu reimatoīdo artrītu vai hronisku poliartrītu (ilgstošu hronisku vairāku locītavu iekaisumu), ko nevar kontrolēt ar citām zālēm;
 - hroniskas iekaisīgas zarnu slimības (zarnu slimības, piemēram, Krona slimību un čūlaino kolītu);
 - hronisku hepatītu (autoimūnu hepatītu), aknu slimību;
 - sistēmisku sarkano vilkēdi (slimību, kuras rezultātā imūnā sistēma uzbrūk dažādiem orgāniem);
 - dermatomiozītu (muskuļu iekaisuma pasliktināšanos kopā ar izsitumiem uz ādas);
 - nodozo poliartrītu (asinsvadu iekaisumus);
 - *pemphigus vulgaris* un bullozo pemfigoīdu (slimību, kad veidojas ādas pūslīši);
 - Behčeta slimību (atkārtotu iekaisums, īpaši acu, kā arī mutes un dzimumorgānu gļotādas iekaisumu);
 - refraktāru autoimūnu hemolītisko anēmiju (asins slimību, kuras gadījumā tiek iznīcinātas sarkanās asins šūnas);
 - hronisku refraktāru idiopātisku trombocitopēnisku purpuru (asiņošanu zem ādas trombocītu bojājumu un to skaita samazināšanās dēļ);
- ārstētu recidivējošu multiplo sklerozi;
- ārstētu ģeneralizētu *myasthenia gravis* (slimību, kas ietekmē nervus un izraisa muskuļu vājumu). Dažos gadījumos ārstēšanas sākumā lieto Jayempi kopā ar steroīdu.

2. Kas Jums jāzina pirms Jayempi lietošanas

Nelietojiet Jayempi šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret azatiopriņu, citām zālēm, ko sauc par merkaptopurīnu, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja barojat bērnu ar krūti;
- ja nesen ir veikta vakcinācija ar dzīvu vakcīnu, piemēram, pret tuberkulozi, vējbakām, masalām, cūciņu, masaliņām vai dzelteno drudzi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jayempi lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir nopietna infekcija;
- ja Jums ir nopietna aknu slimība;
- ja Jums ir kaulu smadzeņu vai aizkuņģa dziedzera slimība;
- ja Jums ir slimība, kas ir zināma kā Leša-Nīhena sindroms (iedzimts enzīma hipoksantīnguanīnosforiboziltransferāzes deficīts);
- ja Jums ir slimība, kuras gadījumā Jūsu organisms izstrādā pārāk maz enzīma, ko sauc par tiopurīnmetiltransferāzi (TPMT) vai NUDT15 (nudiksa 15);
- ja lietojat tādas zāles kā mezalazīnu, olsalazīnu vai sulfasalazīnu (zarnu iekaisuma slimību ārstēšanai);
- ja lietojat zāles, kas ietekmē kaulu smadzeņu darbību (asins šūnu ražošanai), piemēram, penicilamīnu un citotoksiskas zāles.

Ja ārstēšanas laikā pamanāt neizskaidrojamus zilumus vai asiņošanu vai Jums ir infekcijas pazīmes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Infekcijas

Ārstēšana ar Jayempi paaugstina infekciju risku, un infekcijas var kļūt nopietnākas (skatīt arī 4. punktu).

Tā kā vējbakas (ko izraisa *varicella zoster* vīruss VZV), lietojot Jayempi, var būt nopietnas, Jums ir jāizvairās no jebkāda kontakta ar cilvēkiem, kuri slimo ar vējbakām (*varicella*) vai jostas rozi (*herpes zoster*).

Informējiet savu ārstu, ja nonākat saskarē ar kādu, kuram ir vējbakas vai jostas roze.

Ārsts izlems, vai Jums nepieciešama pretvīrusu ārstēšana un vai jāpārtrauc ārstēšana ar Jayempi.

Asins analīzes

Lai kontrolētu asinsainu, pirmajās 8 ārstēšanas nedēļās Jums būs jāveic asins analīzes vismaz vienu reizi nedēļā. Jums var būt nepieciešamas asins analīzes biežāk, ja:

- lietojat lielas Jayempi devas;
- esat gados vecāks cilvēks;
- Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi.

Pēc 8 nedēļām asins šūnu skaits jāpārbauda vienu reizi mēnesī vai vismaz ik pēc 3 mēnešiem.

TPMPT un NUDT15-gēna varianti

Ja Jums ir iedzimti TPMPT un/vai NUDT15 gēnu varianti gēnā (gēni, kas ir iesaistīti azatiopriņa noārdīšanās procesā organismā), Jums ir augstāks infekciju un matu izkrišanas risks un ārsts šajā gadījumā var Jums nozīmēt mazāku devu.

Ārsts var arī lūgt Jums veikt pārbaudi, lai noteiktu, cik labi Jūsu organisms spēs noārdīt šīs zāles. Pēc šīm analīzēm ārsts var mainīt devu.

B3 vitamīna deficīts (pelagra)

Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir caureja, lokāli pigmentēti izsitumi, atmiņas, spriestspējas vai citu domāšanas spēju pasliktināšanās, jo šie simptomi var liecināt par B3 vitamīna deficītu (nikotīnskābes deficītu/pelagru).

Aknu bojājums

Ārstēšana ar Jayempi var ietekmēt aknas, un ārsts regulāri kontrolēs Jūsu aknu darbību. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas aknu bojājuma simptomi (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Jayempi lietošana var paaugstināt risku saslimt ar šādām slimībām:

- nopietnu patoloģiju – tā saucamo makrofāgu aktivācijas sindromu (pārmērīgu ar iekaisuma procesiem saistīto leukocītu aktivizēšanos), ko parasti novēro pacientiem ar noteiktām artrīta formām;
- audzējiem, īpaši, ja saņemat imūnsupresīvu terapiju lielās devās vai ilgstoši;
- vēzi, piemēram, ādas vēzi, ko izraisa saules iedarbība. Tādēļ Jums jāizvairās no nevajadzīgas saules un UV gaismas iedarbības, valkāt aizsargājošu apģērbu un lietot saules aizsargkrēmu (ar minimālo saules aizsardzības faktoru (SPF) 30);
- limfoproliferatīvus traucējumus (kad organisms nekontrolēti ražo baltās šūnas, ko sauc par limfocītiem).
Ar ārstēšanu, kas ietver vairākus imūnsupresantus (tai skaitā tiopurīnus, piemēram, azatioprīnu), slimība var būt letāla;
- limfātiskās sistēmas vīrusu infekcijas (ar Epšteina-Bāras vīrusu saistītus limfoproliferatīvus traucējumus), īpaši, ja vienlaicīgi tiek lietoti vairāki imūnsupresanti.

Citas zāles un Jayempi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas jādara tāpēc, ka Jayempi var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Tāpat citas zāles var ietekmēt Jayempi iedarbību:

- **ribavirīns**, ko lieto vīrusu infekciju ārstēšanai;
- **allopurinols, oksipurinols vai tiopurinols** vai citi ksantīna oksidāzes inhibitori, piemēram, **febuksostats** (galvenokārt lieto podagras ārstēšanai);
- **mesalazīns, olsalazīns un sulfasalazīns** (hroniskas iekaisīgas zarnu slimības, piemēram, Krona slimības, ārstēšanai);
- **antikoagulanti**, piemēram, **varfarīns**;
- **AKE inhibitori** (piemēram, enalaprils, lizinopriļs, perindopriļs un ramipriļs, zāles augsta asinsspiediena vai sirds mazspējas ārstēšanai);
- **trimetopriļs ar sulfametoksazolu** (antibiotika);
- **cimetidīns** (gremošanas trakta čūlu ārstēšanai);
- **indometacīns** (reimatoīdā artrīta ārstēšanai);
- **penicilamīns** (galvenokārt lieto reimatoīdā artrīta ārstēšanai);
- **citotoksiskas zāles** (audzēju ārstēšanai, piemēram, **metotreksāts**);
- **vaksinācija ar dzīvām vakcīnām** ārstēšanas laikā ar Jayempi var būt kaitīga, un no tās ir jāizvairās;
- **atracurium** jeb **suksametonija hlorīds**, ko izmanto kā muskuļu relaksantus ķirurģijā;
- **infliksimabs** (lieto tādu iekaisuma slimību ārstēšanai kā reimatoīdais artrīts, čūlainais kolīts, Krona slimība un psoriāze).

Pirms operācijas pastāstiet ārstam, ka lietojat azatioprīnu, jo anestēzijas laikā lietotie muskuļu relaksanti var mijiedarboties ar azatioprīnu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietēm, kuras lieto Jayempi, vai vīriešu, kuri lieto Jayempi, partnerēm ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc tam nedrīkst iestāties grūtniecība. Gan vīriešiem, gan sievietēm, kuri lieto Jayempi, ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc tam jālieto efektīva kontracepcijas metode. Intrauterīnās ierīces nav piemērota kontracepcijas metode sievietēm, kuras lieto Jayempi (vai sievietēm, kuru partneris lieto Jayempi).

Ja plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat grūtniece, jālieto Jayempi tikai tad, ja ārsts tā ir teicis. **Ja esat grūtniece vai domājat, ka varētu būt iestājusies grūtniecība, nekavējoties par to jāinformē ārsts.**

Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja grūtniecības laikā novērojat intensīvu niezi bez izsitumiem. Jums var būt arī slikta dūša un apetītes zudums kopā ar niezi, kas norāda, ka Jums ir stāvoklis, ko sauc par grūtniecības holestāzi (stāvoklis, kas ietekmē aknas grūtniecības laikā). Šis stāvoklis var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.

Jaundzimušajiem, kuru mātes grūtniecības laikā saņēmušas azatioprīnu, var būt asinsainas izmaiņas. Ieteicams regulāri pārbaudīt asinsainu grūtniecības laikā.

Terapijas laikā ar Jayempi **nebarojiet bērnu ar krūti**. Tas ir tāpēc, ka neliels daudzums zāļu var nokļūt mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja, lietojot šīs zāles, Jūs jūtat savādu iedarbību vai reiboni.

Jayempi satur nātrija benzoātu (E211)

Katrs ml šo zāļu satur 1,5 mg nātrija benzoāta (E211). Nātrija benzoāts var pastiprināt dzelti (dzeltenu ādu un acis) jaundzimušajiem (līdz 4 nedēļu vecumam).

Jayempi satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Jayempi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Deva

Jayempi deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas, ārstējamās slimības, no tā, cik labi tā tiek kontrolēta, un no Jūsu vispārējā veselības stāvokļa. Ārsts noteiks Jums piemēroto devu, un ārstēšanas laikā to var pielāgot. Ārsts Jums pateiks, cik ilgi jāturpina lietot zāles.

Lai novērstu orgānu atgrūšanu pēc transplantācijas, parastā sākuma deva katru dienu ir 5 mg uz kg ķermeņa masas, un pēc dažām nedēļām vai mēnešiem devu samazina līdz 1–4 mg uz kg ķermeņa masas katru dienu.

Deva citām slimībām parasti ir no 1 līdz 3 mg uz kg ķermeņa masas katru dienu.

Nieru/aknu slimība

Devu var samazināt, ja Jums ir nieru vai aknu slimība.

Lietošana bērniem

Deva bērniem un pusaudžiem ir tāda pati kā pieaugušajiem.

Azatioprina drošums un efektivitāte bērniem vēl nav noteikti hroniska locītavu iekaisuma (juvenīla idiopātiskā artrīta) un multiplās sklerozes ārstēšanai. Tādēļ bērniem nav ieteicams lietot Jayempi šo slimību ārstēšanai.

Lietošana gados vecākiem pacientiem

Var būt nepieciešama samazināta deva.

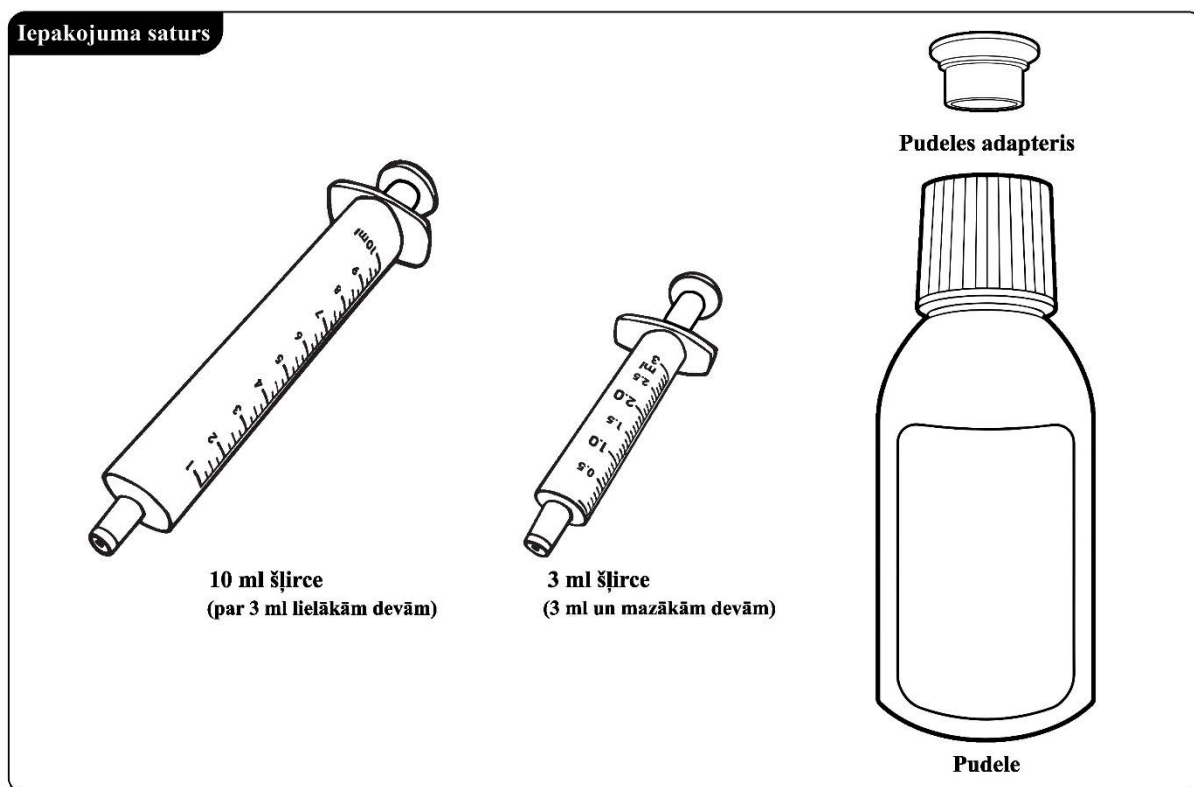
Jayempi kopā ar uzturu un dzērienu

Jayempi jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēšanas vai piena lietošanas. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Pēc katras Jayempi devas jāuzdzer neliels ūdens. Tas palīdz nodrošināt, ka visa zāļu deva nonāk gremošanas sistēmā.

Rīkošanās

Jūsu iepakojumā ir 200 ml zāļu pudele, vāciņš, pudeles adapteris un divas dozēšanas šļirces (3 ml šļirce un 10 ml šļirce). Zāļu lietošanai vienmēr izmantojiet komplektā iekļautās šļirces.



- **Mazākā** 3 ml perorālās šļirce ir marķēta no 0,5 ml līdz 3 ml ar mazākajām iedaļām 0,1 ml. To lieto līdz 30 mg devu mērīšanai pa 1 mg (0,1 ml).
Piemēram:
 - ja noteiktā deva ir 14 mg, izmantojiet 3 ml šļirci un ievielci 1,4 ml tilpumu;
 - ja noteiktā deva ir 26 mg, izmantojiet 3 ml šļirci un ievielci 2,6 ml tilpumu.
- **Lielākā** 10 ml perorālā šļirce ir marķēta no 1 ml līdz 10 ml ar mazākajām iedaļām 0,25 ml. To lieto devu, kas ir lielākas par 30 mg, mērīšanai pa 2,5 mg (0,25 ml).
Piemēram:
 - ja noteiktā deva ir 32 mg, izmantojiet 10 ml šļirci un ievielci 3,25 ml tilpumu;

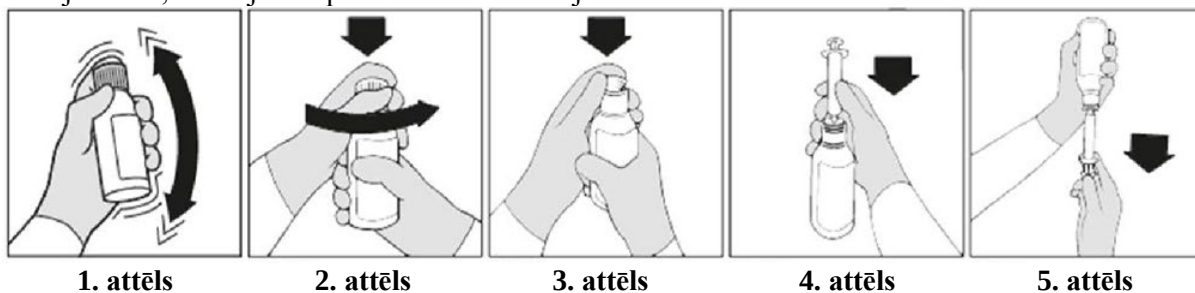
- ja noteiktā deva ir 54 mg, izmantojiet 10 ml šļirci un ievelciet 5,5 ml tilpumu;
- ja noteiktā deva ir 140 mg, divreiz izmantojiet 10 ml šļirci, lai vispirms ievilktu 10,0 ml devu, pēc tam 4,0 ml devu (kopā 14 ml).

Zāļu dozēšanai ir svarīgi izmantot pareizo dozēšanas šļirci. Ārsts vai farmaceits pateiks, kuru šļirci lietot atkarībā no Jums parakstītās devas.

Ja lietojat vai dodat zāles bērnam vai kādam citam, pirms un pēc tam nomazgājiet rokas. Nekavējoties saslaukiet izlijušās zāles. Lai samazinātu saskares ar zālēm risku, rīkojoties ar Jayempi, lietojiet vienreizējās lietošanas cimdus.

Ja Jayempi nonāk saskarē ar ādu, acīm vai degunu, nekavējoties un rūpīgi nomazgājiet attiecīgo vietu ar ziepēm un ūdeni.

Lietojot zāles, ievērojiet turpmāk minētos norādījumus.



1. Pirms rīkošanās ar Jayempi uzvelciet vienreizējās lietošanas cimdus.
2. Sakratiet pudeli, lai zāles labi samaisītu (**1. attēls**).
3. Noņemiet pudeles vāciņu (**2. attēls**) un stingri iespiediet adapteri pudeles augšējā daļā, atstājot to tur turpmākajām devām (**3. attēls**).
4. Iestumiet dozēšanas šļirci galu adaptera atverē (**4. attēls**). Ārsts vai farmaceits Jums pateiks, kura šļirce ir jālieto.
5. Apgrīziet pudeli otrādi (**5. attēls**).
6. Pavelciet šļirci virzuli, lai ievilktu zāles no pudeles šļircē. Velciet virzuli līdz tai vietai uz skalas, kas atbilst parakstītajai devai (**5. attēls**). Ja neesat pārliecināts(-a), cik daudz zāļu jāievieļ šļircē, vienmēr vaicāji savam ārstam vai medmāsai.
7. Apvēršiet pudeli un uzmanīgi izvelciet šļirci no adaptera, turot to pie cilindra, nevis virzuļa.
8. Uzmanīgi ievietojiet šļirci savā mutē aiz vaiga.
9. Lēni un uzmanīgi spiediet virzuli uz leju, lai uzmanīgi iešļāktu zāles vaiga iekšpusē un tās norītu. NESPIEDIET virzuli pārāk stipri un neiešļāciet zāles mutes dobuma aizmugurē vai rīklē, jo tādējādi varat aizrīties.
10. Izņemiet šļirci no mutes.
11. Norijiet iekšķīgi lietojamās suspensijas devu un uzdzeriet nedaudz ūdens, pārliecinoties, ka zāles nepaliek mutē.
12. Uzlieciet pudelei vāciņu, ievietojiet adapteri tam paredzētajā vietā. Vāciņam jābūt cieši aizvērtam.
13. Nomazgājiet šļirci ar aukstu vai siltu ūdensvada ūdeni un rūpīgi noskalojiet. Turiet šļirci zem ūdens un vairākas reizes virziet virzuli uz augšu un uz leju, lai pārliecinātos, ka šļirci iekšpuse ir tīra. Ļaujiet šļircei pilnībā nožūt, pirms to atkal lietojat nākamajai devai. Glabājiet šļirci tīrā vietā kopā ar zālēm.

Izpildiet iepriekšminētās darbības katrai devai, kā norādījis ārsts vai farmaceits.

Ja esat lietojis Jayempi vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Jayempi vairāk nekā noteikts, informējiet savu ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Visticamākā pārdozēšanas ietekme ir kaulu smadzeņu nomākums, kas maksimālo līmeni sasniedz 9–14 dienas pēc devas lietošanas.

Kaulu smadzeņu nomākums samazina asins šūnu skaitu un smagos gadījumos izraisa bīstamas infekcijas un citas nopietnas sekas. Daži kaulu smadzeņu nomākuma simptomi ir noguruma sajūta, čūlas mutē un rīklē, drudzis un infekcija, kā arī neizskaidrojami zilumi un asiņošana.

Ja esat aizmirsis lietot Jayempi

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet nākamo devu kā parasti.

Ja esat aizmirsis vairāk nekā vienu devu, konsultējieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Jayempi

Ārstēšanai ar Jayempi vienmēr jābūt stingrā medicīniskā uzraudzībā. Konsultējieties ar savu ārstu, ja vēlaties pārtraukt vai izbeigt ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas jebkura no šādām nopietnām blakusparādībām, pārtrauciet lietot Jayempi un konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu:

- alerģiska reakcija, kuras pazīmes var būt: vispārējs nogurums, reibonis, nelabums (slikta dūša), vemšana vai caureja, augsta temperatūra (drudzis), drebuļi, ādas apsārtums, mezgliņi vai izsitumi uz ādas, sāpes muskuļos vai locītavās, urīna krāsas izmaiņas (nieru darbības traucējumi), sāpes krūtīs, elpas trūkums vai pietūkušas kājas (sirds darbības traucējumi), apjukums, reibuma vai vājuma sajūta (ko izraisa zems asinsspiediens);
- asins un kaulu smadzeņu darbības traucējumi; pazīmes ir vājums, nogurums, bālums, viegla zilumu veidošanās, neparasta asiņošana vai infekcijas (tās var būt ļoti biežas blakusparādības, kas var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem);
- atgriezeniska smadzeņu tūska ar tādiem simptomiem kā stipras galvassāpes, redzes izmaiņas, krampji, apjukums un apziņas traucējumi, ar vai bez paaugstināta asinsspiediena (atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES)).

Ja Jums rodas jebkura no šādām nopietnām blakusparādībām, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu:

- drudzis vai pamanāt infekcijas pazīmes, piemēram, galvassāpes un sāpes ķermenī, klepus vai apgrūtināta elpošana (līdzīgi kā krūškurvja infekcija);
- Jūs nonākat saskarē ar kādu, kurš slimo ar vējbakām vai jostas rozi;
- Jūs pamanāt kādu no šīm pazīmēm: melnas (darvas krāsas) fēces, asinis fēces, sāpes vēderā vai ādas un acs baltumu dzelte;
- Jums viegli rodas zilumi vai pamanāt neparastu asiņošanu;
- Jūs jūtat ārkārtīgu nogurumu;
- Jūs pamanāt sacietējumus jebkurā ķermeņa vietā;
- Jūs pamanāt jebkādas ādas izmaiņas, piemēram, tulznas vai ādas lobīšanos;
- Jūsu veselība pēkšņi pasliktinās.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- zems leukocītu līmenis asins analīzēs (leikopēnija), kas var izraisīt infekciju;
- infekcijas transplantāta saņēmējiem, kuri lieto Jayempi kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zems trombocītu līmenis asinīs (trombocitopēnija), kas var izraisīt zilumu veidošanos vai viegli izraisīt asiņošanu;
- slikta dūša, reizēm kopā ar vemšanu.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- zems sarkano asins šūnu līmenis (anēmija), kas var izraisīt nogurumu, galvassāpes, elpas trūkumu fiziskas slodzes laikā, reiboni un ādas bālumu;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, īpaši transplantāta saņēmējiem un pacientiem ar iekaisīgu zarnu slimību;
- infekcijas pacientiem, kuri nav saņēmuši citus imūnsupresantus kombinācijā ar azatiopriņu;
- paaugstinātas jutības reakcijas. Ļoti retos gadījumos ir bijušas letālas paaugstinātas jutības reakcijas;
- aknu darbības traucējumi, kas var izraisīt bālas krāsas feces, tumšas krāsas urīnu, niezi un ādas un acu dzelti;
- žults sastrēgums;
- aknu darbības rādītāju pasliktināšanās.

Aknu bojājumi un žults sastrēgumi ir atkarīgi no devas, un pēc terapijas pārtraukšanas tie parasti samazinās.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- dažādi vēža veidi, tai skaitā asins, limfas un ādas vēzis (ļaukdabīgi asins sistēmas traucējumi, piemēram, akūtas mieloleikozes un mielodisplāzijas, kas raksturīgas imūnās sistēmas nomākšanai);
- noteiktu balto vai sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (agranulocitoze, aplastiska anēmija, eritroidā hipoplāzija), visu asins šūnu skaita samazināšanos (pancitopēnija), patoloģisku, neparasti lielu nenobriedušu sarkano asins šūnu skaitu (megaloblastiska anēmija) un mazu sarkano asins šūnu skaitu.
Kaut arī asinsainas izmaiņas parasti rodas terapijas sākumā, tās var rasties arī vēlāk terapijas laikā. Tādēļ ilgstošas terapijas laikā ir ieteicams regulāri pārbaudīt asinsainu pat pacientiem, kuru stāvoklis ir stabils;
- smagi aknu bojājumi, kas var būt bīstami dzīvībai, īpaši pacientiem, kurus ārstē ilgstoši (piemēram, aknu bojājums, ne-cirotika portāla hipertensija, portosinusoidāla asinsvadu slimība). Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem: ādas un acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte), viegli veidojas asinsizplūdumi, nepatīkama sajūta vēderā, ēstgribas zudums, nogurums, slikta dūša vai vemšana;
- Dažos gadījumos, pārtraucot ārstēšanu ar Jayempi, simptomi var mazināties;
- matu izkrišana. Daudzos gadījumos stāvoklis var uzlaboties, pat ja turpināt lietot azatiopriņu. Nav skaidrības par saikni starp matu izkrišanu un azatiopriņa lietošanu.

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- anēmija pastiprinātas sarkano asins šūnu sabrukšanas dēļ (hemolītiskā anēmija);

- smagas ādas reakcijas ar pūslīšu veidošanos un ādas atdalīšanos, īpaši uz ekstremitātēm, mutē, acīs un dzimumorgānu rajonā, kas saistītas ar sliktu vispārējo stāvokli un drudzi (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze).
Ir ziņots par dažādām iespējami alergiskas izcelsmes reakcijām. Šādu paaugstinātas jutības reakciju pazīmes var būt slikta pašsajūta, reibonis, miegainība, slikta dūša (nelabums), vemšana, caureja, drudzis, drebuļi, izsitumi uz ādas, asinsvadu iekaisums, muskuļu un locītavu sāpes, asinsspiediena pazemināšanās, nieru un aknu darbības traucējumi un žultsvada bloķēšana (žults ceļu aizsprostojums). Ļoti retos gadījumos ir ziņots par letālām paaugstinātas jutības reakcijām;
- pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Jayempi pneimonija mazinās;
- smagas iekaisīgas resnās zarnas slimības (kolīts, divertikulīts) un zarnu perforācija pacientiem ar transplantātu;
- smaga caureja pacientiem ar iekaisīgu zarnu slimību;
- kuņģa-zarnu trakta traucējumi, kas izraisa caureju, sāpes vēderā, aizcietējumus, sliktu dūšu un vemšanu;
- noteikta veida limfoma (hepatosplēniska T-šūnu limfoma);
- smadzeņu baltās vielas slimība (PML), ko izraisa JC vīruss.

Ja Jums ir slikta dūša un dažkārt vemšana, ārsts var lūgt lietot Jayempi pēc ēšanas, lai mazinātu šos simptomus. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir smaga caureja vai slikta dūša un vemšana.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- B3 vitamīna deficīts (pelagra), kas saistīts ar lokāliem pigmentētiem ādas izsitumiem, caureju un atmiņas, spriestspējas vai citu domāšanas spēju samazināšanos.
- Jums var rasties izsitumi (pacelti sarkani, rozā vai purpursarkani ādas apgabali, kuriem ir sāpīgi pieskarties), īpaši uz rokām, plaukstām, pirkstiem, sejas un kakla; šiem simptomiem var pievienoties arī drudzis (Svīta sindroms, kas zināms arī kā akūta febrila neitrofila dermatoze);
- jutīgums pret saules gaismu, kas var izraisīt ādas krāsas maiņu vai izsitumus;
- siekalu dziedzeru iekaisums (sialoadenīts);
- trīce.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Jayempi

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
- Turēt pudeli cieši aizvērtu, lai novērstu zāļu sabojāšanos un samazinātu nejaušas izlišanas risku.
- Pēc pirmās pudeles atvēršanas reizes izmetiet neizlietoto saturu pēc 12 nedēļām.

Neizmest zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, ko vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Jayempi satur

Aktīvā viela ir azatioprīns. Viens ml suspensijas satur 10 mg azatioprīna.

Pārējās sastāvdaļas ir nātrijs benzoāts (E211), sukraloze (E955), banānu aromatizētājs, citronskābes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze un karmelozes nātrijs sāls, ksantāna sveķi un attīrīts ūdens. Skatīt 2. punktu "Jayempi satur nātrijs benzoātu" un "Jayempi satur nātriju".

Jayempi ārējais izskats un iepakojums

Jayempi ir dzeltena, viskoza suspensija iekšķīgai lietošanai. Tā ir pieejama 200 ml stikla pudelēs ar bērniem neatveramu vāku. Katrā iepakojumā ir viena pudele, pudeles adapteris un divas dozēšanas šļirces (šļirce ar iedaļām līdz 3 ml un šļirce ar iedaļām līdz 10 ml).

Jūsu ārsts vai farmaceits ieteiks, kuru šļirci lietot atkarībā no Jums parakstītās devas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Vācija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Lai izmērītu devu ml saskaņā ar parakstīto devu režīmu, iepakojumā ir iekļautas divas perorālās šļirces; 3 ml un 10 ml. Perorālās šļirces ir graduētas attiecīgi 0,1 ml (1 mg) un 0,25 ml (2,5 mg).

Nākamajā tabulā vecuma, ķermeņa masas un devu diapazonam ir sniegta deva (mg) pārrēķins uz tilpumu (ml), izmantojot divas perorālās šļirces.

1. tabula. Devas (mg) pārrēķins uz tilpumu (ml), izmantojot divas perorālās šļirces

Vecums (gadi)	Ķermeņa masa* (kg)	Deva†									
		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 mēnesis	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 mēneši	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 mēneši	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 mēneši	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 mēneši	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 mēneši	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. procentile zēniem iegūta no PVO (0–10 gadi) un Lielbritānijas (11–18 gadi) augšanas diagrammām

†Devas, kas mazākas vai vienādas ar 30 mg, jāievelk, izmantojot 3 ml perorālo šļirci ar 0,1 ml graduējumu. Devas, kas lielākas par 30 mg, jāievelk, izmantojot 10 ml perorālo šļirci ar 0,25 ml graduējumu (aizēnotas šūnas).

Veselības aprūpes speciālistam jānorāda pacientam vai aprūpētājam, kuru šļirci izmantot, lai nodrošinātu pareiza zāļu daudzuma ievadīšanu.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par azatioprīna periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Sirdsdarbības traucējumi (paaugstinātas jutības reakciju gadījumā)

Ņemot vērā pieejamos literatūras datus par sirdsdarbības traucējumiem (paaugstinātas jutības reakciju gadījumā), tai skaitā septiņos gadījumos konstatēto ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un/vai atkārtotu atsākšanu, un ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarības iespējamība starp azatioprīnu un sirdsdarbības traucējumiem (paaugstinātas jutības reakciju gadījumā) ir vismaz pamatota. *PRAC* secina, ka attiecīgi jāgroza azatioprīnu saturošu zāļu produkta informācija.

Grūtniecības holestāze

Ņemot vērā pieejamos literatūras un spontāno ziņojumu datus par grūtniecības holestāzi, tai skaitā astoņos gadījumos konstatēto ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarības iespējamība starp azatioprīnu un grūtniecības holestāzi ir vismaz pamatota. *PRAC* secina, ka attiecīgi jāgroza azatioprīnu saturošu zāļu informācija.

Pelagra/nikotīnskābes deficīts

Ņemot vērā pieejamos literatūras datus par pelagru, tai skaitā 8 literatūrā minētajos gadījumos konstatēto ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarības iespējamība starp azatioprīnu un pelagru ir vismaz pamatota. *PRAC* secina, ka attiecīgi jāgroza azatioprīnu saturošu zāļu informācija.

Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (PRES)

Ņemot vērā pieejamos literatūras un spontāno ziņojumu datus par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu, tai skaitā dažos gadījumos konstatēto ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarības iespējamība starp azatioprīnu un mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu ir vismaz pamatota. *PRAC* secina, ka attiecīgi jāgroza azatioprīnu saturošu zāļu informācija.

Sialoadenīts

Ņemot vērā pieejamos literatūras datus par sialoadenītu, tai skaitā 5 gadījumos konstatēto ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un atkārtotu atsākšanu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarības iespējamība starp azatioprīnu un sialoadenītu ir vismaz pamatota. *PRAC* secina, ka attiecīgi jāgroza azatioprīnu saturošu zāļu informācija.

Trīce

Ņemot vērā pieejamos literatūras un spontāno ziņojumu datus par trīci no, tai skaitā dažos gadījumos konstatēto ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un/vai atkārtotu atsākšanu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarības iespējamība starp azatioprīnu un trīci ir vismaz pamatota. *PRAC* secina, ka attiecīgi jāgroza azatioprīnu saturošu zāļu informācija.

Azatioprīna un allopurinola mijiedarbība

Ņemot vērā pieejamos spontāno ziņojumu datus par azatioprīna un allopurinola mijiedarbību no, *PRAC* uzskata, ka ir pamatoti ieviest esošā teksta grozījumus. *PRAC* secina, ka attiecīgi jāgroza azatioprīnu saturošu zāļu informācija.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par azatioprīnu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo vielu azatioprīns, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.