

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Jayempi 10 mg/ml oralna suspenzija

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml suspenzije sadrži 10 mg azatioprina.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Suspenzija sadrži 1,5 mg natrijeva benzoata (E211) u jednom ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija

Žuta viskozna suspenzija

## 4. KLINIČKI PODATCI

### 4.1 Terapijske indikacije

Jayempi je indiciran u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima za profilaksu odbacivanja alogenog presatka u bolesnika kojima su presađeni bubreg, jetra, srce, pluća ili gušterača. Azatioprin je indiciran u imunosupresivnim režimima kao dodatak imunosupresivima koji čine osnovnu terapiju (osnovna imunosupresija).

Jayempi se koristi kao imunosupresivni antimetabolit samostalno ili, češće, u kombinaciji s drugim lijekovima (uglavnom kortikosteroidima) i/ili postupcima koji utječu na imunosni odgovor.

Jayempi je indiciran u bolesnika koji ne podnose terapiju glukokortikosteroidima ili u kojih terapijski odgovor nije odgovarajući unatoč liječenju visokim dozama glukokortikosteroida, za liječenje sljedećih bolesti:

- teški aktivni reumatoidni artritis (kronični poliartritis) koji se ne može kontrolirati manje toksičnim lijekovima (antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti – engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD)
- autoimuni hepatitis
- sistemski eritemski lupus
- dermatomiozitis
- nodozni poliarteritis
- obični pemfigus i bulozni pemfigoid
- Behçetova bolest
- refraktorna autoimuna hemolitička anemija, koju uzrokuju topla IgG protutijela
- kronična refraktorna idiopatska trombocitopenična purpura.

Jayempi se koristi za liječenje umjereno teških do teških oblika kronične upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD) (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) u bolesnika kojima je potrebna terapija glukokortikosteroidima, ali ne podnose glukokortikosteroide, ili u kojih se bolest ne može liječiti drugim uobičajenim sredstvima prvog izbora.

Također je indiciran u odraslih bolesnika s recidivom multiple skleroze, ako je indicirana imunomodulatorna terapija, terapija interferonom beta nije moguća, ili je postignut stabilan tijek prethodnim liječenjem azatioprinom.

Jayempi je indiciran za liječenje generalizirane miastenije gravis. Ovisno o težini bolesti, Jayempi je potrebno davati u kombinaciji s glukokortikosteroidima zbog sporog nastupa djelovanja na početku liječenja, a dozu glukokortikosteroida potrebno je postupno smanjivati nakon nekoliko mjeseci liječenja.

## 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom Jayempi mora započeti liječnik s iskustvom u primjeni i praćenju imunosupresivnih lijekova.

### Doziranje

#### *Transplantacija*

Ovisno o odabranom imunosupresivnom režimu, prvog dana terapije može se dati doza do 5 mg/kg tjelesne težine na dan.

Doza održavanja može se kretati u rasponu od 1 - 4 mg/kg tjelesne težine na dan i mora se prilagoditi u skladu s kliničkim potrebama i hematološkom podnošljivošću.

Zbog rizika od odbacivanja presatka, terapiju azatioprinom treba održavati bez vremenskog ograničenja, čak i ako su potrebne samo niske doze.

#### *Multipla skleroza (samo odrasle osobe)*

Uobičajena doza za liječenje recidivirajućih oblika multiple skleroze iznosi između 2 i 3 mg/kg tjelesne težine na dan.

Do pojave vidljivog učinka može biti potrebno liječenje duže od 1 godine, a najmanje 2 godine dok bolest stvarno ne bude pod kontrolom.

#### *Miastenija gravis*

Preporučena doza za liječenje miastenije gravis jest od 2 mg/kg do 3 mg/kg tjelesne težine na dan.

Do uspjeha u liječenju obično dolazi najranije od 2 do 6 mjeseci nakon početka liječenja. Ovisno o težini bolesti, na početku liječenja Jayempi je potrebno davati u kombinaciji s glukokortikosteroidima zbog sporog nastupa učinka. Doza glukokortikosteroida može se postupno smanjivati tijekom nekoliko mjeseci.

Liječenje lijekom Jayempi treba nastaviti najmanje 2 do 3 godine.

#### *Kronični aktivni autoimuni hepatitis*

Početna doza obično je između 1,0 i 1,5 mg/kg tjelesne težine na dan, a doza održavanja iznosi do 2 mg/kg tjelesne težine na dan.

#### *Doza za druga stanja*

Općenito, početna doza iznosi od 1 do 3 mg/kg tjelesne težine na dan i treba je prilagođavati prema kliničkom odgovoru (koji možda neće biti vidljiv tjednima ili mjesecima) i hematološkoj podnošljivosti.

Kada odgovor na terapiju postane očigledan, potrebno je razmotriti smanjenje doze održavanja na najnižu razinu koja omogućava održavanje tog odgovora. Ako u roku od 3 do 6 mjeseci ne dođe do poboljšanja stanja bolesnika, potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka.

Potrebna doza održavanja može biti u rasponu od manje od 1 mg/kg tjelesne težine na dan do 3 mg/kg tjelesne težine na dan, ovisno o kliničkom stanju koje se liječi i odgovoru pojedinog bolesnika, uključujući hematološku podnošljivost.

Međutim, u bolesnika s upalnom bolešću crijeva potrebno je razmotriti trajanje liječenja od najmanje 12 mjeseci, pri čemu se odgovor na liječenje može klinički prepoznati tek nakon tri do četiri mjeseca.

### *Interakcije s inhibitorima ksantin oksidaze*

Uz istodobnu primjenu inhibitora ksantin oksidaze, kao što su alopurinol, oksipurinol i tiopurinol, dozu azatioprina potrebno je smanjiti na četvrtinu normalne doze, jer alopurinol, oksipurinol i tiopurinol smanjuju metabolizam azatioprina (vidjeti dio 4.5.).

U tablici u nastavku prikazana je pretvorba doze (mg) u volumen (ml) s pomoću dviju oralnih štrcaljki, za raspon dobi, tjelesne težine i doza.

**Tablica 1.: Pretvorba doze (mg) u volumen (ml) s pomoću dviju oralnih štrcaljki**

Dob (u godinama)	Tjelesna težina* (kg)	Doza†									
		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 mjesec	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 mjeseca	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 mjeseca	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 mjeseca	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 mjeseci	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 mjeseci	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. percentil za dječake preuzet iz dijagrama rasta SZO-a (0 – 10 godina) i Ujedinjene Kraljevine (11 – 18 godina)

†Doze manje od ili jednake 30 mg pripremaju se s pomoću oralne štrcaljke od 3 ml s graduacijama od 0,1 ml (1 mg). Doze veće od 30 mg pripremaju se s pomoću oralne štrcaljke od 10 ml s graduacijama od 0,25 ml (2,5 mg) (osjenčane ćelije).

### Posebne populacije

#### *Pedijatrijska populacija*

#### Transplantacija

Doziranje u pedijatrijskoj populaciji jednako je kao i u odraslih osoba.

#### Miastenija gravis

Doziranje u pedijatrijskoj populaciji jednako je kao i u odraslih osoba.

#### Kronični aktivni autoimuni hepatitis

Doziranje u pedijatrijskoj populaciji jednako je kao i u odraslih osoba.

#### Doza u drugim stanjima

Doziranje u pedijatrijskoj populaciji jednako je kao i u odraslih osoba.

### Juvenilni idiopatski artritis

Sigurnost i djelotvornost lijeka Jayempi u djece (u dobi od 0 do 16 godina) još nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

### Multipla skleroza

Ne postoji relevantna primjena lijeka Jayempi u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju multiple skleroze.

### *Djeca s prekomjernom tjelesnom težinom*

U djece za koju se smatra da imaju prekomjernu tjelesnu težinu mogu biti potrebne doze na gornjoj granici raspona doze. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje odgovora na liječenje (vidjeti dio 5.2.).

### *Starije osobe*

Preporučuje se praćenje funkcije bubrega i jetre te smanjenje doze u slučaju oštećenja funkcije (vidjeti dio 4.2.). Primijenjena doza treba biti na donjoj granici normalnog raspona. O kontrolama krvne slike vidjeti u dijelu 4.4.

### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega dozu je potrebno smanjiti na donju granicu normalnog raspona (vidjeti dio 4.4.).

### *Bolesnici s nedostatkom TPMT-a*

Bolesnici s naslijeđenom niskom ili nepostojećom aktivnošću enzima tiopurin S-metiltransferaze (TPMT) pod povećanim su rizikom od teške toksičnosti azatioprina u uobičajenim dozama, i u njih je većinom potrebno znatno smanjiti dozu. Optimalna početna doza za bolesnike koji su homozigoti za nedostatak enzima nije utvrđena (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Većina bolesnika koji su heterozigoti za nedostatak TPMT-a mogu podnositi preporučene doze azatioprina, no u nekih će možda biti potrebno smanjenje doze. Dostupni su genotipski i fenotipski testovi TPMT-a (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

### *Bolesnici s varijantom NUDT15*

Bolesnici s naslijeđenim mutiranim genom NUDT15 pod povećanim su rizikom od teške toksičnosti azatioprina (vidjeti dio 4.4.). Tim je bolesnicima obično potrebno smanjiti dozu, osobito onima koji su homozigoti za varijantu NUDT15. Prije početka liječenja azatioprinom može se razmotriti genotipizacija varijanti NUDT15. U svakom slučaju, potrebno je pomno pratiti krvnu sliku (vidjeti dio 4.4.).

### Način primjene

Jayempi je namijenjen za peroralnu primjenu i zahtijeva redisperziju protresanjem prije doziranja.

Kako bi se doza u mililitrima izmjerila u skladu s propisanim doziranjem, pakiranje sadrži dvije oralne štrcaljke; od 3 ml i 10 ml. Oralne štrcaljke graduirane su po 0,1 ml (1 mg) odnosno 0,25 ml (2,5 mg).

Zdravstveni radnik mora objasniti bolesniku ili njegovatelju koju štrcaljku treba upotrijebiti kako bi se osiguralo da će biti primijenjen pravilan volumen.

U odraslih osoba koje nemaju poteškoća s gutanjem, krute oralne formulacije mogu biti primjerenije i praktičnije.

Jayempi treba primijeniti barem 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka ili mlijeka.

Kako bi se osiguralo da će doze koje dođu u želudac biti točne i uvijek jednake, nakon svake doze potrebno je popiti vodu.

### 4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar azatioprin, 6-merkaptopurin (metabolit azatioprina) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- bilo koje živo cjepivo, posebice BCG, cjepivo protiv velikih boginja, žute groznice (vidjeti dio 4.5.)
- dojenje (vidjeti dio 4.6.).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Praćenje

Kod već postojećih, teških infekcija, kod teških poremećaja funkcije jetre i koštane srži te uz prisutan pankreatitis terapiju lijekom Jayempi smije se započeti samo nakon pažljive analize omjera koristi i rizika i u skladu s mjerama opreza navedenim u nastavku.

Posebnu pozornost treba obratiti na praćenje krvne slike. Ako je nužno, dozu održavanja treba smanjiti što je više moguće, pod uvjetom da postoji klinički odgovor.

Azatioprin se smije propisati samo ako se u bolesnika tijekom trajanja liječenja na odgovarajući način mogu pratiti hematološki učinci i učinci na jetru.

Tijekom prvih 8 tjedana liječenja analizu kompletne krvne slike, uključujući razine trombocita, mora se provoditi barem jednom tjedno. Nužno ju je kontrolirati češće:

- ako se primjenjuju visoke doze
- u starijih bolesnika
- ako je oštećena funkcija bubrega. Ako se pojavi hematološka toksičnost, doza se mora smanjiti (vidjeti također dijelove 4.2. i 5.2.)
- ako je oštećena funkcija jetre. U tom je slučaju potrebno redovito pratiti funkciju jetre, a ako se razvije hepatotoksičnost ili hematološka toksičnost, doza se mora smanjiti (vidjeti također dijelove 4.2. i 5.2.).

Osobito je potrebno pažljivo pratiti bolesnike s oštećenjem funkcije jetre kada uzimaju azatioprin, jer su prijavljena po život opasna oštećenja jetre (vidjeti dio 4.8.). To je posebice važno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, pa se tada azatioprin smije primjenjivati samo nakon pažljive analize omjera koristi i rizika.

Azatioprin je hepatotoksičan, stoga je tijekom liječenja potrebno provoditi redovite pretrage funkcije jetre. Preporučuje se češće provođenje testova u bolesnika s bolešću jetre i u onih koji su možda na terapiji s mogućom hepatotoksičnom nuspojavom. Bolesnike je potrebno upozoriti da odmah prestanu uzimati azatioprin ako se pojavi žutica.

Učestalost provjera krvne slike može se smanjiti nakon 8 tjedana i ponavljati mjesečno ili barem u intervalima koji nisu duži od 3 mjeseca (najviše tromjesečno).

Pri prvom znaku neuobičajene promjene krvne slike liječenje je potrebno odmah prekinuti jer se broj leukocita i trombocita može nastaviti smanjivati nakon završetka liječenja.

Bolesnicima koji primaju azatioprin mora se savjetovati da odmah obavijeste liječnika o svakom znaku infekcije, neočekivanoj pojavi modrica ili krvarenja, ili drugim znakovima mijelosupresije. Mijelosupresija je reverzibilna ako se azatioprin odmah prestane uzimati.

#### Tiopurin metiltransferaza (TPMT)

Otprilike 10 % bolesnika ima smanjenu aktivnost enzima tiopurin metiltransferaze (TPMT) kao rezultat genskog polimorfizma. Razgradnja azatioprina posebice je poremećena u bolesnika koji su homozigoti, stoga postoji veći rizik od mijelotoksičnih učinaka.

Taj se učinak može pojačati istodobnom primjenom lijekova koji inhibiraju enzim TPMT, npr. olsalazin, mesalazin i sulfalazin (vidjeti dio 4.5.). Također je zabilježena moguća veza između smanjene aktivnosti TPMT-a i sekundarne leukemije te mijelodisplazije u pojedinim bolesnika koji primaju 6-merkaptopurin (aktivni metabolit azatioprina) u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima (vidjeti dio 4.8.).

Prije liječenja preporučuje se testiranje na nedostatak TPMT-a, posebice za liječenje azatioprinom u visokim dozama te pri ubrzanom pogoršanju krvne slike.

### Bolesnici s varijantom NUDT15

Bolesnici s naslijeđenim mutiranim genom NUDT15 pod povećanim su rizikom od teške toksičnosti azatioprina, kao što su rana leukopenija i alopecija, uz uobičajene doze terapije tiopurinom. Njima je većinom potrebno smanjiti dozu, osobito onima koji su homozigoti za varijantu NUDT15 (vidjeti dio 4.2.). Učestalost NUDT15 c.415C>T ima etničku varijabilnost od otprilike 10 % u istočnih Azijata, 4 % u Latinoamerikanaca, 0,2 % u Europljana i 0 % u Afrikanaca. U svakom slučaju, potrebno je pomno praćenje krvne slike.

### Lesch-Nyhanov sindrom

Ograničeni podatci ukazuju na to da azatioprin nije učinkovit u bolesnika s nasljednim nedostatkom hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaze (Lesch-Nyhanov sindrom). Stoga se azatioprin ne smije primjenjivati u tih bolesnika.

### Infekcija virusom *varicella zoster*

Infekcija virusom *varicella zoster* (VZV; vodene kozice i herpes zoster) može postati teška tijekom primjene imunosupresivnih lijekova (vidjeti dio 4.8.).

Prije početka primjene imunosupresivnih lijekova, osoba koja propisuje lijek mora provjeriti ima li bolesnik VZV u anamnezi. Serološko testiranje može pomoći u utvrđivanju prethodne izloženosti. Bolesnici koji nisu bili prethodno izloženi VZV-u moraju izbjegavati kontakt s oboljelima od vodenih kozica ili herpes zoster. Ako je bolesnik izložen VZV-u, potrebne su posebne mjere opreza kako bi se spriječilo da bolesnici razviju vodene kozice ili herpes zoster i može se razmotriti pasivna imunizacija imunoglobulinom *varicella zoster* (VZIG).

Ako je bolesnik zaražen VZV-om, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere, što može obuhvaćati terapiju antivirusnim lijekovima, prekid liječenja azatioprinom i potpunu skrb.

### Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija, oportunistička infekcija uzrokovana JC virusom, zabilježena je u bolesnika koji su primali azatioprin s drugim imunosupresivnim lijekovima (vidjeti dio 4.8.). Terapiju imunosupresivnim lijekovima potrebno je prekinuti pri prvim znakovima ili simptomima koji upućuju na PML te je potrebno provesti odgovarajuću procjenu radi postavljanja dijagnoze.

### Mutagenost

Kromosomske abnormalnosti dokazane su u muških i ženskih bolesnika liječenih azatioprinom. Teško je procijeniti ulogu azatioprina u razvoju tih abnormalnosti.

Kromosomske abnormalnosti, koje s vremenom nestaju, dokazane su u limfocitima potomaka bolesnika liječenih azatioprinom. Osim u iznimno rijetkim slučajevima, nisu primijećeni nikakvi jasni fizički znakovi abnormalnosti u potomaka bolesnika liječenih azatioprinom.

Pokazalo se da azatioprin i dugovalna ultraljubičasta (UV) svjetlost imaju sinergijski klastogeni učinak u bolesnika koji se liječe azatioprinom zbog niza različitih poremećaja.

## Kancerogenost

Bolesnici koji se liječe imunosupresivnim lijekovima, uključujući azatioprin, pod povećanim su rizikom od razvoja limfoproliferativnih poremećaja i drugih malignih oboljenja, posebice raka kože (melanomskog i nemelanomskog), sarkoma (Kaposijeva i ne-Kaposijeva) i raka vrata maternice *in situ* (vidjeti dio 4.8.). Smatra se da je povećani rizik povezan sa stupnjem i trajanjem imunosupresije. Zabilježeno je da prekidom imunosupresije može doći do djelomične regresije limfoproliferativnog poremećaja.

Stoga je pri režimu liječenja koji sadrži više imunosupresivnih lijekova (uključujući tiopurine) potreban oprez, jer bi to moglo dovesti do pojave limfoproliferativnih poremećaja među kojima su zabilježeni i neki sa smrtnim ishodom. Kombinacija nekoliko istodobno primjenjivanih imunosupresivnih lijekova povećava rizik od limfoproliferativnih poremećaja povezanih s Epstein-Barrovim virusom (EBV).

Zabilježeni su slučajevi hepatospleničnog limfoma T-stanica u bolesnika s upalnom bolešću crijeva koji azatioprin uzimaju istodobno s anti-TNF lijekovima.

Bolesnici koji primaju nekoliko imunosupresivnih lijekova mogu biti pod rizikom od prekomjerne imunosupresije. Stoga je takvu terapiju potrebno održavati na najnižoj učinkovitoj razini doze.

Jednako kao i u bolesnika s visokim rizikom od razvoja raka kože, potrebno je ograničiti izlaganje sunčevoj i UV svjetlosti i nužno je da bolesnici nose zaštitnu odjeću i upotrebljavaju kremu za zaštitu od sunca visokog zaštitnog faktora radi smanjenja rizika od raka kože i fotoosjetljivosti na najmanju moguću mjeru (vidjeti također dio 4.8.).

## Sindrom aktivacije makrofaga

Sindrom aktivacije makrofaga poznati je po život opasan poremećaj koji se može razviti u bolesnika s autoimunim bolestima, posebice s upalnom bolešću crijeva, a primjena azatioprina potencijalno povećava podložnost za razvoj te bolesti. Ako se pojavi sindrom aktivacije makrofaga ili se na njega posumnja, potrebno je što prije provesti procjenu i započeti liječenje te prekinuti terapiju azatioprinom. Liječnici trebaju obratiti pozornost na simptome infekcije, kao što su one izazvane EBV-om i citomegalovirusom (CMV), jer su one poznati pokretači sindroma aktivacije makrofaga.

## Teratogenost/kontracepcija

U nekliničkim ispitivanjima azatioprin je bio mutagen i teratogen (vidjeti dio 5.3.). Budući da postoje proturječna izvješća o teratogenom potencijalu azatioprina u ljudi, tijekom liječenja azatioprinom i još najmanje šest mjeseci nakon završetka liječenja azatioprinom i muški i ženski bolesnici reproduktivne dobi moraju upotrebljavati kontracepciju. To se odnosi i na bolesnike sa smanjenom plodnošću zbog kronične uremije, jer se plodnost uglavnom normalizira nakon transplantacije. Zabilježeno je da azatioprin ometa učinkovitost intrauterinih kontracepcijskih uložaka (spirala ili „bakrena spirala” oblika slova T). Stoga se preporučuje primjena drugih ili dodatnih mjera kontracepcije (vidjeti također dio 4.6.).

## Neuromuskularni blokatori

Poseban oprez potreban je kada se azatioprin daje istodobno s neuromuskularnim blokatorima, kao što je atrakurij, rokuronij, cisatrakurij ili suksametonij (poznat i pod nazivom suksinilkolin) (vidjeti dio 4.5.). Anesteziozolozi prije operacije trebaju provjeriti jesu li njihovi bolesnici primili azatioprin.

## Cijepljenje

Cijepljenje živim cjepivima može uzrokovati infekcije u imunokompromitiranih bolesnika. Stoga se preporučuje da se bolesnici ne cijepi nijednim živim cjepivom dok ne prođe najmanje 3 mjeseca od završetka terapije azatioprinom (vidjeti dio 4.5.).



## Ribavirin

Ne preporučuje se istodobna primjena ribavirina i azatioprina. Ribavirin može smanjiti djelotvornost azatioprina i povećati razine njegove toksičnosti (vidjeti dio 4.5.).

## Mijelosupresivni lijekovi

U slučaju istodobne primjene azatioprina i mijelosupresiva, dozu je potrebno smanjiti.

## Pomoćne tvari

### *Natrijev benzoat*

Ovaj lijek sadrži 1,5 mg natrijeva benzoata u 1 mililitru, što odgovara količini od 300 mg/200 ml.

### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Cjepiva

Imunosupresivna aktivnost azatioprina može uzrokovati atipičnu, a možda i štetnu reakciju na živa cjepiva. Stoga se preporučuje da bolesnici ne prime nikakva živa cjepiva dok ne prođe najmanje 3 mjeseca od završetka liječenja azatioprinom (vidjeti dio 4.4.).

Imunosuprimirani bolesnici ne smiju se cijepiti živim cjepivima jer u njih postoji rizik od infekcije uzrokovane živim cjepivom (vidjeti dio 4.4.).

Vjerojatan je smanjeni imunosni odgovor na inaktivirana cjepiva ili cjepiva s toksoidom. To je uočeno kod cjepiva protiv hepatitisa B među bolesnicima koji su liječeni kombinacijom azatioprina i kortikosteroida. Stoga uspješnost cjepiva uvijek treba provjeriti određivanjem titra.

Jedno malo kliničko ispitivanje pokazalo je da standardne terapijske doze azatioprina ne utječu štetno na imunosni odgovor na polivalentno pneumokokno cjepivo (kako je procijenjeno na temelju srednje vrijednosti koncentracije specifičnih antikapsularnih protutijela).

### Učinci istodobno primijenjenih lijekova na azatioprin

#### *Ribavirin*

Ribavirin inhibira enzim inozin monofosfat dehidrogenazu (IMPDH), što dovodi do smanjene proizvodnje aktivnih 6-tiogvanin nukleotida. Zabilježena je teška mijelosupresija nakon istodobne primjene azatioprina i ribavirina te se stoga ne preporučuje njihova istodobna primjena (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

#### *Citostatici/mijelosupresivi*

Ako je moguće, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu citostatskih lijekova ili lijekova koji mogu imati mijelosupresivni učinak, kao što je penicilamin (vidjeti dio 4.4.). Postoje proturječna klinička izvješća o interakcijama azatioprina i trimetoprima/sulfametoksazola, koje su rezultirale ozbiljnim hematološkim abnormalnostima.

Zabilježeni su slučajevi koji ukazuju na to da se hematološke abnormalnosti mogu razviti zbog istodobne primjene azatioprina i ACE inhibitora.

Pretpostavlja se da cimetidin i indometacin mogu imati mijelosupresivne učinke koji se mogu pojačati istodobnom primjenom azatioprina.

### *Alopurinol/oksipurinol/tiopurinol i drugi inhibitori ksantin oksidaze*

Alopurinol, oksipurinol i tiopurinol inhibiraju aktivnost ksantin oksidaze, što uzrokuje smanjenu konverziju biološki aktivne 6-tioinozinske kiseline u biološki neaktivnu 6-tiouričnu kiselinu. Kada se alopurinol, oksipurinol i/ili tiopurinol daju istodobno s 6-merkaptopurinom ili azatioprinom, potrebno je smanjiti dozu 6-merkaptopurina i azatioprina na četvrtinu originalne doze (vidjeti dio 4.2.).

Na temelju nekliničkih podataka, drugi inhibitori ksantin oksidaze, kao što je febuksostat, mogu produljiti aktivnost azatioprina, što može rezultirati povećanom supresijom koštane srži. Budući da nema dovoljno podataka da bi se odredilo odgovarajuće smanjenje doze azatioprina, ne preporučuje se istodobna primjena.

### *Derivati aminosalicilata*

Postoje *in vitro* i *in vivo* dokazi da derivati aminosalicilata (npr. olsalazin, mesalazin i sulfasalazin) inhibiraju enzim TPMT. Stoga je potrebno razmotriti davanje nižih doza azatioprina kada se primjenjuje istodobno s derivatima aminosalicilata (vidjeti također dio 4.4.).

### *Metotreksat*

Peroralna doza metotreksata od 20 mg/m<sup>2</sup> povećala je AUC 6-merkaptopurina za otprilike 31 %, a intravenska doza metotreksata od 2 ili 5 g/m<sup>2</sup> povećala je AUC 6-merkaptopurina za 69 %, odnosno 93 %. Stoga dozu azatioprina treba prilagoditi kad se primjenjuje istodobno s visokom dozom metotreksata, radi održavanja odgovarajućeg broja bijelih krvnih stanica.

### Učinci azatioprina na istodobno primjenjivane lijekove

#### *Antikoagulansi*

Primijećeno je smanjenje antikoagulantnog učinka varfarina nakon istodobne upotrebe azatioprina.

#### *Neuromuskularni blokatori*

Postoje klinički dokazi da azatioprin antagonizira učinak nedepolarizirajućih miorelaksansa. Eksperimentalni podaci potvrđuju da azatioprin poništava neuromuskularnu blokadu koju uzrokuju nedepolarizirajući lijekovi i ukazuju na to da azatioprin potencira neuromuskularnu blokadu koju izazovu depolarizirajući lijekovi (vidjeti dio 4.4.).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

U pokusima na životinjama, zbog primjene azatioprina pojavile su se malformacije. U ispitivanjima na životinjama azatioprin je bio teratogen i embriotoksičan (vidjeti dio 5.3.). Postoje proturječna izvješća o teratogenom potencijalu azatioprina u ljudi. Azatioprin se smije upotrebljavati tijekom trudnoće samo nakon pažljive analize omjera koristi i rizika.

Muški i ženski bolesnici reproduktivne dobi moraju upotrebljavati kontracepciju tijekom uzimanja azatioprina. Muškarci ne smiju začeti dijete tijekom i još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja. To se odnosi i na bolesnike u kojih je plodnost smanjena zbog kronične uremije, jer se plodnost uglavnom normalizira nakon transplantacije.

Zabilježeni su slučajevi koji ukazuju na to da intrauterini ulošci (IUD) (spirala ili „bakrena spirala” oblika slova T) mogu zakazati tijekom liječenja azatioprinom. Stoga je potrebno preporučiti drugu ili dodatnu metodu kontracepcije.

Poznato je da znatne količine azatioprina i njegovih metabolita prolaze kroz posteljicu i amnionsku vrećicu, pa se stoga prenose s majke na fetus.

Zabilježene su promjene krvne slike (leukopenija i/ili trombocitopenija) u neke novorođenčadi čije su majke liječene azatioprinom tijekom trudnoće. Savjetuje se dodatna pažnja pri hematološkom praćenju majke tijekom trudnoće.

Privremeno slabljenje imunskog odgovora primijećeno je u novorođenčadi zbog intrauterine izloženosti kombinaciji azatioprina i prednizona. Zabilježeni su slučajevi zastoja rasta u maternici, prijevremenih porođaja i malih porođajnih težina povezani s primjenom azatioprina, posebice u kombinaciji s kortikosteroidima. Nadalje, dostupni su podatci o spontanim pobačajima nakon izloženosti i majke i oca.

Kromosomske abnormalnosti, koje s vremenom nestaju, dokazane su u limfocitima potomaka bolesnika liječenih azatioprinom. Osim u iznimno rijetkim slučajevima, nisu primijećeni nikakvi jasni fizički znakovi abnormalnosti u potomaka bolesnika liječenih azatioprinom.

### Dojenje

Aktivni metabolit azatioprina, 6-merkaptopurin, pronađen je u kolostrumu i mlijeku žena liječenih azatioprinom. Dojenje je kontraindicirano kod istodobne upotrebe azatioprina (vidjeti dio 4.3.). Ako se liječenje azatioprinom ne može izbjeći, potrebno je prekinuti dojenje.

### Plodnost

Nisu dostupni neklinički ili klinički podatci o mogućem utjecaju azatioprina na plodnost muškaraca i žena (vidjeti dio 4.4.).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lijek Jayempi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najvažnije nuspojave uključuju supresiju koštane srži, najčešće u obliku leukopenije i trombocitopenije; virusne, gljivične i bakterijske infekcije; po život opasno oštećenje jetre; preosjetljivost, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) (uključujući izolirane slučajeve); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojave</b>
Infekcije i infestacije	vrlo često	virusne, gljivične i bakterijske infekcije (u primatelja presatka koji se liječe azatioprinom u kombinaciji s drugim imunosupresivima)
	manje često	virusne, gljivične i bakterijske infekcije (u drugih bolesnika)
	vrlo rijetko	slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) uzrokovane JC virusom zabilježene su nakon uzimanja azatioprina u kombinaciji s

		drugim imunosupresivima (vidjeti dio 4.4.)
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	rijetko	novotvorine, uključujući limfoproliferativne poremećaje, rak kože (zloćudni melanomi i nemelanomi), sarkome (Kaposijeve i ne-Kaposijeve), rak maternice, rak grlića maternice, akutnu mijeloičnu leukemiju i mijelodisplastični sindrom (vidjeti također dio 4.4.)
	vrlo rijetko	hepatosplenični limfom T-stanica (u bolesnika s upalnom bolešću crijeva koji istodobno uzimaju druge anti-TNF lijekove)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	leukopenija
	često	trombocitopenija
	manje često	anemija
	rijetko	agranulocitoza, pancitopenija, aplastična anemija, megaloblastična anemija i zatajenje koštane srži
	vrlo rijetko	hemolitička anemija
Poremećaji imunosnog sustava	manje često	preosjetljivost
	vrlo rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	vrlo rijetko	pneumonitis (reverzibilan)
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina, povraćanje
	manje često	pankreatitis
	vrlo rijetko	kolitis, divertikulitis i crijevna perforacija u primatelja presatka, proljev (teški) u bolesnika s upalnom bolešću crijeva
Poremećaji jetre i žuči	manje često	kolestaza
	rijetko	oštećenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	rijetko	alopecija
	nepoznato	akutna febrilna neutrofilna dermatitoza (Sweetov sindrom), reakcija fotoosjetljivosti
Pretrage	manje često	abnormalni pokazatelji funkcije jetre

### Opis odabranih nuspojava

#### *Infekcije i infestacije*

Bolesnici koji primaju azatioprin, sam ili u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima, posebice kortikosteroidima, pokazali su povećanu podložnost virusnim, gljivičnim i bakterijskim infekcijama, uključujući teške ili atipične infekcije *varicellom*, herpes zosterom i drugim zaraznim patogenima (vidjeti dio 4.4.).

#### *Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*

Rizik od razvoja ne-Hodgkinova limfoma i drugih malignih oboljenja, posebice raka kože (melanomskog i nemelanomskog), sarkoma (Kaposijeva i ne-Kaposijeva) i raka vrata maternice *in situ*, povećan je u bolesnika koji primaju imunosupresivne lijekove, posebice u bolesnika koji su prošli transplantaciju i koji primaju agresivnu terapiju, a takvu terapiju treba održavati na najnižim učinkovitim razinama (vidjeti dio 4.4.). Čini se da je povećani rizik od razvoja ne-Hodgkinovih

limfoma u imunosuprimiranih bolesnika s reumatoidnim artritismom, u usporedbi s općom populacijom, barem djelomično povezan sa samom bolešću.

Zabilježeni su rijetki slučajevi akutne mijeloične leukemije i mijelodisplazije (neki u vezi s kromosomskim abnormalnostima).

#### *Poremećaji krvi i limfnog sustava*

Najčešća nuspojava azatioprina jest uglavnom reverzibilna supresija funkcije koštane srži povezana s dozom, najčešće u obliku leukopenije, ali ponekad i kao trombocitopenija i anemija, a rijetko kao agranulocitoza, pancitopenija i aplastična anemija.

Javljaju se posebice u bolesnika s predispozicijom za mijelosupresiju, kao što su oni s nedostatkom TPMT-a te oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, i u bolesnika koji nisu smanjili dozu azatioprina tijekom istodobne terapije alopurinolom.

Reverzibilna makrocitoza povezana s dozom i povećanje razine hemoglobina u eritrocitima javili su se u terapiji azatioprinom. Također su primijećene megaloblastične promjene koštane srži, ali su teška megaloblastična anemija i eritroidna hipoplazija rijetke.

#### *Poremećaji imunskog sustava*

Nakon primjene azatioprina povremeno je zabilježeno nekoliko različitih kliničkih sindroma, za koje se čini da su idiosinkratske manifestacije preosjetljivosti. Kliničke značajke obuhvaćaju opću malaksalost, omaglicu, mučninu, povraćanje, proljev, vrućicu, tresavicu, egzantem, nodozni eritem, vaskulitis, mialgiju, artralgiu, hipotenziju, disfunkciju bubrega, disfunkciju jetre i kolestazu. U mnogim je slučajevima ponovno uvođenje lijeka potvrdilo vezu s azatioprinom.

Reakcije preosjetljivosti i drugi izraziti osnovni patološki mehanizmi možda su pridonijeli vrlo rijetko zabilježenim smrtnim slučajevima.

Hitni prestanak upotrebe azatioprina i uvođenje cirkulatorne potpore tamo gdje je to potrebno doveli su do oporavka u većini slučajeva. Nakon reakcije preosjetljivosti na azatioprin, potrebno je pažljivo razmotriti potrebu za nastavkom primjene azatioprina za svakog bolesnika pojedinačno.

#### *Poremećaji probavnog sustava*

Poremećaji probavnog sustava javljaju se prvenstveno u obliku mučnine nakon uzimanja oralnog azatioprina.

Mali broj bolesnika osjeća mučninu nakon prvog uzimanja azatioprina. Kako bi se smanjio osjećaj mučnine, dozu treba uzeti nakon obroka.

Pankreatitis je zabilježen u bolesnika koji primaju azatioprin, posebice u bolesnika koji su prošli transplantaciju bubrega i onih kojima je dijagnosticirana upalna bolest crijeva. Teško je pankreatitis pripisati primjeni određenog lijeka, iako je ponovno uvođenje lijeka u nekim slučajevima potvrdilo vezu s azatioprinom.

Ozbiljne komplikacije, uključujući kolitis, divertikulitis i perforaciju crijeva, zabilježene su u bolesnika koji su prošli transplantaciju i primaju imunosupresive. Međutim, uzročno-posljedična veza nije jasno utvrđena, a mogu biti povezane i s visokim dozama kortikosteroida.

Teški proljev, koji se ponovno javlja pri ponovnoj izloženosti, zabilježen je u bolesnika s upalnom bolešću crijeva koji se liječe azatioprinom. Ako dođe do bilo kakvog pogoršanja simptoma u tih bolesnika, potrebno je uzeti u obzir moguću uzročno-posljedičnu vezu s terapijom azatioprinom.

#### *Poremećaji funkcije jetre i žuči*

Pri liječenju azatioprinom povremeno su zabilježene kolestaza i pogoršanje funkcije jetre, koji ovise o dozi, a uglavnom su reverzibilni nakon prekida terapije. To može biti povezano s reakcijom preosjetljivosti.

Rijetko, ali po život opasno oštećenje jetre povezano s kroničnom primjenom azatioprina zabilježeno je prvenstveno u bolesnika koji su prošli transplantaciju. Histološki nalazi obuhvaćaju dilataciju

sinusoida, peliozu jetre, venookluzivnu bolest i nodularnu regenerativnu hiperplaziju. U nekim je slučajevima prekid upotrebe azatioprina doveo do privremenog ili trajnog poboljšanja histologije jetre i simptoma.

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Alopecija je zabilježena kod monoterapije i kombinirane terapije azatioprinom. U mnogim se slučajevima stanje spontano poboljšalo unatoč nastavku terapije. Veza između alopecije i uzimanja azatioprina još uvijek je nejasna.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Najčešći je učinak predoziranja azatioprinom mijelosupresija s poremećajima u krvnoj slici, koji mogu biti najizraženiji nakon 9 do 14 dana. Glavni simptomi mijelosupresije su ulceracije u ustima i grlu, modrice, vrućica nepoznate etiologije i neobjašnjena infekcija.

Nadalje, mogu se javiti spontane epizode krvarenja i veliki umor. Ti će se simptomi vjerojatnije javiti nakon dugotrajnog blagog predoziranja, a ne nakon jednog akutnog predoziranja.

Zabilježen je slučaj bolesnika koji je uzeo jednu dozu azatioprina od 7,5 g. Akutni simptomi obuhvaćali su mučninu, povraćanje i proljev, a uslijedila je umjerena leukopenija i blago oštećenje funkcije jetre. Oporavak je prošao bez posljedica.

### Liječenje

Budući da ne postoji poseban antidot, potrebno je pažljivo nadzirati krvnu sliku, po potrebi započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje i primijeniti odgovarajuće transfuzije krvi.

U slučaju predoziranja aktivne će mjere (kao što je upotreba aktivnog ugljena) vjerojatno biti učinkovite samo ako se provedu u roku od 60 minuta od ingestije.

Azatioprin se može djelomično ukloniti dijalizom. Međutim, nije poznato ima li koristi od dijalize u bolesnika koji su se predozirali azatioprinom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, ostali imunosupresivi,  
ATK oznaka: L04AX01

#### Mehanizam djelovanja

Azatioprin je neaktivni predlijek 6-merkaptopurina (6-MP) koji djeluje kao antagonist purina, ali mu je za imunosupresiju potreban unos u stanicu i unutarstanični anabolizam za pretvorbu u tiogvaninske nukleotide. Tiogvaninski nukleotidi i drugi metaboliti (npr. 6-metilmerkaptopurinski ribonukleotidi) inhibiraju *de novo* sintezu purina i interkonverziju purinskih nukleotida. Tiogvaninski nukleotidi također se ugrađuju u nukleinske kiseline, a to pridonosi imunosupresivnim učincima lijeka.

Drugi potencijalni mehanizmi azatioprina obuhvaćaju:

- Inhibiciju mnogih putova u biosintezi nukleinskih kiselina, čime se sprječava proliferacija i aktivnost stanica koje sudjeluju u imunosnoj reakciji (B-limfociti i T-limfociti).

Zbog tih mehanizama terapijski učinak azatioprina može biti vidljiv tek nakon nekoliko tjedana ili mjeseci liječenja (vidjeti dio 4.2.).

Za razliku od 6-merkaptopurina, aktivnost metabolita azatioprina 1-metil-4-nitro-5-tioimidazola nije jasno utvrđena. Međutim, u usporedbi s 6-merkaptopurinom, čini se da modificira aktivnost azatioprina u nekoliko sustava.

U kontroliranom ispitivanju u bolesnika s miastenijom gravis, pokazalo se da je u smislu neuspjeha liječenja azatioprin (2,5 mg/kg tjelesne težine na dan) u kombinaciji s prednizonom znatno bolji u usporedbi s prednizonom i placebo. Nadalje, nakon 15 mjeseci primijećen je učinak poštedne primjene glukokortikosteroida. Nakon 36 mjeseci, u 63 % osoba u skupini koja je primala azatioprin više nije bila potrebna primjena glukokortikosteroida, u usporedbi sa samo 20 % u skupini koja je primala placebo.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Azatioprin se apsorbira nepotpuno i varijabilno. Srednja vrijednost apsolutne biorasploživosti 6-merkaptopurina nakon primjene azatioprina u dozi od 50 mg iznosi 47 % (raspon: 27 – 80 %). Opseg apsorpcije azatioprina sličan je u cijelom gastrointestinalnom traktu, uključujući želudac, jejunum i slijepo crijevo. Međutim, opseg apsorpcije 6-merkaptopurina nakon primjene azatioprina razlikuje se ovisno o mjestu apsorpcije, pri čemu je najviša razina u jejunumu, nakon čega slijedi želudac i slijepo crijevo.

U usporednom ispitivanju biorasploživosti u zdravih odraslih dobrovoljaca (n = 29), pokazalo se da je 50 mg oralne suspenzije azatioprina bioekvivalentno referentnoj tableti od 50 mg za AUC, ali ne za  $C_{max}$ . Srednja vrijednost (90 % CI)  $C_{max}$  bila je uz primjenu oralne suspenzije 12 % (93 % – 135 %) viša nego uz primjenu tablete, iako je raspon opažanja  $C_{max}$  bio manje-više jednak za oralnu suspenziju i tabletu; 5,7 – 40,0 ng/ml, odnosno 4,4 – 39,5 ng/ml.

Iako interakcije s hranom nisu proučavane, provedena su farmakokinetička ispitivanja sa 6-merkaptopurinom koja su relevantna za azatioprin. Srednja vrijednost relativne biorasploživosti 6-merkaptopurina bila je otprilike 26 % niža nakon primjene s hranom i mlijekom, u usporedbi s primjenom natašte.

Zbog prisutnosti ksantin oksidaze, 6-merkaptopurin nije stabilan u mlijeku (30 % razgradnje u 30 minuta) (vidjeti dio „Biotransformacija”). Azatioprin treba uzimati barem 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka ili mlijeka (vidjeti dio 4.2.).

Ne postoji korelacija između koncentracija azatioprina i 6-merkaptopurina u plazmi te terapijske djelotvornosti ili toksičnosti azatioprina.

### Distribucija

Azatioprin se brzo distribuira u tijelu. Volumen distribucije azatioprina u stanju dinamičke ravnoteže ( $V_{dss}$ ) nije poznat. Srednja vrijednost ( $\pm$  SD) prividnog  $V_{dss}$  6-merkaptopurina iznosi 0,9 ( $\pm$  0,8) l/kg, iako je ta vrijednost vjerojatno preniska jer se 6-merkaptopurin metabolizira u cijelom organizmu, a ne samo u jetri.

Otprilike 30 % azatioprina vezuje se na bjelancevine plazme.

Azatioprin i njegovi metaboliti prolaze kroz središnji živčani sustav. Koncentracija 6-merkaptopurina u cerebrospinalnoj tekućini niska je ili zanemariva nakon intravenske ili peroralne primjene.

### Biotransformacija

Azatioprin se brzo metabolizira *in vivo* pomoću glutathion S-transferaze u metabolite 6-merkaptopurin i 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol. Brzim prolaskom kroz stanične membrane, 6-merkaptopurin se opsežno

metabolizira u brojnim višestupanjskim metaboličkim procesima na aktivne i neaktivne metabolite, pri čemu nijedan enzim nije dominantno aktivan. Zbog složenog metabolizma, svi slučajevi nedjelotvornosti i/ili mijelosupresije ne mogu se objasniti inhibicijom jednog enzima. Za metabolizam 6-merkaptopurina i njegovih metabolita uglavnom su odgovorni enzimi polimorfni enzim tiopurin metiltransferaza (TPMT) (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.), ksantin oksidaza (vidjeti dijelove 4.5. i 5.2.), inozin monofosfat dehidrogenaza (IMPDH) (vidjeti dio 4.5.) i hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaza (HPRT). Drugi enzimi koji sudjeluju u stvaranju aktivnih i neaktivnih metabolita uključuju gvanozin monofosfat sintetazu (GMPS, koja stvara tiogvaninske nukleotide) i inozin trifosfat pirofosfatazu (ITP-aza).

Azatioprin se metabolizira i aldehid oksidazom na vjerojatno aktivan 8-hidroksiazatioprin. Osim toga, u daljnjim metaboličkim procesima stvaraju se i razni neaktivni metaboliti.

Postoje indikacije da polimorfizmi u genima koji kodiraju razne enzimske sustave uključene u metabolizam azatioprina mogu predvidjeti nuspojave u liječenju azatioprinom.

### *Tiopurin metiltransferaza (TPMT)*

Aktivnost TPMT-a u obrnutom je odnosu s koncentracijom tiogvaninskih nukleotida nastalih iz 6-merkaptopurina u crvenim krvnim stanicama, pri čemu veće koncentracije tiogvaninskih nukleotida rezultiraju većim smanjenjem broja bijelih krvnih stanica i neutrofila. Osobe s nedostatkom TPMT-a razvijaju vrlo visoke koncentracije citotoksičnih tiogvaninskih nukleotida.

Genotipizacijom se može utvrditi uzorak alela bolesnika. Trenutačno je poznato da su za smanjene razine aktivnosti TPMT-a u 95 % osoba odgovorna 3 alela – TPMT\*2, TPMT\*3A i TPMT\*3C. Približno 0,3 % (1300) bolesnika ima dva nefunkcionalna alela (homozigoti za nedostatak enzima) TPMT gena i slabu aktivnost enzima ili aktivnost koja se ne može detektirati. Otprilike 10 % bolesnika ima jedan nefunkcionalan alel TPMT (heterozigoti) koji dovodi do slabe ili umjerene aktivnosti TPMT-a, dok 90 % osoba ima normalnu aktivnost TPMT-a s dva funkcionalna alela. Za skupinu od otprilike 2 % to također može dovesti do vrlo visoke aktivnosti TPMT-a. Fenotipskim testiranjem određuje se razina tiopurinskih nukleotida ili aktivnost TPMT-a u crvenim krvnim stanicama te se njime mogu dobiti dodatne informacije (vidjeti dio 4.4.).

### Eliminacija

Poluvijek u plazmi iznosi od 3 do 5 sati. Nakon peroralne primjene 100 mg <sup>35</sup>S-azatioprina, 50 % radioaktivnosti izlučuje se mokraćom u roku od 24 sata, a 12 % stolicom u roku od 48 sati. Glavna komponenta u mokraći bio je neaktivan oksidirani metabolit tiourea. Manje od 2 % izlučeno je mokraćom, u obliku azatioprina ili 6-merkaptopurina. U zdravih ispitanika azatioprin se brzo eliminira uz ukupni klirens veći od 3 l/min. Nema dostupnih podataka o eliminaciji azatioprina putem bubrega ni o poluvijeku azatioprina. Bubrežni klirens 6-merkaptopurina i poluvijek 6-merkaptopurina iznose 191 ml/min/m<sup>2</sup>, odnosno 0,9 sati.

U žena liječenih azatioprinom, 6-merkaptopurin je otkriven u kolostrumu i mlijeku (6-merkaptopurin se izlučuje u majčino mlijeko u koncentracijama od 3,4 ng/ml do 18 ng/ml).

### Posebne populacije

#### *Stariji bolesnici*

Nisu provedena posebna ispitivanja u starijih osoba (vidjeti dio 4.2.).

#### *Djeca s prekomjernom tjelesnom težinom*

U kliničkom ispitivanju u Sjedinjenim Američkim Državama, 18-ero djece u dobi od 3 do 14 godina u jednakom je broju raspoređeno u dvije skupine; ključni je čimbenik bio je li omjer težine za visinu bio veći ili manji od 75. percentila. Svako je dijete primalo terapiju održavanja 6-merkaptopurinom, pri čemu je površina tijela bila temelj za izračun doze. Srednja vrijednost AUC-a (0 – ∞)



6-merkaptopurina u skupini iznad 75. percentila bila je 2,4 puta manja nego ona u skupini ispod 75. percentila.

Stoga su, u određenim okolnostima, djeci s prekomjernom tjelesnom težinom potrebne doze azatioprina na gornjoj granici raspona doza, uz pažljivo praćenje odgovora na liječenje (vidjeti dio 4.2.).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ispitivanja s azatioprinom nisu pokazala nikakvu razliku u farmakokinetici 6-merkaptopurina u uremičnih bolesnika u usporedbi s bolesnicima s presađenim bubregom. Budući da se malo zna o aktivnim metabolitima azatioprina pri disfunkciji bubrega, potrebno je razmotriti smanjenje doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.).

Azatioprin i/ili njegovi metaboliti uklanjaju se hemodijalizom, pri čemu se otprilike 45 % radioaktivnih metabolita uklanja tijekom 8-satnog postupka dijalize.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U slučaju oštećenja funkcije jetre metabolizam azatioprina je promijenjen. Pretvorba u aktivne metabolite je ograničena. Međutim, smanjena je eliminacija metabolita (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Ispitivanje azatioprina provedeno je na skupini bolesnika kojima je transplantiran bubreg. Podijeljeni su u tri skupine: na bolesnike koji nemaju bolest jetre, bolesnike s disfunkcijom jetre (ali bez ciroze) i bolesnike s disfunkcijom i cirozom jetre. Ispitivanje je pokazalo da je razina 6-merkaptopurina bila 1,6 puta veća u bolesnika s disfunkcijom jetre (ali bez ciroze) i 6 puta veća u bolesnika s disfunkcijom i cirozom jetre, u usporedbi s bolesnicima koji nemaju bolest jetre. Stoga je u slučaju bolesnika s oštećenjem funkcije jetre potrebno razmotriti smanjenje doze (vidjeti dio 4.2.).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima embriotoksičnosti azatioprin je pokazao teratogenost ili smrt embrija u raznim životinjskim vrstama. U kunića je doza od 5 do 15 mg/kg tjelesne težine na dan izazvala abnormalnosti skeleta. U miševa i štakora doze od 1 do 2 mg/kg tjelesne težine na dan bile su smrtonosne za embrije.

#### Mutagenost

Azatioprin je bio mutagen u nizu *in vitro* i *in vivo* testova genotoksičnosti.

#### Kancerogenost

U dugoročnim ispitivanjima kancerogenosti azatioprina u miševa i štakora koji su primali doze do dva puta veće od terapijskih doza za ljude i pri nižim dozama primijenjenima u imunokompromitiranih miševa, primijećena je povećana incidencija limfosarkoma (miševi) te tumora i karcinoma pločastih stanica (štakori).

## **6. FARMACEUTSKI PODATCI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev benzoat (E211)  
sukraloza (E955)  
aroma banane  
hidrat limunske kiseline

mikrokristalična celuloza i karmelozanatrij  
ksantanska guma  
pročišćena voda

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

2 godine  
Nakon prvog otvaranja: 12 tjedana

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 25 °C.  
Bočicu držite čvrsto zatvorenom (vidjeti dio 6.6.).

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od smeđeg stakla tipa III s čepom sigurnim za djecu (polietilen visoke gustoće (HDPE) s proširenim polietilenskim obrubom) koja sadrži 200 ml oralne suspenzije.

Svako pakiranje sadrži jednu bočicu, LDPE nastavak za bočicu, štrcaljku od 3 ml za doziranje za peroralnu primjenu od klipom (graduacije doza od 0,1 ml) i štrcaljku od 10 ml za doziranje za peroralnu primjenu od klipom (graduacije doza od 0,25 ml).

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Svaka osoba koja rukuje lijekom Jayempi mora oprati ruke prije i poslije primjene doze. Kako bi se smanjio rizik od izloženosti, roditelji i njegovatelji trebaju nositi jednokratne rukavice pri rukovanju lijekom Jayempi.

Potrebno je izbjeći dodir s kožom ili sluznicom. Ako lijek Jayempi dođe u dodir s kožom ili sluznicom, to područje treba odmah temeljito oprati vodom i sapunom. Proliveni lijek mora se odmah obrisati.

Trudnice ili žene koje planiraju zatrudnjati, kao i dojilje, ne smiju rukovati lijekom Jayempi.

Roditelje/njegovatelje i bolesnike treba upozoriti da Jayempi čuvaju izvan pogleda i dohvata djece, po mogućnosti u zaključanom ormariću. Nehotično gutanje može biti smrtonosno za djecu.

Držite bočicu čvrsto zatvorenu kako biste zaštitili cjelovitost lijeka i smanjili rizik od slučajnog izlivanja.

Bočicu treba protresti kako bi se osiguralo da je oralna suspenzija dobro promiješana.

### Zbrinjavanje

Jayempi je citotoksičan lijek. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Nova Laboratories Ireland Limited  
3rd Floor  
Ulysses House

Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Irska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1557/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21.lipnja 2021

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na službenim stranicama Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Pronav Clinical Ltd.  
Unit 5  
Dublin Road Business Park  
Carraroe, Sligo  
F91 D439  
Irska

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma Unije (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u modulu 1.8.2. odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi i rizika, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Jayempi 10 mg/ml oralna suspenzija  
azatioprin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml suspenzije sadrži 10 mg azatioprina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: natrijev benzoat (E211). Dodatne informacije nalaze se u uputi o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Oralna suspenzija

Jedna bočica

Jedan nastavak za bočicu

Jedna štrcaljka za doziranje od 3 ml

Jedna štrcaljka za doziranje od 10 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Uzimati prema uputi liječnika i upotrijebiti priložene štrcaljke za doziranje.

Protresite bočicu prije upotrebe.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično: oprezno rukovati lijekom.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Bacite 12 tjedana nakon prvog otvaranja.

Datum otvaranja: \_\_\_\_\_



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 25 °C.  
Bočicu držite čvrsto zatvorenom.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Nova Laboratories Ireland Limited  
3rd Floor  
Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1557/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Jayempi

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Jayempi 10 mg/ml oralna suspenzija  
azatioprin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml suspenzije sadrži 10 mg azatioprina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: natrijev benzoat (E211). Dodatne informacije nalaze se u uputi o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Oralna suspenzija  
200 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.  
Uzimati prema uputi liječnika i upotrijebiti priložene štrcaljke za doziranje.  
Protresite bočicu prije upotrebe.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično: oprezno rukovati lijekom.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP  
Bacite 12 tjedana nakon prvog otvaranja.  
Datum otvaranja: \_\_\_\_

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 25 °C.  
Bočicu držite čvrsto zatvorenom.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Nova Laboratories Ireland Limited  
3rd Floor  
Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1557/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Jayempi 10 mg/ml oralna suspenzija azatioprin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Jayempi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Jayempi
3. Kako uzimati Jayempi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Jayempi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Jayempi i za što se koristi

Jayempi 10 mg/ml oralna suspenzija sadrži djelatnu tvar azatioprin. Pripada skupini lijekova koji se zovu imunosupresivni lijekovi.

Ti lijekovi smanjuju aktivnost imunskog sustava (obrane tijela).

Jayempi se koristi za:

- sprječavanje mogućnosti da tijelo odbaci presadak. Jayempi se u tu svrhu uglavnom koristi zajedno s drugim imunosupresivnim lijekovima
- liječenje nekih kroničnih bolesti u kojima imunski sustav reagira protiv tijela Jayempi se uglavnom koristi u kombinaciji sa steroidima ili drugim protuupalnim lijekovima. Te bolesti obuhvaćaju:
  - teški reumatoidni artritis ili kronični poliartritis (dugotrajnu kroničnu upalu više zglobova) koji se ne može kontrolirati drugim lijekovima
  - kronične upalne bolesti crijeva (bolesti crijeva kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis)
  - kronični hepatitis (autoimuni hepatitis), bolest jetre
  - sistemski eritemski lupus (bolest u kojoj imunski sustav napada različite organe)
  - dermatomiozitis (pogoršanje upale mišića zajedno s kožnim osipom)
  - nodozni poliarteritis (upalu krvnih žila)
  - obični pemfigus i bulozni pemfigoid (bolesti stvaranja mjehurića na koži)
  - Behçetovu bolest (ponavljajuća upala, posebice očiju te sluznica usta i spolnih organa)
  - refraktornu autoimunu hemolitičku anemiju (bolest krvi u kojoj se uništavaju crvene krvne stanice)
  - kroničnu refraktornu idiopatsku trombocitopeničnu purpuru (krvarenje pod kožom zbog oštećenih trombocita i smanjenja njihova broja).
- liječenje recidiva multiple skleroze
- liječenje generalizirane miastenije gravis (bolesti koja pogađa živce i uzrokuje slabost u mišićima). U nekim se slučajevima na početku liječenja Jayempi daje sa steroidom.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Jayempi

### Nemojte uzimati Jayempi

- ako ste **alergični** na azatioprin, drugi lijek pod nazivom merkaptopurin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako dojite
- ako ste se nedavno cijepili živim cjepivom, kao što cjepiva protiv tuberkuloze (BCG), vodenih kozica, MMR-a ili žute groznice.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Jayempi:

- ako imate ozbiljnu infekciju
- ako imate ozbiljnu bolest jetre
- ako imate bolest koštane srži ili gušterače
- ako imate bolest naziva Lesch-Nyhanov sindrom (nasljedni nedostatak enzima hipoksantingvanin fosforiboziltransferaze)
- ako imate bolest u kojoj organizam proizvodi premalo enzima zvanog tiopurin metiltransferaza (TPMT)
- ako uzimate lijekove kao što je mesalazin, olsalazin ili sulfasalazin (za liječenje upalne bolesti crijeva)
- ako uzimate lijekove koji utječu na funkciju koštane srži (za proizvodnju krvnih stanica), kao što su penicilamin i citotoksični lijekovi.

**Ako tijekom liječenja primijetite neobjašnjene modrice, krvarenje ili ako imate znakove infekcije, odmah se obratite liječniku.**

### Infekcije

Terapija lijekom Jayempi povećava rizik od infekcija i te infekcije mogu postati ozbiljnije (pogledajte također dio 4.).

Budući da vodene kozice (uzrokovane virusom *varicella zoster*, VZV) mogu biti ozbiljne kada uzimate Jayempi, trebate izbjegavati svaki kontakt s osobama koje boluju od vodenih kozica (varičela) ili herpesa (herpes zoster).

Recite liječniku ako dođete u kontakt s osobom koja ima vodene kozice ili herpes.

Liječnik će odlučiti treba li vas liječiti antivirusnim lijekovima i trebate li prekinuti terapiju lijekom Jayempi.

### Krvne pretrage

Morat ćete raditi krvne pretrage barem jednom tjedno tijekom prvih 8 tjedana liječenja kako bi se provjerio broj krvnih stanica. Možda ćete morati raditi krvne pretrage češće:

- ako uzimate visoke doze lijeka Jayempi
- ako ste starije dobi
- ako imate poremećaj funkcije bubrega ili jetre.

Nakon 8 tjedana krvnu sliku treba provjeravati jednom mjesečno ili barem svaka 3 mjeseca.

### Mutacija gena NUDT15

Ako imate naslijeđenu mutaciju gena NUDT15 (gena koji je uključen u razgradnju azatioprina u tijelu), imate veći rizik od razvoja infekcija i gubitka kose te vam u tom slučaju liječnik može odrediti manju dozu.

Liječnik može zatražiti i da napravite test kojim će se provjeriti koliko će uspješno vaše tijelo moći razgraditi ovaj lijek. Liječnik vam može promijeniti dozu nakon tih testova.

## Uzimanje lijeka Jayempi može povećati rizik od:

- razvoja ozbiljnog stanja zvanog sindrom aktivacije makrofaga (prekomjerne aktivacije bijelih krvnih stanica povezane s upalom), koji se uglavnom javlja u osoba koje imaju određenu vrstu artritisa
- razvoja tumora, posebice ako primete imunosupresivne lijekove u visokim dozama ili dulje vrijeme
- razvoja raka, kao što je rak kože uzrokovan izlaganjem suncu. Stoga trebate izbjegavati nepotrebno izlaganje sunčevoj i UV svjetlosti, nositi zaštitnu odjeću i upotrebljavati kremu za zaštitu od sunca (s faktorom zaštite od sunca od najmanje 30)
- limfoproliferativnih poremećaja (kada tijelo proizvodi bijele stanice zvane limfociti na nekontrolirani način).  
Kada liječenje uključuje nekoliko imunosupresivnih lijekova (uključujući tiopurine kao što je azatioprin), stanje može dovesti do smrtnog ishoda.
- virusnih infekcija limfnog sustava (Epstein-Barrov virus povezan s limfoproliferativnim poremećajima), posebice ako se nekoliko imunosupresiva daje istodobno.

## Drugi lijekovi i Jayempi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zbog toga što lijek Jayempi može utjecati na način na koji djeluju neki drugi lijekovi. Jednako tako, neki drugi lijekovi mogu utjecati na to kako djeluje lijek Jayempi:

- **ribavirin**, koji se koristi za liječenje virusnih infekcija
- **alopurinol, oksipurinol ili tiopurinol**, ili drugi inhibitori ksantin oksidaze, kao što je **febuksostat** (koji se uglavnom koristi za liječenje gihta)
- **mesalazin, olsalazin i sulfasalazin** (za liječenje kronične upalne bolesti crijeva, kao što je Crohnova bolest)
- **antikoagulansi**, kao što je **varfarin**
- **ACE inhibitori** (kao što su enalapril, lizinopril, perindopril i ramipril, za liječenje visokog krvnog tlaka ili zatajenja srca)
- **trimetoprim sa sulfametoksazolom** (antibiotik)
- **cimetidin** (za liječenje čireva u probavnom traktu)
- **indometacin** (za liječenje reumatoidnog artritisa)
- **penicilamin** (uglavnom se koristi u liječenju reumatoidnog artritisa)
- **citotoksični lijekovi** (za liječenje tumora, kao što je **metotreksat**)
- **cijepljenje živim cjepivima** tijekom terapije lijekom Jayempi može biti štetno i mora se izbjegavati
- **atrakurij ili suksametonijev klorid** (koriste se za opuštanje mišića tijekom operacije)
- **infliksimab** (koristi se za liječenje upalnih bolesti, kao što su reumatoidni artritis, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest i psorijaza).

**Prije operacije recite liječniku da uzimate azatioprin jer lijekovi za opuštanje mišića (miorelaksansi) koji se primjenjuju tijekom anestezije mogu utjecati na djelovanje azatioprina.**

## Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni odnosno planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Žene koje uzimaju Jayempi ili partnerice muškaraca koji uzimaju Jayempi ne smiju zatrudnjeti tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon toga. Muškarci i žene koji uzimaju Jayempi moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon toga. Unutarmaternični ulošci nisu prikladni za kontracepciju u žena koje uzimaju Jayempi (ili u žena čiji partneri uzimaju Jayempi).

Ako planirate imati dijete, posavjetujte se s liječnikom.

Ako ste trudni, Jayempi uzimajte samo ako vam tako kaže liječnik. **U slučaju da ste trudni ili smatrate da ste možda trudni, morate odmah obavijestiti svojega liječnika.**

Promjene krvne slike mogu se javiti u novorođenčadi majki koje su primile azatioprin tijekom trudnoće. Preporučuju se redovite provjere krvne slike tijekom trudnoće.

**Nemojte dojiti** tijekom terapije lijekom Jayempi. To je zato što manje količine lijeka mogu prijeći u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nemojte upravljati vozilima ili rukovati strojevima ako lijek utječe na vas ili osjećate omaglicu za vrijeme terapije ovim lijekom.

### **Jayempi sadrži natrijev benzoat (E211)**

Ovaj lijek sadrži 1,5 mg natrijeva benzoata (E211) u jednom ml. Natrijev benzoat može pogoršati žuticu (žutilo kože i očiju) u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

### **Jayempi sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati Jayempi**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Doza**

Doza lijeka Jayempi ovisi o vašoj težini, bolesti koju se liječi, koliko se dobro kontrolira i vašem cjelokupnom zdravlju. Liječnik će odrediti dozu koja je za vas odgovarajuća i može je prilagoditi tijekom liječenja. Liječnik će vam reći koliko dugo trebate nastaviti uzimati lijek.

Kako bi se spriječilo odbacivanje organa nakon transplantacije, uobičajena početna doza iznosi 5 mg po kg vaše tjelesne težine svakog dana, a zatim se doza smanjuje nakon nekoliko tjedana ili mjeseci i iznosi između 1 i 4 mg po kg tjelesne težine svakog dana.

Doza u slučaju drugih bolesti uglavnom je između 1 i 3 mg po kg tjelesne težine svakog dana.

### Bolest bubrega/jetre

Vaša se doza može smanjiti ako imate bolest bubrega ili jetre.

### Primjena u djece

Doza za djecu i adolescente jednaka je kao i za odrasle.

Sigurnost i djelotvornost azatioprina u djece još uvijek nisu utvrđene za liječenje kronične upale zglobova (juvenilni idiopatski artritis) i multiple skleroze. Stoga se u djece ne preporučuje primjena lijeka Jayempi za ta stanja.

### Primjena u starijih bolesnika

Možda će biti potrebna smanjena doza.

### **Jayempi s hranom i pićem**

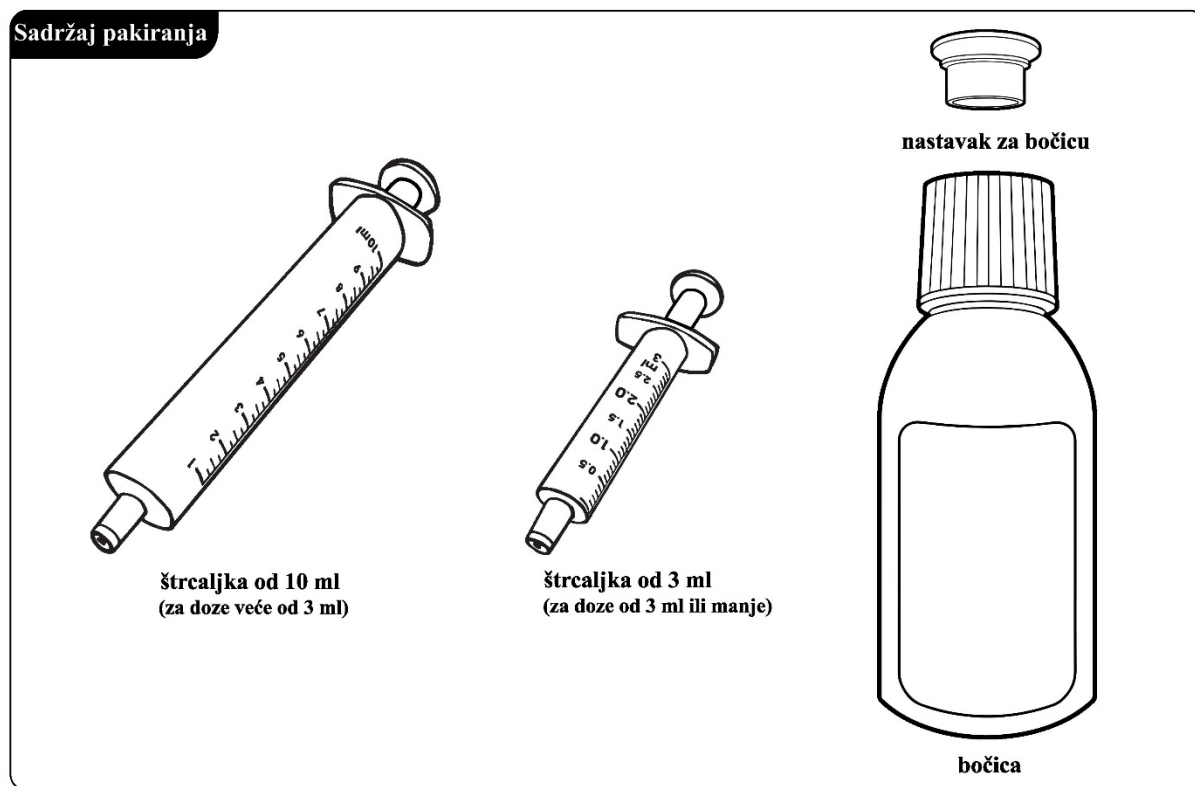
Jayempi treba primijeniti barem 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka ili mlijeka. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Nakon svake doze lijeka Jayempi potrebno je popiti malo vode. Time se osigurava da će puna doza lijeka ući u probavni sustav.



## Rukovanje

Vaše pakiranje sadrži bočicu lijeka od 200 ml, zatvarač, nastavak za bočicu i dvije štrcaljke za doziranje (štrcaljka od 3 ml i štrcaljka od 10 ml). Za primjenu lijeka uvijek upotrijebite priložene štrcaljke.



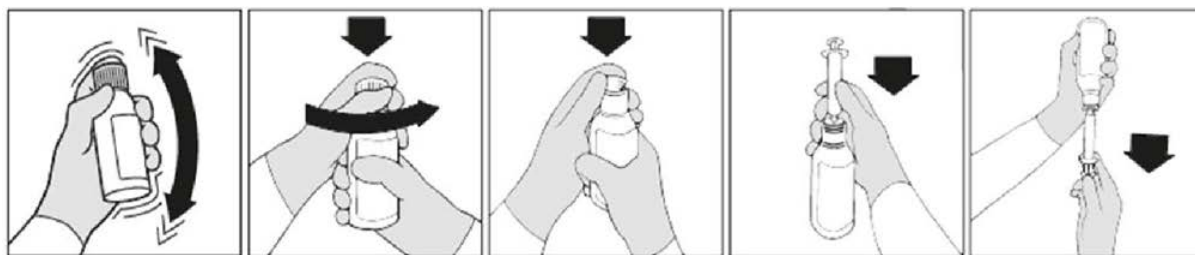
- **Manja** oralna štrcaljka od 3 ml ima oznake od 0,5 ml do 3 ml s manjim graduacijama od 0,1 ml. Koristi se za mjerenje doza do 30 mg, u povećanjima od 1 mg (0,1 ml).  
Na primjer:
  - ako je propisana doza 14 mg, upotrijebite štrcaljku od 3 ml i izvucite volumen od 1,4 ml
  - ako je propisana doza 26 mg, upotrijebite štrcaljku od 3 ml i izvucite volumen od 2,6 ml.
- **Veća** oralna štrcaljka od 10 ml ima oznake od 1 ml do 10 ml s manjim graduacijama od 0,25 ml. Koristi se za mjerenje doza većih od 30 mg, u povećanjima od 2,5 mg (0,25 ml).  
Na primjer:
  - ako je propisana doza 32 mg, upotrijebite štrcaljku od 10 ml i izvucite volumen od 3,25 ml
  - ako je propisana doza 54 mg, upotrijebite štrcaljku od 10 ml i izvucite volumen od 5,5 ml
  - ako je propisana doza 140 mg, upotrijebite štrcaljku od 10 ml kako biste izvukli dozu od 10,0 ml, pa onda od 4,0 ml (ukupno 14 ml).

Važno je da se kod uzimanja lijeka upotrebljavaju odgovarajuće štrcaljke za doziranje. Liječnik ili ljekarnik objasniti će vam koju štrcaljku upotrijebiti ovisno o dozi koja vam je propisana.

Ako uzimate lijek ili ga dajete djetetu ili nekom drugom, operite ruke prije i poslije rukovanja lijekom. Proliveni lijek odmah obrišite. Kako bi se smanjio rizik od dolaska u dodir s lijekom, nosite jednokratne rukavice pri rukovanju lijekom Jayempi.

Ako Jayempi dođe u dodir s kožom, očima ili nosom, to područje treba odmah temeljito oprati vodom i sapunom.

Pri upotrebi lijeka slijedite upute u nastavku:



Slika 1

Slika 2

Slika 3

Slika 4

Slika 5

1. Prije rukovanja lijekom Jayempi navucite jednokratne rukavice.
2. Protresite bočicu kako biste dobro promiješali lijek (**slika 1**).
3. Skinite zatvarač bočice (**slika 2**) i gurnite nastavak za bočicu čvrsto u vrh bočice te ga ostavite tamo za davanje budućih doza (**slika 3**).
4. Vrh štrcaljke za doziranje gurnite u otvor nastavka za bočicu (**slika 4**). Liječnik ili ljekarnik reći će vam koju štrcaljku trebate upotrijebiti.
5. Okrenite bočicu naopako (**slika 5**).
6. Povucite klip štrcaljke prema dolje, tako da lijek iz bočice ulazi u štrcaljku. Povucite klip štrcaljke do oznake na ljestvici koja odgovara propisanoj dozi (**slika 5**). Ako niste sigurni koliko lijeka izvući u štrcaljku, uvijek potražite savjet svog liječnika ili medicinske sestre.
7. Okrenite bočicu u pravilan uspravni položaj i pažljivo izvucite štrcaljku iz nastavka, držeći štrcaljku za tijelo, a ne za klip.
8. Pažljivo stavite vrh štrcaljke u usta i usmjerite je prema unutrašnjoj strani obraza.
9. Polako i pažljivo potiskujte klip prema dolje kako biste lijek pažljivo uštrcali u unutrašnjost obraza i progutali ga. NEMOJTE snažno potiskivati klip ili uštrcati lijek u stražnji dio usne šupljine ili u grlo jer to može izazvati gušenje.
10. Izvadite štrcaljku iz usta.
11. Progutajte dozu oralne suspenzije i popijte malo vode, vodeći računa da nimalo lijeka ne ostane u ustima.
12. Vratite čep na bočicu s tim da nastavak i dalje ostane na svom mjestu. Provjerite je li zatvarač čvrsto zatvoren.
13. Operite štrcaljku hladnom ili toplom vodom iz slavine i dobro je isperite. Držite štrcaljku pod vodom i nekoliko puta uvucite i izvucite klip kako biste bili sigurni da je unutrašnjost štrcaljke čista. Ostavite da se štrcaljka potpuno osuši prije nego što je ponovno upotrijebite za sljedeću dozu. Štrcaljku čuvajte na čistom mjestu zajedno s lijekom.

Prethodno navedene upute ponovite za svaku dozu, prema uputama liječnika ili ljekarnika.

### **Ako uzmete više lijeka Jayempi nego što ste trebali**

Ako uzmete više lijeka Jayempi nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu. Sa sobom uzmite pakiranje lijeka.

Najvjerojatniji učinak predoziranja je supresija koštane srži koja svoj maksimum doseže 9 – 14 dana nakon doziranja.

Supresija koštane srži smanjuje broj krvnih stanica, a u teškim slučajevima može dovesti do opasnih infekcija i drugih ozbiljnih učinaka. Neki simptomi supresije koštane srži uključuju osjećaj umora, ranice u ustima i grlu, vrućicu i infekciju te neobjašnjenu pojavu modrica i krvarenja.

### **Ako ste zaboravili uzeti Jayempi**

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite iduću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako ste zaboravili uzeti više od jedne doze, obratite se liječniku.

## **Ako prestanete uzimati Jayempi**

Terapiju lijekom Jayempi uvijek treba provoditi pod pažljivim liječničkim nadzorom. Ako želite privremeno ili trajno prekinuti liječenje, najprije razgovarajte s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava, prestanite uzimati Jayempi i odmah se obratite liječniku ili otiđite u bolnicu:**

- alergijsku reakciju, čiji znakovi mogu obuhvaćati opći umor, omaglicu, mučninu, povraćanje ili proljev, visoku temperaturu (vrućicu), drhtanje ili zimicu, crvenilo kože, čvorice na koži ili kožni osip, bol u mišićima ili zglobovima, promjene boje mokraće (probleme s bubrezima), smetenost, osjećaj ošamućenosti ili slabosti (uzrokovan niskim krvnim tlakom).

**Ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava, odmah se obratite liječniku ili otiđite u bolnicu:**

- vrućicu ili ako primijetite bilo kakve znakove infekcije, kao što su glavobolja i bolovi u tijelu, kašljanje ili otežano disanje (slično kao infekcija prsnog koša)
- ako dođete u kontakt s nekim tko boluje od vodenih kozica ili herpesa
- ako primijetite nešto od sljedećeg: crna (katranasta) stolica, krv u stolici, bol u trbuhu ili žutilo kože i bjeloočnica
- ako vam se lako stvaraju modrice ili primijetite neobično krvarenje
- ako osjećate jaki umor
- ako primijetite kvržice na bilo kojem dijelu tijela
- ako primijetite bilo kakve promjene na koži, primjerice mjehuriće ili ljuštenje
- ako vam se zdravlje odjednom pogorša.

**Ostale nuspojave uključuju:**

**Vrlo često** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjenje funkcije koštane srži, zbog čega se možete osjećati loše ili se to može vidjeti u krvnim pretragama.  
Supresija funkcije koštane srži uglavnom se vraća u normalu kada se doza prilagodi. Znakovi neuobičajene funkcije koštane srži mogu biti sljedeći: povećana osjetljivost na infekcije, ranice u ustima i grlu, povećano krvarenje, umor i loše mentalne i fizičke sposobnosti
- niska razina bijelih krvnih stanica u krvnim pretragama (leukopenija), što može izazvati infekciju
- infekcije u primatelja presatka koji uzimaju Jayempi u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima

**Često** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- niska razina trombocita u krvi (trombocitopenija), što može uzrokovati sklonost modricama ili krvarenju
- mučnina, povremeno u kombinaciji s povraćanjem

### **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- niska razina crvenih krvnih stanica (anemija), što može uzrokovati umor, glavobolje, nedostatak zraka pri vježbanju, osjećaj omaglice i bljedilo kože
- upala gušterače, posebice u primatelja presatka i u bolesnika s upalnom bolešću crijeva
- infekcije u bolesnika koji nisu primili druge imunosupresivne lijekove u kombinaciji s azatioprinom
- reakcije preosjetljivosti. U vrlo rijetkim slučajevima, javile su se reakcije preosjetljivosti sa smrtnim ishodom
- problemi s jetrom, koji mogu uzrokovati blijede stolice, tamnu mokraću, svrbež i žutilo kože i oči
- zastoj u protoku žuči
- pogoršanje vrijednosti funkcije jetre.

Oštećenje funkcije jetre i zastoj u protoku žuči ovise o dozi i uglavnom se smanjuju nakon prekida liječenja.

### **Rijetko** (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba)

- razne vrste raka, uključujući rak krvi, limfnog sustava i kože (zloćudni poremećaji krvnog sustava kao što su akutne mijeloidne leukemije i mijelodisplazije, koje su tipične za supresiju imunskog sustava)
- zatajenje koštane srži koje rezultira smanjenjem broja određenih bijelih ili crvenih krvnih stanica (agranulocitoza, aplastična anemija), svih krvnih stanica (pancitopenija), povećanom pojavom abnormalnih, neuobičajeno velikih nezrelih crvenih krvnih stanica (megaloblastična anemija) i malih crvenih krvnih stanica u krvi  
Iako se promjene krvne slike uglavnom javljaju na početku terapije, do njih može doći i kasnije, tijekom terapije. Stoga se savjetuje redovita provjera broja krvnih stanica, čak i za bolesnike koji ostaju stabilni tijekom dugotrajnog liječenja
- teško oštećenje jetre koje može biti opasno po život, posebice u bolesnika koji su prošli transplantaciju i primaju dugotrajnu terapiju.  
U nekim slučajevima prekid terapije lijekom Jayempi može ublažiti te simptome
- gubitak kose. U mnogim slučajevima može doći do poboljšanja, čak i ako nastavite uzimati azatioprin. Veza između gubitka kose i primjene azatioprina nije jasna.

### **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- anemija zbog povećane razgradnje crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija)
- teške kožne reakcije s pojavom mjehurića i odvajanjem kože, posebice na ekstremitetima, u ustima, očima i području genitalija, povezane s lošim općim stanjem i vrućicom (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
- zabilježene su razne reakcije mogućeg alergijskog podrijetla. Znakovi takvih reakcija preosjetljivosti mogu biti opća slabost, omaglica, pospanost, mučnina, povraćanje, proljev, vrućica, zimica, kožni osip, upala krvnih žila, bol u mišićima i zglobovima, pad krvnog tlaka, problemi s bubrežima i jetrom i začepljenje žučnog kanala (bilijarna opstrukcija). U vrlo rijetkim slučajevima zabilježene su reakcije preosjetljivosti sa smrtnim ishodom.
- upala pluća kod koje dolazi do poboljšanja nakon prekida terapije lijekom Jayempi
- teške upalne bolesti debelog crijeva (kolitis, divertikulitis) i crijevna perforacija u primatelja presatka
- teški proljev u bolesnika s upalnom bolešću crijeva
- gastrointestinalni poremećaj koji uzrokuje proljev, bol u trbuhu, zatvor, mučninu i povraćanje
- određena vrsta limfoma (hepatosplenični limfom T-stanica)
- bolest bijele moždane tvari (progresivna multifokalna leukoencefalopatija), uzrokovana JC virusom

Ako osjećate mučninu uz povremeno povraćanje, liječnik vam može savjetovati da uzimate Jayempi nakon jela kako biste smanjili te simptome. Recite liječniku ako imate teški proljev ili mučninu te ako povraćate.

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- možete razviti osip (crvene, ružičaste ili ljubičaste izbočine koje su bolne na dodir), posebice na rukama, dlanovima, prstima, licu i vratu, koje mogu biti popraćene i vrućicom (Sweetov sindrom, poznat i kao akutna febrilna neutrofilna dermatitoza)
- osjetljivost na sunčevu svjetlost, što može izazvati promjenu boje kože ili osip.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati Jayempi**

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
- Držite bočicu čvrsto zatvorenu kako biste spriječili kvarenje lijeka i smanjili rizik od slučajnog izlivanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

### **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

#### **Što Jayempi sadrži**

Djelatna tvar je azatioprin. Jedan ml suspenzije sadrži 10 mg azatioprina.

Drugi sastojci su natrijev benzoat (E211), sukraloza (E955), aroma banane, hidrat limunske kiseline, mikrokristalična celuloza i karmelozanatrij, ksantanska guma i pročišćena voda. Pogledajte dio 2. „Jayempi sadrži natrijev benzoat” i „Jayempi sadrži natrij”.

#### **Izgled lijeka Jayempi i sadržaj pakiranja**

Jayempi je žuta viskozna oralna suspenzija. Isporučuje se u staklenim bočicama od 200 ml sa zatvaračem sigurnim za djecu. Svako pakiranje sadrži jednu bočicu, nastavak za bočicu i dvije štrcaljke za doziranje (štrcaljka s klipom graduirana do 3 ml i štrcaljka s klipom graduirana do 10 ml). Liječnik ili ljekarnik objasniti će vam koju štrcaljku upotrijebiti ovisno o propisanoj dozi.

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Nova Laboratories Ireland Limited  
3rd Floor  
Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Irska

#### **Proizvođač**

Pronav Clinical Ltd.  
Unit 5

Dublin Road Business Park  
Carraroe, Sligo  
F91 D439  
Irska

### Ova uputa je zadnji put revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na službenim stranicama Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

### Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Kako bi se doza u mililitrima izmjerila u skladu s propisanim doziranjem, pakiranje sadrži dvije oralne štrcaljke; od 3 ml i 10 ml. Oralne štrcaljke graduirane su u koracima od 0,1 ml (1 mg), odnosno 0,25 ml (2,5 mg).

U tablici u nastavku prikazana je pretvorba doze (mg) u volumen (ml) s pomoću dviju oralnih štrcaljki, za raspon dobi, težine i doza.

**Tablica 1.: Pretvorba doze (mg) u volumen (ml) s pomoću dviju oralnih štrcaljki**

Dob (u godinama)	Tjelesna težina* (kg)	Doza†									
		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 mjesec	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 mjeseca	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 mjeseca	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 mjeseca	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 mjeseci	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 mjeseci	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. percentil za dječake preuzet iz dijagrama rasta SZO-a (0 – 10 godina) i Ujedinjene Kraljevine (11 – 18 godina)

†Doze manje od ili jednake 30 mg pripremaju se s pomoću oralne štrcaljke od 3 ml s graduacijama od 0,1 ml. Doze veće od 30 mg pripremaju se s pomoću oralne štrcaljke od 10 ml s graduacijama od 0,25 ml (osjenčane ćelije).

Zdravstveni radnik mora objasniti bolesniku ili njegovatelju koju štrcaljku treba upotrijebiti kako bi se osiguralo davanje pravilnog volumena.