ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jayempi 10 mg/ml zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiesiny zawiera 10 mg azatiopryny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

1 ml zawiesiny zawiera 1,5 mg sodu benzoesanu (E211).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Żółta, lepka zawiesina

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przeszczep

Produkt leczniczy Jayempi jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w profilaktyce odrzucenia przeszczepu u pacjentów po allogenicznych przeszczepach nerki, wątroby, serca, płuc lub trzustki. Azatiopryna jest wskazana do stosowania w schematach leczenia immunosupresyjnego jako lek wspomagający leki immunosupresyjne będące podstawą leczenia.

Produkt leczniczy Jayempi jest stosowany jako antymetabolit immunosupresyjny w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zwykle kortykosteroidami) i (lub) metodami leczenia wpływającymi na odpowiedź immunologiczną.

Nieswoiste zapalenie jelit

Produkt leczniczy Jayempi jest stosowany w leczeniu umiarkowanie ciężkich do ciężkich postaci nieswoistych zapaleń jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) u pacjentów, u których konieczne jest stosowanie glikokortykosteroidów, ale nie są one tolerowane, albo u pacjentów, u których choroba jest oporna na leczenie z zastosowaniem innych standardowych leków pierwszego rzutu.

Stwardnienie rozsiane (wyłącznie dorośli)

Produkt leczniczy jest także wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych z nawrotową postacią stwardnienia rozsianego, jeśli wskazane jest stosowanie leczenia immunomodulującego, ale nie ma możliwości stosowania leczenia interferonem beta, lub jeśli w ramach wcześniejszego leczenia azatiopryną ustabilizowano przebieg choroby.

Miastenia

Produkt leczniczy Jayempi jest wskazany do stosowania w leczeniu miastenii uogólnionej. W zależności od stopnia nasilenia choroby produkt Jayempi należy podawać w skojarzeniu z glikokortykosteroidami ze względu na długi początek działania w momencie rozpoczynania leczenia, a po kilku miesiącach leczenia dawkę glikokortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać.

Inne choroby

Produkt leczniczy Jayempi jest wskazany do stosowania u pacjentów z nietolerancją glikokortykosteroidów lub u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca pomimo stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów w następujących chorobach:
- ciężka, aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów (przewlekłe zapalenie wielostawowe), która nie jest dobrze kontrolowana za pomocą mniej toksycznych leków [leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic -medicinal products, DMARD)];
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- zapalenie skórno-mięśniowe (*dermatomyositis*);
- guzkowe zapalenie tętnic;
- pęcherzyca zwykła oraz pemfigoid pęcherzowy;
- choroba Behçeta;
- oporna na leczenie, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna wywoływana przez przeciwciała klasy IgG typu ciepłego;
- przewlekła, oporna na leczenie, idiopatyczna małopłytkowość immunologiczna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w podawaniu immunosupresyjnych produktów leczniczych i monitorowaniu skutków ich podania.

Dawkowanie

Przeszczep

W zależności od wybranego schematu leczenia immunosupresyjnego w pierwszym dniu leczenia można podać dawkę do 5 mg/kg mc. na dobę.
Dawka podtrzymująca może wynosić 1-4 mg/kg mc. na dobę i musi być dostosowana zgodnie z wymaganiami klinicznymi i tolerancją hematologiczną.

Leczenie azatiopryną należy stosować cały czas, nawet jeśli konieczne są wyłącznie małe dawki, ze względu na ryzyko odrzucenia przeszczepu.

Stwardnienie rozsiane (wyłącznie dorośli)

Zwykle stosowana dawka w leczeniu nawrotowych postaci stwardnienia rozsianego wynosi 2 do 3 mg/kg mc. na dobę.
Do uzyskania działania może być konieczne stosowanie leczenia przez ponad rok, a do uzyskania kontroli choroby — stosowanie leczenia przez co najmniej 2 lata.

Miastenia

Zalecana dawka w leczeniu miastenii wynosi 2 do 3 mg/kg mc. na dobę.
Powodzenie leczenia obserwuje się najwcześniej po 2 do 6 miesiącach od jego rozpoczęcia. W zależności od ciężkości choroby i ze względu na długi początek działania produkt leczniczy Jayempi należy podawać w skojarzeniu z glikokortykosteroidami w momencie rozpoczynania leczenia. W okresie kilku miesięcy można stopniowo zmniejszać dawkę glikokortykosteroidów.

Leczenie produktem leczniczym Jayempi należy kontynuować przez co najmniej 2 do 3 lata.

Przewlekłe, aktywne, autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Dawka początkowa zwykle wynosi od 1,0 do 1,5 mg/kg mc. na dobę, a dawka podtrzymująca do 2 mg/kg mc. na dobę.

Dawkowanie w przypadku innych chorób

Na ogół dawka początkowa wynosi 1 do 3 mg/kg mc. na dobę i należy ją dostosować zgodnie z odpowiedzią kliniczną (która może nie być obserwowana przez kilka tygodni albo miesięcy) i tolerancją hematologiczną.

Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do najmniejszej dawki pozwalającej na utrzymanie takiej odpowiedzi. Jeśli stan pacjenta nie poprawia się w ciągu 3 do 6 miesięcy, należy rozważyć przerwanie podawania tego produktu leczniczego.

Wymagana dawka podtrzymująca może wynosić od poniżej 1 do 3 mg/kg mc. na dobę, w zależności od leczonego stanu klinicznego i indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w tym od tolerancji hematologicznej.

U pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit należy jednak rozważyć stosowanie leczenia przez co najmniej 12 miesięcy, ponieważ odpowiedź na leczenie można rozpoznać klinicznie dopiero po upływie 3 do 4 miesięcy.

Interakcje z inhibitorami oksydazy ksantynowej

W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów oksydazy ksantynowej, takich jak allopurynol, oksypurynol i tiopurynol, dawkę azatiopryny należy zmniejszyć do jednej czwartej dawki normalnej, ponieważ allopurynol, oksypurynol i tiopurynol zmniejszają metabolizm azatiopryny (patrz punkt 4.5).

Poniższa tabela zawiera przeliczenie dawki (mg) na objętość (ml) z wykorzystaniem dwóch strzykawek doustnych dla grup wiekowych, wartości masy ciała i dawek.

Tabela 1. Przeliczenie dawki (mg) na objętość (ml) z wykorzystaniem dwóch strzykawek doustnych

Wiek (lata)	Masa ciała* (kg)	Dawka†									
		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 miesiąc	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 miesiące	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 miesiące	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 miesiące	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 miesięcy	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 miesięcy	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. percentyl w przypadku chłopców uzyskano z siatek centylowych Światowej Organizacji Zdrowia (0-10 lat) i dla Wielkiej Brytanii (11-18 lat).
† Dawki mniejsze lub równe 30 mg należy pobierać strzykawką doustną o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml (1 mg). Dawki większe niż 30 mg (zacienione pola w tabeli) należy pobierać strzykawką doustną o pojemności 10 ml z podziałką co 0,25 ml (2,5 mg).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Zaleca się monitorowanie czynności nerek i wątroby oraz zmniejszenie dawki w przypadku zaburzeń czynności tych narządów (patrz punkt 5.2). Stosowana dawka powinna być w dolnej części normalnego zakresu. Kontrolowanie obrazu krwi, patrz punkt 4.4.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek należy zmniejszyć dawkę i stosować dawkowanie z dolnej części normalnego zakresu (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niedoborem TPMT

U pacjentów z wrodzoną małą aktywnością lub brakiem aktywności S-metylotransferazy tiopurynowa (TPMT) występuje zwiększone ryzyko ciężkich działań toksycznych azatiopryny w przypadku stosowania jej w konwencjonalnych dawkach i na ogół wymagane jest u nich znaczne zmniejszenie dawki. Nie ustalono optymalnej dawki początkowej dla pacjentów z homozygotycznym niedoborem tego enzymu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

U większości pacjentów z heterozygotycznym niedoborem TPMT zalecane dawki azatiopryny są tolerowane, choć u niektórych może być konieczne zmniejszenie dawki. Dostępne są testy pozwalające na genotypowanie i fenotypowanie TPMT (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z wariantem genu NUDT15

U pacjentów z wrodzoną mutacją genu hydrolazy Nudix 15 (NUDT15) występuje zwiększone ryzyko ciężkich działań toksycznych azatiopryny (patrz punkt 4.4). Na ogół u takich pacjentów wymagane jest zmniejszenie dawki, zwłaszcza u pacjentów homozygotycznych względem wariantu genu NUDT15. Przed rozpoczęciem leczenia azatiopryną można rozważyć wykonanie genotypowania wariantów genu NUDT15. W każdym przypadku konieczne jest dokładne monitorowanie morfologii krwi (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jayempi u dzieci i młodzieży w wieku 0 do 16 lat. Dane nie są dostępne.

Stwardnienie rozsiane

Stosowanie produktu leczniczego Jayempi nie jest właściwe w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży.

Inne choroby

Dawkowanie u dzieci i młodzieży jest takie samo jak u osób dorosłych.

Dzieci z nadwagą

U dzieci z nadwagą może być konieczne stosowanie dawek z górnego zakresu dawkowania. Dlatego zaleca się ścisłe monitorowanie odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Jayempi jest przeznaczony do podawania doustnego i wymaga przed podaniem dawki redyspersji przez wstrząsanie.

W celu odmierzenia zalecanej dawki w mililitrach w opakowaniu znajdują się dwie strzykawki doustne o pojemnościach 3 ml i 10 ml. Strzykawki doustne są wyskalowane odpowiednio z podziałką co 0,1 ml (1 mg) i 0,25 ml (2,5 mg).

Personel medyczny powinien poinformować pacjenta lub opiekuna o tym, którą strzykawkę należy stosować, aby zapewnić podanie właściwej objętości leku.

U osób dorosłych, które nie mają trudności z przełykaniem, odpowiedniejsze i dogodniejsze mogą być stałe doustne postacie produktu.

Produkt leczniczy Jayempi należy przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem lub wypiciem mleka bądź 2 godziny po posiłku lub wypiciu mleka.

Po przyjęciu każdej dawki należy wypić wodę, aby mieć pewność, że do żołądka zawsze trafia cała podana dawka.

Środki ostrożności do podjęcia przed przygotowaniem lub podaniem produktu

Każda osoba mająca styczność z produktem leczniczym Jayempi powinna umyć ręce przed podaniem i po podaniu dawki. Aby zmniejszyć ryzyko ekspozycji, rodzice i opiekunowie powinni używać jednorazowych rękawiczek podczas podawania produktu Jayempi.

Należy unikać kontaktu ze skórą i z błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu produktu Jayempi ze skórą lub z błonami śluzowymi należy niezwłocznie i dokładnie umyć skażone miejsce wodą z mydłem. Rozlany płyn należy natychmiast wytrzeć.

Kobiety w ciąży, planujące zajście w ciążę lub karmiące piersią nie powinny mieć kontaktu z produktem Jayempi.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (azatioprynę), 6-merkaptopurynę (metabolit azatiopryny) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Przyjęcie żywej szczepionki, zwłaszcza szczepionki Bacillus Calmette-Guérin (BCG), szczepionki przeciwko odrze, śwince i różyczce (ang. measles, mumps and rubella, MMR), szczepionki przeciwko ospie prawdziwej, żółtej gorączce (patrz punkt 4.5).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie

Leczenie produktem Jayempi w przypadku występujących ciężkich zakażeń, ciężkich zaburzeń czynności wątroby i szpiku kostnego oraz w przypadku występowania zapalenia trzustki należy rozpoczynać jedynie po dokładnej analizie stosunku korzyści do ryzyka i z uwzględnieniem poniższych środków ostrożności.

Należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie obrazu krwi. W razie konieczności należy możliwie jak najbardziej zmniejszyć dawkę podtrzymującą, z utrzymaniem występowania odpowiedzi klinicznej.

Leczenie azatiopryną należy zalecać wyłącznie w przypadku możliwości właściwego monitorowania pacjenta pod kątem skutków hematologicznych i oddziaływania na wątrobę przez cały czas trwania leczenia.
W czasie pierwszych 8 tygodni leczenia należy wykonywać co najmniej raz w tygodniu morfologię krwi obwodowej z oznaczeniem liczby płytek krwi. Badanie należy wykonywać częściej w następujących przypadkach:
- jeśli stosowane są duże dawki;
- u pacjentów w podeszłym wieku;
- jeśli występują zaburzenia czynności nerek. W przypadku wystąpienia hematologicznych działań toksycznych należy zmniejszyć dawkę (patrz też punkty 4.2 i 5.2);
- jeśli występują zaburzenia czynności wątroby. W takim przypadku należy regularnie monitorować czynność wątroby, a w przypadku wystąpienia wątrobowych lub hematologicznych działań toksycznych należy zmniejszyć dawkę (patrz też punkty 4.2 i 5.2).

Specjalne monitorowanie czynności wątroby podczas stosowania azatiopryny jest konieczne zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności tego narządu, ponieważ zgłaszano występowanie zagrażających życiu przypadków uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8). Ma to szczególne znaczenie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i azatioprynę należy stosować jedynie po dokładnej analizie stosunku korzyści do ryzyka.

Azatiopryna ma działanie hepatotoksyczne. W czasie leczenia należy rutynowo wykonywać badania czynności wątroby. Zaleca się częstsze kontrolowanie pacjentów ze stwierdzoną chorobą wątroby lub otrzymujących inne potencjalnie hepatotoksyczne terapie. Notowano przypadki niemarskiego nadciśnienia wrotnego i (lub) choroby naczyń wrotnych i zatokowych. Wczesne objawy kliniczne obejmują zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych, lekką żółtaczkę, małopłytkowość i splenomegalię (patrz punkt 4.8). Pacjenta należy poinformować o objawach uszkodzenia wątroby i zalecić mu natychmiastowy kontakt z lekarzem w razie ich wystąpienia.

Po upływie 8 tygodni częstość badań krwi można zmniejszyć i wykonywać je co miesiąc lub w dłuższych, ale nie przekraczających 3 miesięcy odstępach (maksymalnie co kwartał).

W momencie wystąpienia pierwszych nieprawidłowości w obrazie krwi należy natychmiast przerwać leczenie, ponieważ nawet po jego zakończeniu liczba leukocytów i płytek krwi może nadal się zmniejszać.

Pacjentom otrzymującym azatioprynę należy zalecić, by natychmiast informowali swoich lekarzy o wszelkich oznakach zakażeń, występowaniu nieoczekiwanych zasinień lub krwawień bądź o innych objawach mielosupresji.
Mielosupresja jest odwracalna, jeśli leczenie azatiopryną zostanie natychmiast przerwane.

S-metylotransferaza tiopuryny (TPMT)

W wyniku polimorfizmu genów u około 10% pacjentów występuje zmniejszona aktywność enzymu S-metylotransferazy tiopuryny (TPMT). Zwłaszcza u osób homozygotycznych rozpad azatiopryny jest zmniejszony, a ryzyko wystąpienia działań mielotoksycznych jest zwiększone.

Działanie to może być wzmacniane przez jednocześnie stosowane produkty lecznicze hamujące enzym TPMT, np. olsalazynę, mesalazynę i sulfasalazynę (patrz punkt 4.5). U pojedynczych pacjentów przyjmujących 6-merkaptopurynę (aktywny metabolit azatiopryny) w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi zgłaszano wystąpienie potencjalnego związku między zmniejszoną aktywnością TPMT a wtórną białaczką oraz mielodysplazją (patrz punkt 4.8).
Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie badania w kierunku niedoboru TPMT, zwłaszcza w przypadku leczenia azatiopryną w dużych dawkach lub szybkiego zmniejszania się liczby krwinek.

Pacjenci z wariantem genu NUDT15

U pacjentów z wrodzoną mutacją genu hydrolazy Nudix 15 (NUDT15) przy stosowaniu konwencjonalnych dawek leków z grupy tiopuryn występuje zwiększone ryzyko ciężkich działań toksycznych azatiopryny, takich jak wczesna leukopenia i łysienie. U takich pacjentów zwykle konieczne jest zmniejszenie dawki, zwłaszcza u osób będących homozygotycznymi nosicielami wariantów genu NUDT15 (patrz punkt 4.2). Częstość występowania mutacji genu NUDT15 c.415C>T jest zmienna etnicznie i wynosi około 10% u mieszkańców Azji Wschodniej, 4% u Latynosów, 0,2% u Europejczyków i 0% u Afrykanów. W każdym przypadku zaleca się dokładne monitorowanie obrazu krwi.

Zespół Lescha-Nyhana

Ograniczone dane wskazują na to, że azatiopryna jest nieskuteczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (zespołem Lescha-Nyhana). W związku z tym nie należy stosować azatiopryny u takich pacjentów.

Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca

W czasie podawania leków immunosupresyjnych zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) może przybrać ciężką postać (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem podawania leków immunosupresyjnych lekarz zlecający leczenie powinien sprawdzić występowanie zakażenia VZV w wywiadzie pacjenta. W określaniu wcześniejszej ekspozycji na ten czynnik zakaźny pomocne mogą być testy serologiczne.
Pacjenci wcześniej nienarażeni na tego wirusa ani nieprzechodzący tego zakażenia powinni unikać kontaktu z osobami chorymi na ospę wietrzną lub półpasiec. W przypadku ekspozycji pacjenta na VZV należy w szczególności zapobiec rozwinięciu się u pacjenta ospy wietrznej lub półpaśca i można rozważyć pasywną immunizację za pomocą immunoglobuliny VZIG.
W przypadku wystąpienia u pacjenta zakażenia VZV należy podjąć odpowiednie działania, które mogą obejmować zastosowanie leczenia przeciwwirusowego, przerwanie leczenia azatiopryną i stosowanie leczenia wspomagającego.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PWL)

Przypadki PWL, oportunistycznego zakażenia wywoływanego przez wirusa Johna Cunninghama (JC), były zgłaszane u pacjentów przyjmujących azatioprynę z innymi lekami immunosupresyjnymi (patrz punkt 4.8). W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na PWL należy wstrzymać leczenie immunosupresyjne i wykonać odpowiednie badania pozwalające na postawienie diagnozy.

Mutagenność

Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn leczonych azatiopryną wykazano występowanie zaburzeń chromosomalnych. Ocena roli azatiopryny w ich powstawaniu jest trudna.

Wykazano występowanie zanikających z czasem zaburzeń chromosomalnych w limfocytach u potomstwa pacjentów leczonych azatiopryną. Poza wyjątkowo rzadkimi przypadkami nie obserwowano występowania ewidentnych fizycznych skutków takich zaburzeń u potomstwa pacjentów leczonych azatiopryną.

Wykazano, że u pacjentów leczonych azatiopryną z powodu różnych schorzeń lek ten i światło ultrafioletowe (UV) o długich falach mają synergistyczne działanie klastogenne.

Rakotwórczość

U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym azatioprynę, występuje zwiększone ryzyko powstania zaburzeń limfoproliferacyjnych i innych zmian nowotworowych, a zwłaszcza raków skóry (czerniak i nieczerniak), mięsaków (Kaposiego i nie-Kaposiego) oraz raka *in situ* szyjki macicy (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że zwiększone ryzyko jest związane z intensywnością i długością stosowania immunosupresji. Zgłaszano, że przerwanie stosowania immunosupresji może wywołać częściową regresję zaburzeń limfoproliferacyjnych.

W związku z tym należy ostrożnie stosować schemat leczenia z wieloma lekami immunosupresyjnymi (w tym tiopurynami), ponieważ może on prowadzić do wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych, w tym niektórych prowadzących, zgodnie ze zgłaszanymi przypadkami, do zgonu. Skojarzenie wielu leków immunosupresyjnych podawanych jednocześnie zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z wirusem Epsteina-Barr (EBV).

Zgłaszano przypadki występowania chłoniaka wątroby i śledziony z limfocytów T u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit stosujących azatioprynę jednocześnie z innymi lekami anty-TNF (patrz punkt 4.8).

U pacjentów stosujących wiele leków immunosupresyjnych może występować ryzyko nadmiernej immunosupresji. W związku z tym leczenie należy stosować w najmniejszych skutecznych dawkach.

Podobnie jak u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia raka skóry należy ograniczać narażenie na światło słoneczne i promieniowanie UV, a pacjenci powinni stosować odzież ochronną i kremy z filtrem o wysokim współczynniku ochrony, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia raka skóry i nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8).

Zespół aktywacji makrofagów

Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest znanym, zagrażającym życiu zaburzeniem, które może występować u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, zwłaszcza nieswoistymi zapaleniami jelit. Stosowanie azatiopryny potencjalnie zwiększa ryzyko wystąpienia tego zespołu. W przypadku wystąpienia lub podejrzenia MAS należy jak najszybciej rozpocząć proces diagnostyczny i zastosować leczenie oraz przerwać leczenie azatiopryną. Lekarze powinni zwracać uwagę na występowanie objawów zakażeń, np. zakażeń EBV i cytomegalowirusem (CMV), ponieważ wiadomo, że czynniki te mogą wywoływać MAS.

Teratogenność, antykoncepcja

W badaniach przedklinicznych stwierdzono działanie mutagenne i teratogenne azatiopryny (patrz punkt 5.3). Ponieważ dostępne są sprzeczne wyniki na temat działania teratogennego azatiopryny u ludzi, zarówno mężczyźni, jak i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować antykoncepcję w czasie leczenia azatiopryną i przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia takiego leczenia. Dotyczy to także pacjentów z zaburzeniami płodności z powodu przewlekłej mocznicy, ponieważ po przeszczepie zaburzenia płodności zwykle mijają. Zgłaszano, że azatiopryna negatywnie wpływa na skuteczność domacicznych środków antykoncepcyjnych (spirali lub miedzianych wkładek w kształcie litery T). W związku z tym zaleca się stosowanie innych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.6).

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania azatiopryny i leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, takich jak atrakurium, rokuronium, cisatrakurium czy suksametonium (nazywane też sukcynylocholiną) (patrz punkt 4.5). Przed zabiegiem chirurgicznym lekarz anestezjolog powinien sprawdzić, czy pacjent stosuje azatioprynę.

Szczepienia

U pacjentów z obniżoną odpornością szczepienia żywymi szczepionkami mogą wywoływać zakażenia. Dlatego też zaleca się, aby do upływu co najmniej 3 miesięcy od zakończenia leczenia azatiopryną nie podawać pacjentom żadnych żywych szczepionek (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Podawanie analogów puryn (azatiopryny i merkaptopuryny) może zakłócać szlak niacyny, potencjalnie prowadząc do niedoboru kwasu nikotynowego / pelagry. Zgłoszono kilka przypadków związanych ze stosowaniem azatiopryny, zwłaszcza u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (patrz punkt 4.8). Rozpoznanie pelagry należy rozważyć u pacjentów z miejscową wysypką barwnikową, zapaleniem żołądka i jelit oraz rozległymi zaburzeniami neurologicznymi, w tym pogorszeniem funkcji poznawczych. Należy rozpocząć odpowiednią farmakoterapię w postaci suplementacji niacyny/nikotynamidu i rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania azatiopryny.

Rybawiryna

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i azatiopryny. Rybawiryna może zmniejszać skuteczność azatiopryny i nasilać jej działania toksyczne (patrz punkt 4.5).

Leki cytostatyczne/mielosupresyjne

Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego podawania cytostatycznych produktów leczniczych lub produktów leczniczych, które mogą mieć działanie mielosupresyjne, takich jak penicylamina (patrz punkt 4.5). W przypadku skojarzonego stosowania z glikokortykosteroidami dawkę azatiopryny należy dostosować w zależności od odpowiedzi klinicznej (która może nie być widoczna przez tygodnie lub miesiące) i tolerancji hematologicznej, a dawkę glikokortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać po kilku miesiącach leczenia (patrz punkt 4.2).

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

U pacjentów stosujących azatioprynę zgłaszano przypadki zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjentów stosujących azatioprynę wystąpią objawy wskazujące na PRES, takie jak ból głowy, zmiany stanu psychicznego, drgawki, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić diagnostykę obrazową. W przypadku rozpoznania PRES zaleca się odpowiednie leczenie nadciśnienia tętniczego i drgawek oraz niezwłoczne przerwanie stosowania azatiopryny. W większości zgłoszonych przypadków objawy ustąpiły po odstawieniu azatiopryny i zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sodu benzoesan

Ten produkt leczniczy zawiera 1,5 mg sodu benzoesanu w każdym 1 ml, co odpowiada stężeniu 300 mg/200 ml. Sodu benzoesan może powodować nasilenie żółtaczki (zażółcenie skóry i białkówek oczu) u noworodków (do 4. tygodnia życia).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej dawce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki

Działanie immunosupresyjne azatiopryny może powodować występowanie nietypowych, potencjalnie szkodliwych odpowiedzi na żywe szczepionki. Dlatego też zaleca się, aby do upływu co najmniej 3 miesięcy od zakończenia leczenia azatiopryną nie podawać pacjentom jakichkolwiek żywych szczepionek (patrz punkt 4.4).
Pacjentów poddawanych immunosupresji nie należy szczepić żywymi szczepionkami, ponieważ u takich osób występuje ryzyko pojawienia się zakażeń wskutek podania żywych szczepionek (patrz punkt 4.4).
Prawdopodobne jest wystąpienie zmniejszonej odpowiedzi immunologicznej na szczepionki inaktywowane lub toksoidowe. Działanie takie zaobserwowano w przypadku szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, podawanej pacjentom leczonym skojarzeniem azatiopryny i kortykosteroidów. W związku z tym należy zawsze sprawdzać powodzenie zaszczepienia przez oznaczenie miana przeciwciał.
W małym badaniu klinicznym stwierdzono, że stosowane standardowo w leczeniu dawki azatiopryny nie mają szkodliwego wpływu na odpowiedź immunologiczną na poliwalentną szczepionkę przeciw pneumokokom (co oceniano na podstawie średniego stężenia swoistych przeciwciał przeciwko otoczce).

Wpływ jednocześnie podawanych produktów leczniczych na azatioprynę

Rybawiryna

Rybawiryna hamuje enzym dehydrogenazę monofosforanu inozyny (IMPDH), co prowadzi do zmniejszenia powstawania aktywnych nukleotydów 6-tioguaninowych. Zgłaszano przypadki ciężkiej mielosupresji po jednoczesnym podaniu azatiopryny i rybawiryny, dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania tych leków (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Leki cytostatyczne/mielosupresyjne

Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego podawania cytostatycznych produktów leczniczych lub produktów leczniczych, które mogą mieć działanie mielosupresyjne, takich jak penicylamina (patrz punkt 4.4). Istnieją sprzeczne doniesienia kliniczne na temat interakcji azatiopryny z trimetoprymem/sulfametoksazolem, prowadzących do wystąpienia poważnych zaburzeń hematologicznych.
Zgłaszano przypadki sugerujące powstawanie zaburzeń hematologicznych w związku z jednoczesnym podaniem azatiopryny i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE).
Sugerowano, że cymetydyna i indometacyna mogą mieć działanie mielosupresyjne, które może być nasilone przez jednoczesne podawanie azatiopryny.

Allopurynol, oksypurynol, tiopurynol i inne inhibitory oksydazy ksantynowej

Allopurynol, oksypurynol i tiopurynol hamują aktywność oksydazy ksantynowej, co powoduje zmniejszenie konwersji aktywnego biologicznie kwasu 6-tioinozynowego do nieaktywnego biologicznie kwasu 6-tiomoczowego. W przypadku jednoczesnego podawania allopurynolu, oksypurynolu i (lub) tiopurynolu z 6-merkaptopuryną lub azatiopryną dawkę 6-merkaptopuryny lub azatiopryny należy zmniejszyć do jednej czwartej dawki początkowej (patrz punkt 4.2). U pacjentów leczonych jednocześnie azatiopryną i allopurynolem zgłaszano przypadki zgonów.
Zgodnie z danymi nieklinicznymi inne inhibitory oksydazy ksantynowej, takie jak febuksostat, mogą wydłużać czas działania azatiopryny, co może prowadzić do nadmiernej supresji szpiku kostnego. Nie zaleca się ich jednoczesnego podawania, ponieważ dane pozwalające określić odpowiednie zmniejszenie dawki azatiopryny są niewystarczające.

Pochodne aminosalicylanów

Dane z badań *in vitro* oraz *in vivo* wskazują na to, że pochodne aminosalicylanów (np. olsalazyna, mesalazyna i sulfasalazyna) hamują enzym TPMT. W związku z tym należy rozważyć zastosowanie mniejszych dawek azatiopryny, jeśli jest ona podawana jednocześnie z pochodnymi aminosalicylanów (patrz także punkt 4.4).

Metotreksat

Metotreksat podawany doustnie w dawce 20 mg/m^2 pc. zwiększał wartość AUC 6-merkaptopuryny o mniej więcej 31%, a metotreksat podawany dożylnie w dawce 2 albo 5 mg/m^2 pc. zwiększał wartość AUC 6-merkaptopuryny odpowiednio o 69% i 93%. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny i metotreksatu w dużych dawkach należy dostosować dawkę, tak by utrzymać odpowiednią liczbę białych krwinek.

Infliksymab

Zaobserwowano interakcję między azatiopryną i infliksymabem. U pacjentów otrzymujących ciągłe leczenie azatiopryną wystąpiło przemijające zwiększenie stężenia nukleotydów tioguaniny (aktywnego metabolitu azatiopryny) oraz zmniejszenie średniej liczby leukocytów w pierwszych tygodniach po wlewie infliksymabu, która powróciła do poprzedniego poziomu po 3 miesiącach.

Wpływ azatiopryny na jednocześnie podawane produkty lecznicze

Leki przeciwzakrzepowe

Opisywano zmniejszenie działania przeciwzakrzepowego warfaryny w przypadku jej jednoczesnego stosowania z azatiopryną.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Istnieją dowody kliniczne na antagonistyczne działanie azatiopryny wobec niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie. Dane doświadczalne potwierdzają, że azatiopryna odwraca blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołaną zastosowaniem leków niedepolaryzujących, oraz wykazują, że azatiopryna nasila blokadę nerwowo-mięśniową powstającą na skutek zastosowania leków depolaryzujących (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym

Podczas leczenia azatiopryną zarówno mężczyźni, jak i kobiety w wieku rozrodczym powinni stosować antykoncepcję (patrz punkt 4.4). W okresie leczenia i do upływu 6 miesięcy od jego zakończenia mężczyźni nie powinni płodzić dziecka. Dotyczy to także pacjentek ze zmniejszoną płodnością z powodu przewlekłej mocznicy, ponieważ po przeszczepie zaburzenia płodności zwykle mijają.

Opisy przypadków wskazują, że w czasie leczenia azatiopryną wkładki domaciczne (ang. intrauterine devices, IUD) (spirala lub miedziana wkładka w kształcie litery T) są nieskuteczne. Dlatego należy zalecić pacjentom stosowanie innych lub dodatkowych metod antykoncepcji.

Ciąża

W badaniach na zwierzętach na skutek stosowania azatiopryny obserwowano występowanie wad rozwojowych. W badaniach na zwierzętach azatiopryna miała działanie teratogenne i embriotoksyczne (patrz punkt 5.3). Istnieją sprzeczne doniesienia dotyczące działania teratogennego azatiopryny u ludzi. Azatioprynę w czasie ciąży należy stosować wyłącznie po dokładnej analizie stosunku korzyści do ryzyka.

Wiadomo, że znaczne ilości azatiopryny i jej metabolitów przenikają przez łożysko i worek owodniowy, a wobec tego są przenoszone z matki na płód.

U wielu noworodków, których matki przyjmowały azatioprynę w czasie ciąży, zgłaszano zmiany w obrazie krwi (leukopenię i (lub) małopłytkowość). W czasie ciąży zaleca się szczególnie dokładne monitorowanie parametrów hematologicznych u matki.

U noworodków po ekspozycji na skojarzenie azatiopryny i prednizonu w macicy wykrywano okresowe osłabienie odpowiedzi immunologicznej. Zgłaszano przypadki wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu, przedwczesnych porodów i niskiej masy urodzeniowej w związku ze stosowaniem azatiopryny, zwłaszcza w skojarzeniu z kortykosteroidami. Ponadto dostępne są dane dotyczące samoistnych poronień po ekspozycji zarówno matki, jak i ojca.

Wykazano występowanie zanikających z czasem zaburzeń chromosomalnych w limfocytach u potomstwa pacjentów leczonych azatiopryną. Poza wyjątkowo rzadkimi przypadkami nie obserwowano występowania ewidentnych fizycznych skutków takich zaburzeń u potomstwa pacjentów leczonych azatiopryną.

W związku ze stosowaniem azatiopryny zgłaszano sporadycznie cholestazę ciążową. Wczesne rozpoznanie i przerwanie stosowania azatiopryny może zminimalizować wpływ na płód. Należy jednak przeprowadzić dokładną ocenę korzyści dla matki i wpływu na płód, jeśli potwierdzono cholestazę ciążową.

Karmienie piersią

6-merkaptopuryna, będąca aktywnym metabolitem azatiopryny, została zidentyfikowana w siarze i mleku kobiet leczonych azatiopryną. Produkt Jayempi jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Jeśli nie można uniknąć leczenia azatiopryną, należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie są dostępne dane przedkliniczne ani kliniczne na temat potencjalnego wpływu azatiopryny na płodność u mężczyzn i kobiet (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Jayempi nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: zahamowanie czynności szpiku kostnego (najczęściej przejawiające się jako leukopenia i małopłytkowość) oraz zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne po stosowaniu azatiopryny w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Najcięższe działania niepożądane występują zazwyczaj rzadko do bardzo rzadko i należą do nich: zagrażające życiu uszkodzenie wątroby, nowotwory, w tym wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy, nadwrażliwość, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna martwica naskórka.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne (u biorców przeszczepu leczonych azatiopryną w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi)
	Niezbyt często	Zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne (u pozostałych pacjentów)
	Bardzo rzadko	Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii wywołanej przez wirusa JC po zastosowaniu azatiopryny w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi (patrz punkt 4.4)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	Nowotwory, w tym zaburzenia limfoproliferacyjne, raki skóry (złośliwe nowotwory czerniakowe i nieczerniakowe), mięsaki (Kaposiego i nie-Kaposiego), rak macicy, rak szyjki macicy, ostra białaczka szpikowa i zespoły mielodysplastyczne (patrz też punkt 4.4)
	Bardzo rzadko	Chłoniak wątroby i śledziony z limfocytów T (u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze anty-TNF)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia
	Często	Małopłytkowość
	Niezbyt często	Niedokrwistość
	Rzadko	Niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistość megaloblastyczna i hipoplazja erytroidalna
	Bardzo rzadko	Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Pelagra (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES), drżenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Zapalenie płuc (odwracalne)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, wymioty
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki
	Bardzo rzadko	Zapalenie jelita grubego, zapalenie uchyłków i perforacja jelita u biorców przeszczepu, biegunka (ciężka) u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit
	Nieznana	Zapalenie ślinianki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Cholestaza
	Rzadko	Uszkodzenie wątroby
	Nieznana	Niemarskie nadciśnienie wrotne, choroba naczyń wrotnych i zatokowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Łysienie
	Nieznana	Ostra gorączkowa dermatoza neutrofilowa (zespół Sweeta), reakcja nadwrażliwości na światło
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Pacjenci przyjmujący azatioprynę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, zwłaszcza kortykosteroidami, wykazywali zwiększoną podatność na zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne, w tym ciężkie lub atypowe zakażenia ospą wietrzną, półpaścem i innymi patogenami zakaźnymi (patrz punkt 4.4).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

U pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne, zwłaszcza u agresywnie leczonych pacjentów po przeszczepach, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka nieziarniczego i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza raka skóry (czerniaka i nieczerniaka), mięsaków (Kaposiego i nie-Kaposiego) oraz raka *in situ* szyjki macicy. Należy stosować możliwie najmniejsze dawki leków immunosupresyjnych (patrz punkt 4.4). Zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaków nieziarniczych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów stosujących leki immunosupresyjne, w porównaniu z ogółem populacji, wydaje się przynajmniej częściowo związane z samą chorobą.
Rzadko zgłaszano przypadki wystąpienia ostrej białaczki szpikowej i mielodysplazji (czasami z towarzyszącymi zaburzeniami chromosomalnymi).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Najczęstszym działaniem niepożądanym azatiopryny jest zależne od dawki, zwykle odwracalne zahamowanie czynności szpiku kostnego, najczęściej przejawiające się jako leukopenia, ale czasem także jako małopłytkowość i niedokrwistość, rzadziej jako agranulocytoza, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna.
Występują one zwłaszcza u pacjentów predysponowanych do mielosupresji, takich jak pacjenci z niedoborem TPMT i zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, a także u pacjentów, u których nie udało się zmniejszyć dawki azatiopryny podczas jednoczesnego leczenia allopurynolem (patrz punkty 4.2 i 4.5).

W związku z leczeniem azatiopryną występowały odwracalna, zależna od dawki makrocytoza i zwiększenie stężenia hemoglobiny w krwinkach czerwonych. Obserwowano także zmiany megaloblastyczne w szpiku kostnym, ale ciężka niedokrwistość megaloblastyczna i hipoplazja układu erytroidalnego są rzadkie.

Zaburzenia układu immunologicznego

Po podaniu azatiopryny opisywano sporadyczne występowanie kilku różnych zespołów klinicznych, które wydają się być idiosynkratycznymi objawami nadwrażliwości. Objawami klinicznymi są: ogólne złe samopoczucie, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunka, gorączka, dreszcze, wykwity skórne, rumień guzowaty, zapalenie naczyń, bóle mięśni, bóle stawów, niedociśnienie tętnicze, zaburzenia czynności serca, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby i cholestaza. W wielu przypadkach związek z azatiopryną potwierdzało wystąpienie objawów po ponownym zastosowaniu leku.

Reakcje nadwrażliwości i inne znaczne, leżące u ich podstaw zmiany patologiczne mogły przyczynić się do bardzo rzadko zgłaszanych zgonów.

Natychmiastowe przerwanie leczenia azatiopryną i zapewnienie, jeśli to konieczne, wspomagania krążenia w wielu przypadkach prowadziło do wyzdrowienia. Po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na azatioprynę należy dokładnie, indywidualnie ocenić potrzebę jej dalszego podawania.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit występują głównie w postaci nudności po doustnym przyjęciu azatiopryny. U niewielkiej liczby pacjentów po pierwszym podaniu azatiopryny występowały nudności. W celu zmniejszenia nasilenia nudności dawkę produktu leczniczego należy przyjmować po posiłku.

U pacjentów leczonych azatiopryną, zwłaszcza u pacjentów po przeszczepie nerki oraz u pacjentów ze zdiagnozowanymi nieswoistymi zapaleniami jelit, zgłaszano przypadki zapalenia trzustki. Trudno jest powiązać zapalenie trzustki z podaniem jednego, konkretnego produktu leczniczego, choć ponowne zastosowanie azatiopryny potwierdziło w niektórych przypadkach występowanie związku z leczeniem.

U pacjentów po przeszczepach otrzymujących leczenie immunosupresyjne zgłaszano ciężkie powikłania, w tym zapalenie jelita grubego, zapalenie uchyłków i perforację jelita grubego. Nie ustalono jednak jednoznacznie związku przyczynowo-skutkowego, a pewien wpływ na wystąpienie takich powikłań mogą mieć stosowane w dużych dawkach kortykosteroidy.

U pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit leczonych azatiopryną zgłaszano występowanie ciężkiej biegunki, nawracającej po ponownej ekspozycji na produkt leczniczy. W przypadku jakiegokolwiek zaostrzenia objawów u takich pacjentów należy rozważyć możliwy związek przyczynowo-skutkowy z leczeniem azatiopryną.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Sporadycznie zgłaszano przypadki cholestazy i pogorszenia czynności wątroby zależnych od dawki i występujących podczas leczenia azatiopryną; zwykle ustępowały one po przerwaniu leczenia. Mogą być związane z obrazem reakcji nadwrażliwości.

Opisywano występowanie rzadkich, lecz zagrażających życiu przypadków uszkodzenia wątroby, związanych z przewlekłym podawaniem azatiopryny. W badaniach histologicznych stwierdzano uszkodzenie zatok żylnych wątroby, prosowate wylewy krwawe, chorobę zarostową żył i guzkowy przerost regeneracyjny. W niektórych przypadkach przerwanie stosowania azatiopryny powodowało chwilową lub trwałą poprawę obrazu histologicznego wątroby oraz objawów.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W przypadku stosowania azatiopryny zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu opisywano występowanie łysienia. W wielu przypadkach stan ten ustępował samoistnie mimo kontynuowania leczenia. Związek między łysieniem a stosowaniem leczenia azatiopryną wciąż jest niejasny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Najczęstszym objawem przedawkowania azatiopryny jest mielosupresja z zaburzeniami liczby krwinek, których maksymalne nasilenie może wystąpić po 9 do 14 dniach. Głównymi objawami mielosupresji są: owrzodzenia jamy ustnej i gardła, zasinienia, gorączka o nieznanej etiologii i niewyjaśnione zakażenia.
Ponadto mogą wystąpić samoistne krwawienie oraz znaczne zmęczenie. Objawy takie częściej występują w przypadku długotrwałego, łagodnego przedawkowania niż w przypadku pojedynczego, znacznego przedawkowania.
Opisywano przypadek pacjenta, który przyjął pojedynczą dawkę 7,5 g azatiopryny. Ostre objawy obejmowały nudności, wymioty i biegunkę, po których wystąpiły umiarkowana leukopenia i łagodne zaburzenia czynności wątroby. Powrót do zdrowia przebiegał bez następstw.

Postępowanie

Ponieważ nie jest dostępna swoista odtrutka, należy ściśle monitorować obraz krwi, jeśli to konieczne wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe i dokonać przetoczenia krwi.
W przypadku przedawkowania aktywne przeciwdziałanie (np. zastosowanie węgla aktywnego) prawdopodobnie okaże się skuteczne, jeśli zostanie zastosowane w ciągu 60 minut od spożycia.

Azatiopryna częściowo podlega dializie. Niemniej jednak korzyści z dializy u pacjentów, którzy przedawkowali azatioprynę, są nieznane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne,
kod ATC: L04AX01

Mechanizm działania

Azatiopryna to nieaktywny prolek 6-merkaptopuryny (6-MP) działającej jako antagonista puryny, ale wymagającej wychwytu do komórki i anabolizmu wewnątrzkomórkowego do nukleotydów tioguaninowych (TGN) w celu wywierania działania immunosupresyjnego. TGN i inne metabolity (np. rybonukleotydy 6-metylomerkaptopurynowe) hamują syntezę puryny *de novo* i wzajemne przemiany nukleotydów purynowych. TGN są również włączane do kwasów nukleinowych, co przyczynia się do immunosupresyjnego działania produktu leczniczego.

Inne potencjalne mechanizmy działania azatiopryny obejmują:
- hamowanie szeregu szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych, co zapobiega proliferacji komórek uczestniczących w powstawaniu odpowiedzi odpornościowej (limfocyty B i T) oraz znosi ich aktywność

Ze względu na ten mechanizm działanie lecznicze azatiopryny może występować dopiero po upływie kilku tygodni, a nawet miesięcy leczenia (patrz punkt 4.2).

W odróżnieniu od 6-MP nie określono jednoznacznie aktywności 1-metylo-4-nitro-5-tioimidazolu, będącego metabolitem azatiopryny. W porównaniu z 6-MP wydaje się jednak, że wpływa on na aktywność azatiopryny w różnych układach.

Skuteczność kliniczna

W kontrolowanym badaniu z udziałem pacjentów z miastenią azatiopryna (2,5 mg/kg mc. na dobę) w skojarzeniu z prednizolonem działała o wiele korzystniej w porównaniu z prednizolonem i placebo w kontekście niepowodzenia leczenia. Ponadto po 15 miesiącach możliwe było zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu. Po 36 miesiącach 63% pacjentów w grupie azatiopryny nie wymagało dalszego stosowania glikokortykosteroidu w porównaniu z tylko 20% w grupie placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie azatiopryny jest niepełne i zmienne. Średnia bezwzględna biodostępność 6-MP po podaniu azatiopryny w dawce 50 mg wynosi 47% (zakres: 27-80%). Stopień wchłaniania azatiopryny w całym przewodzie pokarmowym, w tym w żołądku, jelicie czczym i kątnicy, jest zbliżony. Stopień wchłaniania 6-MP po zastosowaniu azatiopryny zmienia się jednak w zależności od miejsca wchłaniania — najwyższe wartości osiąga w jelicie czczym, a następnie w żołądku i kątnicy.

W porównawczym badaniu biodostępności z udziałem zdrowych ochotników dorosłych (n = 29) wykazano, że azatiopryna w dawce 50 mg w postaci zawiesiny doustnej jest biorównoważna referencyjnej tabletce 50 mg pod względem AUC, ale nie C_{max}. Średnia wartość (90% CI) C_{max} w przypadku zawiesiny doustnej była o 12% (93-135%) większa od wartości w przypadku tabletki, chociaż zakres obserwowanych wartości C_{max} był mniej więcej taki sam w przypadku zawiesiny doustnej i tabletki i wynosił odpowiednio 5,7-40,0 oraz 4,4-39,5 ng/ml.

Chociaż nie badano interakcji z pokarmem, przeprowadzono badania farmakokinetyki 6-merkaptopuryny, które mają znaczenie także w przypadku azatiopryny. Średnia względna biodostępność 6-merkaptopuryny była o mniej więcej 26% mniejsza po podaniu z pokarmem i mlekiem w porównaniu z przyjęciem na czczo.
6-merkaptopuryna jest niestabilna w mleku ze względu na obecność oksydazy ksantynowej (30% rozkład w ciągu 30 minut) (patrz „Metabolizm”). Azatioprynę należy przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem lub wypiciem mleka lub 2 godziny po posiłku lub wypiciu mleka (patrz punkt 4.2).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Nie ma korelacji między stężeniami azatiopryny i 6-merkaptopuryny w osoczu a skutecznością terapeutyczną lub toksycznością azatiopryny.

Dystrybucja

Azatiopryna ulega szybkiej dystrybucji w organizmie. Objętość dystrybucji azatiopryny w stanie stacjonarnym (Vdss) jest nieznana. Średnia (±SD) pozorna Vdss 6-MP wynosi 0,9 (±0,8) l/kg, chociaż wartość ta jest prawdopodobnie za mała, gdyż 6-MP jest metabolizowana w całym organizmie, a nie tylko w wątrobie.

Około 30% azatiopryny wiąże się z białkami osocza.

Azatiopryna i jej metabolity przenikają do ośrodkowego układu nerwowego. Stężenie 6-MP w płynie mózgowo-rdzeniowym po podaniu dożylnym lub doustnym jest małe lub pomijalne.

Metabolizm

Azatiopryna jest w warunkach *in vivo* szybko metabolizowana przez S-transferazę glutationową do metabolitów: 6-MP oraz 1-metylo-4-nitro-5-tioimidazolu. 6-MP szybko przenika przez błony komórkowe i jest w znacznym stopniu metabolizowana w licznych, wieloetapowych procesach metabolicznych z wytworzeniem aktywnych i nieaktywnych metabolitów, przy czym żaden enzym nie wykazuje w tych procesach głównej aktywności. Ze względu na złożoność metabolizmu wszystkich przypadków braku skuteczności lub mielosupresji nie da się wyjaśnić jako związanych z hamowaniem pojedynczego enzymu. Główne enzymy odpowiedzialne za metabolizm 6-MP i jej metabolitów to: polimorficzny enzym metylotransferaza tiopurynowa (patrz punkty 4.4 i 4.5), oksydaza ksantynowa (patrz punkty 4.5 i 5.2), dehydrogenaza monofosforanu inozyny (IMPDH) (patrz punkt 4.5) oraz fosforybozylotransferaza hipoksantynowo-guaninowa (HPRT). Inne enzymy uczestniczące w powstawaniu aktywnych i nieaktywnych metabolitów to: syntetaza monofosforanu guanozyny (GMPS, która powoduje powstawanie TGN) oraz pirofosfataza trójfosforanu inozyny (ITPaza). Azatiopryna jest również metabolizowana przez oksydazę aldehydową do postaci prawdopodobnie aktywnej 8-hydroksyazatiopryny. Ponadto w kolejnych procesach metabolicznych powstają różne nieaktywne metabolity.

Istnieją dowody, że polimorfizm w genach kodujących różne układy enzymatyczne uczestniczące w metabolizmie azatiopryny może pozwolić przewidywać działania niepożądane w związku z leczeniem azatiopryną.

Metylotransferaza tiopurynowa (TPMT)

Aktywność TPMT jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia nukleotydów tioguaninowych będących pochodną 6-merkaptopuryny w krwinkach czerwonych, przy czym wyższe stężenia nukleotydów tioguaninowych powodują większe zmniejszenie liczby krwinek białych i neutrofili. U osób z niedoborem TPMT występują bardzo wysokie, cytotoksyczne stężenia TGN.

Za pomocą genotypowania można ustalić wzór alleli u pacjenta. Obecnie za zmniejszenie aktywności TPMT u 95% osób odpowiadają trzy allele: TPMT*2, TPMT*3A i TPMT*3C.
U około 0,3% (1:300) pacjentów występują dwa niefunkcjonalny allele (niedobór homozygotyczny) genu TPMT, a aktywność enzymu jest minimalna lub niewykrywalna. U około 10% pacjentów występuje jeden niefunkcjonalny allel TPMT (heterozygoty), co prowadzi do małej lub średniej aktywności TPMT, podczas gdy u 90% osób występują normalna aktywność TPMT z dwoma funkcjonalnymi allelami. W przypadku grupy około 2% osób może to też skutkować bardzo dużą aktywnością TPMT. Fenotypowanie pozwala określić ilość nukleotydów tiopurynowych lub aktywność TPMT w krwinkach czerwonych, a także dostarczyć innych informacji (patrz punkt 4.4).

Eliminacja

Okres półtrwania w osoczu wynosi 3 do 5 godzin. Po doustnym podaniu 100 mg ^{35}S-azatiopryny 50% radioaktywnego związku jest wydalane z moczem w ciągu 24 godzin, a 12% w kale w ciągu 48 godzin. Głównym składnikiem w moczu jest nieaktywny, utleniony metabolit, tj. tiomocznik. Mniej niż 2% jest wydalane z moczem w postaci azatiopryny lub 6-MP. U zdrowych osób azatiopryna jest eliminowana szybko, a całkowity klirens jest większy niż 3 l/min. Nie są dostępne dane na temat eliminacji nerkowej ani okresu półtrwania azatiopryny. Klirens nerkowy 6-MP i okres jej półtrwania wynoszą odpowiednio 191 ml/min/m^2 oraz 0,9 godziny.

6-merkaptopurynę wykrywano w siarze i mleku kobiet leczonych azatiopryną (6-merkaptopuryna jest wydalana z mlekiem w stężeniu 3,4-18 ng/ml).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie prowadzono specjalnych badań w grupie osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono specjalnych badań dotyczących stosowania azatiopryny w ogólnej populacji dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Dzieci z nadwagą

W badaniu klinicznym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych 18 dzieci w wieku 3-14 lat podzielono równo na dwie grupy; kluczowym czynnikiem podziału był stosunek masy ciała do wzrostu większy lub mniejszy od 75. percentyla. Każde dziecko otrzymywało leczenie podtrzymujące 6-MP, a dawkę obliczano na podstawie powierzchni ciała. Średnia wartość AUC (0-∞) w przypadku 6-MP w grupie powyżej 75. percentyla była 2,4 razy mniejsza od wartości w grupie poniżej 75. percentyla.
Dlatego w pewnych okolicznościach u dzieci z nadwagą konieczne jest stosowanie dawek azatiopryny z górnej części zakresu dawkowania oraz dokładne monitorowanie odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Badania azatiopryny nie wykazały różnic w farmakokinetyce 6-MP u pacjentów z mocznicą w porównaniu z pacjentami po przeszczepie nerki. Ponieważ rola aktywnych metabolitów azatiopryny w przypadku zaburzeń czynności nerek jest bardzo słabo poznana, należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Azatiopryna i (lub) jej metabolity są usuwane w wyniku hemodializy; podczas 8-godzinnej dializy jest usuwane około 45% radioaktywnych metabolitów.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby zmieniają metabolizm azatiopryny. Konwersja azatiopryny do aktywnych metabolitów jest ograniczona. Zmniejszona jest jednak eliminacja metabolitów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Przeprowadzono badanie azatiopryny w grupie pacjentów po przeszczepie nerki. Podzielono ich na trzy grupy: pacjentów bez chorób wątroby, pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby bez marskości i pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby z marskością wątroby. W badaniu wykazano, że stężenie 6-merkaptopuryny było 1,6-krotnie większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby bez marskości i 6-krotnie większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby z marskością wątroby w porównaniu z pacjentami bez chorób wątroby. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny wpływ na rozrodczość

W badaniach embriotoksyczności azatiopryna wykazywała działanie teratogenne lub powodowała obumieranie zarodków u różnych gatunków zwierząt. U królików dawka 5-15 mg/kg mc. na dobę powodowała wady szkieletu. U myszy i szczurów dawki 1-2 mg/kg mc. na dobę były śmiertelne dla zarodków. Wyniki te wystąpiły przy dawkach podobnych lub większych niż dawki terapeutyczne stosowane u ludzi.

Mutagenność

Azatiopryna wykazywała działanie mutagenne w wielu badaniach genotoksyczności w warunkach *in vitro* oraz *in vivo*.

Rakotwórczość

W długoterminowych badaniach rakotwórczości azatiopryny u myszy i szczurów otrzymujących dawki nawet 2-krotnie większe od dawek terapeutycznych stosowanych u ludzi oraz u myszy z obniżoną odpornością otrzymujących mniejsze dawki obserwowano zwiększoną częstość występowania mięsaków limfatycznych (u myszy) oraz guzów i raków płaskonabłonkowych (u szczurów).

Dane dotyczące młodych zwierząt

Nie prowadzono badań na młodych zwierzętach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu benzoesan (E211)
Sukraloza (E955)
Aromat bananowy
Kwas cytrynowy jednowodny
Celuloza mikrokrystaliczna i kroskarmeloza sodowa
Guma ksantanowa
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Po pierwszym otwarciu: 12 tygodni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce (patrz punkt 6.6).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

200 ml zawiesiny doustnej w butelce ze szkła oranżowego typu III z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci (z HDPE z warstwą wyścielającą ze spienionego polietylenu).

Każde opakowanie zawiera jedną butelkę, łącznik do butelki wykonany z LDPE, strzykawkę do dawkowania doustnego o pojemności 3 ml (z podziałką co 0,1 ml) oraz strzykawkę do dawkowania doustnego o pojemności 10 ml (z podziałką co 0,25 ml).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy zalecić rodzicom, opiekunom i pacjentom, aby przechowywali produkt Jayempi w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w zamkniętej szafce. Przypadkowe spożycie może być śmiertelne dla dzieci.

Butelkę należy przechowywać szczelnie zamkniętą, aby zachować integralność produktu i zmniejszyć ryzyko przypadkowego rozlania.
Aby dobrze wymieszać zawiesinę doustną, butelką należy wstrząsnąć.

Usuwanie

Produkt leczniczy Jayempi jest cytotoksyczny. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1557/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwca 2021
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jayempi 10 mg/ml zawiesina doustna
azatiopryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml zawiesiny doustnej zawiera 10 mg azatiopryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera także: sodu benzoesan (E211). Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna
Jedna butelka
Jeden łącznik do butelki
Jedna strzykawka do dawkowania o pojemności 3 ml
Jedna strzykawka do dawkowania o pojemności 10 ml

200 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza, używać strzykawek do dawkowania dołączonych do opakowania.
Przed użyciem wstrząsnąć butelką.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny: zachować ostrożność.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Wyrzucić 12 tygodni po pierwszym otwarciu.
Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1557/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Jayempi

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jayempi 10 mg/ml zawiesina doustna
azatiopryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml zawiesiny doustnej zawiera 10 mg azatiopryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera także sodu benzoesan (E211). Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna
200 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza, używać strzykawek do dawkowania dołączonych do opakowania.
Przed użyciem wstrząsnąć butelką.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny: zachować ostrożność.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Wyrzucić 12 tygodni po pierwszym otwarciu.
Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1557/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Jayempi 10 mg/ml zawiesina doustna
azatiopryna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Jayempi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jayempi
3. Jak przyjmować lek Jayempi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Jayempi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Jayempi i w jakim celu się go stosuje

Jayempi 10 mg/ml zawiesina doustna zawiera substancję czynną azatioprynę. Należy ona do grupy leków zwanych lekami immunosupresyjnymi.
Leki te zmniejszają aktywność układu odpornościowego (mechanizmu obronnego organizmu).

Lek Jayempi stosuje się:
- w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu przez organizm. W tym celu lek Jayempi zwykle stosuje się z innymi lekami immunosupresyjnymi;
- w leczeniu niektórych chorób przewlekłych, w których układ odpornościowy reaguje przeciwko organizmowi. Lek Jayempi zwykle stosuje się w skojarzeniu ze steroidami lub z innymi lekami przeciwzapalnymi. Do takich chorób należą:
  - ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów lub przewlekłe zapalenie wielostawowe (długotrwały, przewlekły stan zapalny wielu stawów), jeśli nie uzyskano kontroli choroby w przypadku stosowania innych leków;
  - umiarkowanie ciężkie do ciężkich postaci nieswoistych zapaleń jelit (choroby jelita grubego, takie jak choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego);
  - przewlekłe zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby) — choroba wątroby;
  - toczeń rumieniowaty układowy (choroba, w której układ odpornościowy atakuje różne narządy);
  - zapalenie skórno-mięśniowe (nasilający się stan zapalny mięśni występujący z wysypką skórną);
  - guzkowe zapalenie tętnic (zapalenie naczyń krwionośnych);
  - pęcherzyca zwykła oraz pemfigoid pęcherzowy (choroby pęcherzowe skóry);
  - choroba Behçeta (nawracający stan zapalny, zwłaszcza oczu oraz błon śluzowych w obrębie jamy ustnej i narządów płciowych);
  - oporna na leczenie, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (choroba krwi, w przebiegu której niszczone są krwinki czerwone);
  - przewlekła, oporna na leczenie, idiopatyczna małopłytkowość immunologiczna (podskórne krwawienia pojawiające się na skutek uszkodzenia płytek krwi i zmniejszenia ich liczby);
  - miastenia uogólniona (choroba uszkadzająca nerwy i powodująca osłabienie mięśni);

- nawrotowa postać stwardnienia rozsianego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jayempi

Kiedy nie przyjmować leku Jayempi

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na azatioprynę, inny lek o nazwie merkaptopuryna lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka karmi piersią;
- jeśli pacjent niedawno przyjął żywą szczepionkę, np. szczepionkę przeciwko gruźlicy (BCG), ospie wietrznej, przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR) lub żółtej gorączce.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Jayempi należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie;
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby;
- jeśli u pacjenta występuje choroba szpiku kostnego lub trzustki;
- jeśli u pacjenta występuje choroba nazywana zespołem Lescha-Nyhana (wrodzony niedobór enzymu fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej);
- jeśli u pacjenta występuje schorzenie związane z niewystarczającym wytwarzaniem w organizmie enzymu nazywanego metylotransferazą tiopurynową (TPMT) lub hydrolazy Nudix 15 (NUDT15);
- jeśli pacjent przyjmuje takie leki, jak mesalazyna, olsalazyna lub sulfasalazyna (stosowane w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit);
- jeśli pacjent przyjmuje leki, które wpływają na czynność szpiku kostnego (wytwarzającego komórki krwi), jak penicylamina i leki cytotoksyczne.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów, należy o tym powiedzieć lekarzowi: zażółcenie skóry i białkówek oczu (żółtaczka), łatwe powstawanie siniaków, dyskomfort w jamie brzusznej, utrata apetytu, zmęczenie, nudności lub wymioty. W niektórych przypadkach odstawienie leku Jayempi może złagodzić objawy.

Jeśli pacjent zauważy nieoczekiwane powstawanie siniaków lub krwawienie w czasie leczenia lub jeśli u pacjenta wystąpią objawy zakażenia, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Zakażenia

Leczenie lekiem Jayempi zwiększa ryzyko zakażeń, a ich przebieg może być cięższy (patrz także punkt 4).
Ponieważ ospa wietrzna (wywoływana przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca, VZV) może mieć ciężki przebieg w przypadku przyjmowania leku Jayempi, należy unikać kontaktu z osobami chorującymi na ospę wietrzną lub półpasiec.
Należy poinformować lekarza o przypadkach kontaktu z osobami chorującymi na ospę wietrzną lub półpasiec.
Lekarz zdecyduje, czy konieczne jest zastosowanie leków przeciwwirusowych i przerwanie leczenia lekiem Jayempi.

Badania krwi

Przez pierwszych 8 tygodni leczenia konieczne będzie wykonywanie co najmniej raz w tygodniu badań krwi w celu sprawdzenia liczby krwinek. Częstsze wykonywanie badań może być konieczne, gdy:
- pacjent przyjmuje duże dawki leku Jayempi;

- pacjent jest w podeszłym wieku;
- u pacjenta występuje zaburzenie czynności nerek lub wątroby.

Chociaż zmiany w obrazie krwi zwykle występują na początku leczenia, to mogą wystąpić też później, w jego trakcie. Dlatego nawet u pacjentów w stanie stabilnym zaleca się regularne przeprowadzanie badań krwi podczas długotrwałego leczenia.
Po upływie 8 tygodni badania krwi należy wykonywać co miesiąc albo co najmniej co 3 miesiące.

TPMT i warianty genu NUDT15

Jeśli u pacjenta występują wrodzone warianty genów TPMT i (lub) NUDT15 (genów uczestniczących w rozkładaniu azatiopryny w organizmie), wiąże się z tym większe ryzyko zakażeń i wypadania włosów, w takim przypadku lekarz może zastosować mniejszą dawkę leku.
Lekarz może także zalecić pacjentowi wykonanie testu sprawdzającego, jak dobrze organizm jest w stanie rozkładać ten lek. Po przeprowadzeniu testu lekarz może zmienić dawkę leku.

Niedobór witaminy B3 (pelagra)

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi biegunka, miejscowa wysypka barwnikowa, pogorszenie pamięci, zdolności logicznego myślenia lub innych zdolności poznawczych, ponieważ objawy te mogą wskazywać na niedobór witaminy B3 (niedobór kwasu nikotynowego, pelagra).

Uszkodzenie wątroby

Leczenie lekiem Jayempi może mieć wpływ na wątrobę. Lekarz będzie regularnie kontrolować czynność wątroby. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy uszkodzenia wątroby, należy o tym poinformować lekarza (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Przyjmowanie leku Jayempi może zwiększać ryzyko:

- ciężkiego stanu nazywanego zespołem aktywacji makrofagów (nadmierna aktywacja krwinek białych związana ze stanem zapalnym), który zwykle występuje u osób z pewnego rodzaju zapaleniem stawów;
- powstania guzów, zwłaszcza w przypadku przyjmowania leków immunosupresyjnych w dużych dawkach lub przez długi czas;
- powstania nowotworów, takich jak rak skóry związany z narażeniem na słońce. W związku z tym należy unikać nadmiernego narażenia na światło słoneczne i promieniowanie UV, nosić odzież ochronną i stosować krem z filtrem (o minimalnej wartości SPF 30);
- zaburzeń limfoproliferacyjnych (stanów, w których organizm niekontrolowanie wytwarza krwinki białe, nazywane limfocytami). W przypadku leczenia kilkoma lekami immunosupresyjnymi (w tym tiopurynami, takimi jak azatiopryna) stan ten może prowadzić do zgonu;
- zakażeń wirusowych układu limfatycznego (zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Epsteina-Barr), zwłaszcza w przypadku jednoczesnego podawania kilku leków immunosupresyjnych.

Lek Jayempi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Wynika to z tego, że lek Jayempi może wpływać na działanie niektórych leków. Również niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Jayempi:
- **rybawiryna** — stosowana w leczeniu zakażeń wirusowych;
- **allopurynol, oksypurynol lub tiopurynol** albo inne inhibitory oksydazy ksantynowej, takie jak **febuksostat** (stosowane głównie w leczeniu dny moczanowej);

- **mesalazyna, olsalazyna i sulfasalazyna** (stosowane w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit, takich jak choroba Leśniowskiego-Crohna);
- **leki przeciwzakrzepowe**, takie jak **warfaryna**;
- **inhibitory ACE**, takie jak enalapryl, lizynopryl, peryndopryl i ramipryl (stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub w przypadku niewydolności serca);
- **trimetoprym z sulfametoksazolem** (antybiotyk);
- **cymetydyna** (stosowana w leczeniu wrzodów przewodu pokarmowego);
- **indometacyna** (stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów);
- **penicylamina** (stosowana przede wszystkim w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów);
- **leki cytotoksyczne** (stosowane w leczeniu guzów, jak np. **metotreksat**);
- **żywe szczepionki** — należy ich unikać w czasie leczenia lekiem Jayempi, ponieważ mogą być szkodliwe;
- **atrakurium** lub chlorek **suksametonium** — stosowane podczas zabiegów chirurgicznych jako środki zwiotczające mięśnie;
- **infliksymab** (stosowany w leczeniu chorób zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna oraz łuszczyca).

Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować lekarza o przyjmowaniu azatiopryny, ponieważ leki zwiotczające mięśnie stosowane w ramach znieczulania mogą wchodzić z nią w interakcje.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety przyjmujące lek Jayempi oraz partnerki mężczyzn przyjmujących lek Jayempi nie mogą zachodzić w ciążę w okresie leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu. Zarówno pacjentki, jak i pacjenci przyjmujący lek Jayempi muszą stosować skuteczną antykoncepcję w okresie leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu. U kobiet przyjmujących lek Jayempi (i partnerek mężczyzn przyjmujących lek Jayempi) wkładki domaciczne nie są odpowiednim środkiem antykoncepcji.

W przypadku planowania zajścia w ciążę należy porozmawiać z lekarzem.
Kobiety w ciąży powinny przyjmować lek Jayempi tylko wtedy, gdy zalecił to lekarza. **Jeśli pacjentka jest w ciąży lub uważa, że może być w ciąży, powinna jak najszybciej poinformować o tym lekarza.**

Jeśli w czasie ciąży wystąpi intensywny świąd bez wysypki, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Mogą również wystąpić nudności i utrata apetytu razem ze świądem, co wskazuje, że u pacjentki występuje choroba zwana cholestazą ciążową (choroba wątroby występująca w trakcie ciąży). Ta choroba może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

U nowo narodzonych dzieci, których matki otrzymywały azatioprynę podczas ciąży, mogą wystąpić zmiany liczby krwinek. Zaleca się regularne wykonywanie badań krwi w okresie ciąży.

Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem Jayempi. Wynika to z faktu, że małe ilości leku mogą przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli podczas przyjmowania tego leku występują działania niepożądane lub zawroty głowy.

Lek Jayempi zawiera sodu benzoesan (E211)

1 ml leku zawiera 1,5 mg sodu benzoesanu (E211). Sodu benzoesan może powodować nasilenie żółtaczki (zażółcenie skóry i białkówek oczu) u noworodków (do 4. tygodnia życia).

Lek Jayempi zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Jayempi

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka

Dawka leku Jayempi zależy od masy ciała, leczonej choroby, stopnia jej kontrolowania i ogólnego stanu zdrowia. Lekarz określi właściwą dawkę dla pacjenta i może ją zmieniać w czasie leczenia. Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo powinien stosować ten lek.

W celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionych narządów zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 5 mg na kg masy ciała na dobę, a po kilku tygodniach lub miesiącach jest zmniejszana do 1–4 mg na kg masy ciała na dobę.
Dawka stosowana w przypadku innych chorób wynosi zwykle 1 do 3 mg na kg masy ciała na dobę.

Choroba nerek lub wątroby
W przypadku choroby nerek lub wątroby dawka leku może być zmniejszona.

Stosowanie u dzieci
Dawkowanie u dzieci i młodzieży jest takie samo jak u osób dorosłych.
Do tej pory nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności azatiopryny w leczeniu przewlekłego zapalenia stawów (młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów) i stwardnienia rozsianego u dzieci. W związku z tym nie zaleca się stosowania leku Jayempi w leczeniu tych chorób u dzieci.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku
Konieczne może być zmniejszenie dawki.

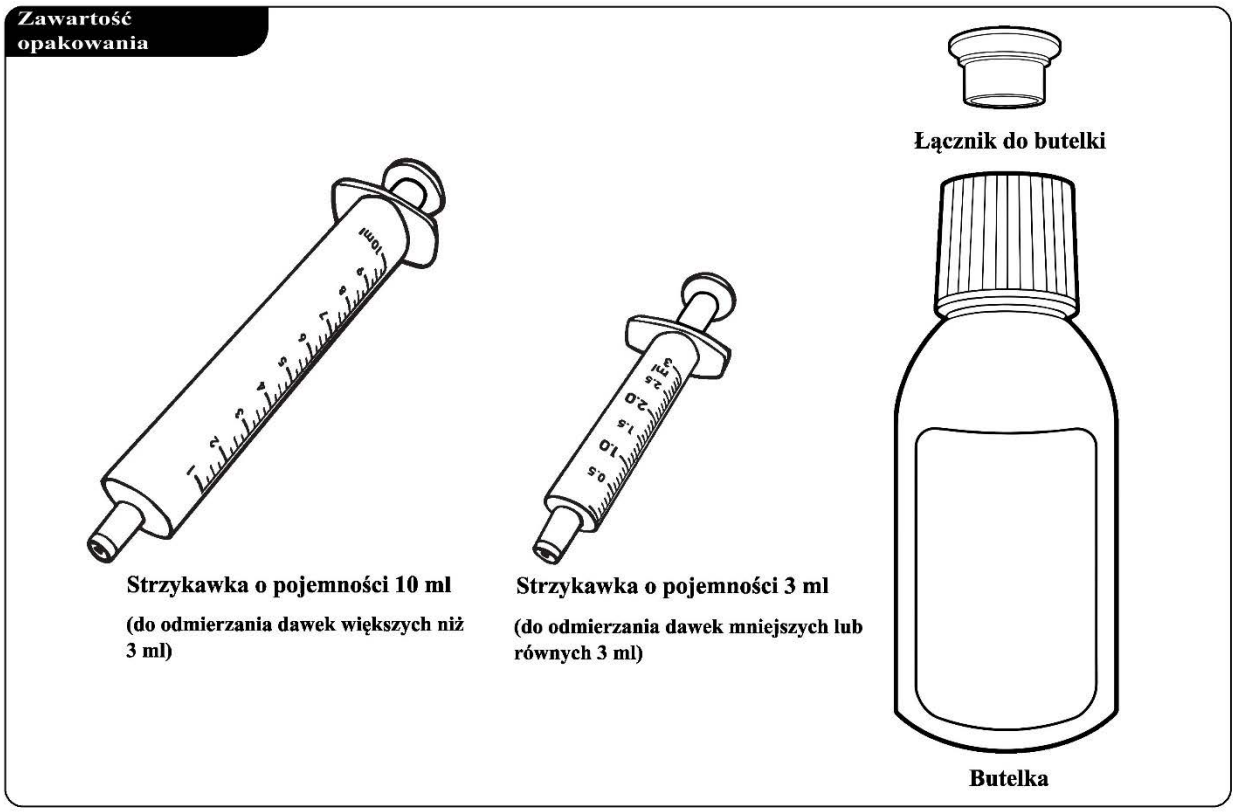
Stosowanie leku Jayempi z jedzeniem i piciem

Lek Jayempi należy przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem lub wypiciem mleka bądź 2 godziny po posiłku lub wypiciu mleka. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Po przyjęciu każdej dawki leku Jayempi należy wypić trochę wody. Dzięki temu można mieć pewność, że cała dawka leku przedostanie się do przewodu pokarmowego.

Postępowanie z lekiem

Opakowanie zawiera butelkę z lekiem o pojemności 200 ml, zakrętkę, łącznik do butelki i dwie strzykawki do dawkowania (o pojemności 3 ml i o pojemności 10 ml). Lek należy zawsze podawać za pomocą strzykawek dołączonych do opakowania.



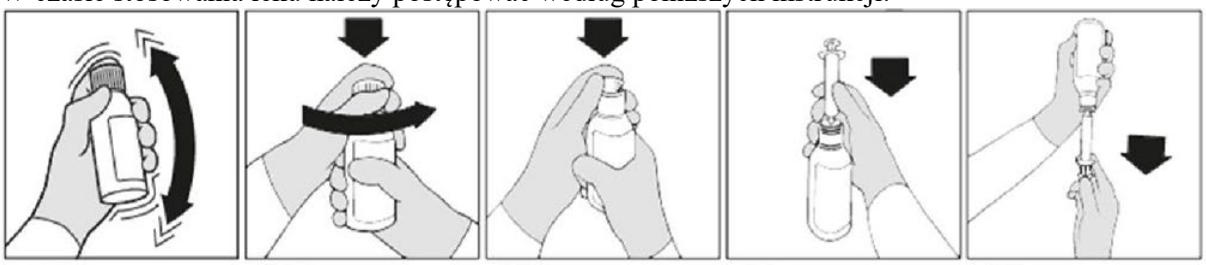
- **Mniejsza** strzykawka doustna o pojemności 3 ml jest wyskalowana w zakresie od 0,5 ml do 3 ml z mniejszą podziałką co 0,1 ml. Służy do odmierzania dawek do 30 mg w krokach co 1 mg (0,1 ml).
  Na przykład:
  - jeśli zalecana dawka wynosi 14 mg, należy użyć strzykawki o pojemności 3 ml i pobrać nią objętość 1,4 ml;
  - jeśli zalecana dawka wynosi 26 mg, należy użyć strzykawki o pojemności 3 ml i pobrać nią objętość 2,6 ml.

- **Większa** strzykawka doustna o pojemności 10 ml jest wyskalowana w zakresie od 1 ml do 10 ml z mniejszą podziałką co 0,25 ml. Służy do odmierzania dawek większych niż 30 mg w krokach co 2,5 mg (0,25 ml).
  Na przykład:
  - jeśli zalecana dawka wynosi 32 mg, należy użyć strzykawki o pojemności 10 ml i pobrać nią objętość 3,25 ml;
  - jeśli zalecana dawka wynosi 54 mg, należy użyć strzykawki o pojemności 10 ml i pobrać nią objętość 5,5 ml;
  - jeśli zalecana dawka wynosi 140 mg, należy dwukrotnie użyć strzykawki o pojemności 10 ml i pobrać nią najpierw 10,0 ml, a następnie 4,0 ml (łącznie 14 ml).

Ważne jest, aby używać właściwej strzykawki dozującej. Lekarz lub farmaceuta poinformują, której strzykawki należy używać w zależności od zaleconej dawki.

W przypadku przyjmowania leku lub podawania go dziecku lub innej osobie należy umyć ręce przed rozpoczęciem i po zakończeniu podawania. Rozlany płyn należy natychmiast wytrzeć. Aby zmniejszyć ryzyko kontaktu z lekiem, należy stosować jednorazowe rękawiczki podczas podawania leku Jayempi.
W przypadku kontaktu leku Jayempi ze skórą, z oczami lub nosem należy niezwłocznie i dokładnie umyć zanieczyszczone miejsce wodą z mydłem.

W czasie stosowania leku należy postępować według poniższych instrukcji:



Rysunek 1 **Rysunek 2** **Rysunek 3** **Rysunek 4** **Rysunek 5**

1. Przed przystąpieniem do odmierzania leku Jayempi włożyć jednorazowe rękawiczki.
2. Wstrząsnąć butelką z lekiem, aby dobrze wymieszać lek **(rysunek 1)**.
3. Zdjąć zakrętkę z butelki **(rysunek 2)**, wcisnąć mocno łącznik do wnętrza szyjki butelki i tak zostawić w celu dalszego odmierzania dawek **(rysunek 3)**.
4. Wcisnąć końcówkę strzykawki dozującej do otworu w łączniku **(rysunek 4)**. Lekarz lub farmaceuta poinformują pacjenta o tym, jakiej strzykawki należy użyć.
5. Odwrócić butelkę do góry dnem **(rysunek 5)**.
6. Odciągnąć tłok strzykawki, tak by lek został pobrany z butelki do strzykawki. Odciągnąć tłok do oznaczenia na podziałce odpowiadającego zaleconej dawce **(rysunek 5)**. W razie wątpliwości co do ilości leku pobieranego do strzykawki należy zawsze zwracać się po poradę do lekarza lub pielęgniarki.
7. Odwrócić butelkę z powrotem dnem do dołu i ostrożnie wyjąć strzykawkę z łącznika, trzymając ją za korpus, a nie za tłok.
8. Delikatnie włożyć końcówkę strzykawki do ust po wewnętrznej stronie policzka.
9. Powoli i delikatnie wciskać tłok, aby łagodnie podać lek do ust po wewnętrznej stronie policzka i połknąć go. NIE NALEŻY na siłę wciskać tłoka ani wstrzykiwać leku do tylnej części jamy ustnej lub gardła, ponieważ może dojść do zakrztuszenia się.
10. Wyjąć strzykawkę z ust.
11. Połknąć dawkę zawiesiny doustnej, a następnie wypić trochę wody, upewniając się, że w ustach nie ma żadnych pozostałości leku.
12. Zostawić łącznik w butelce i zamknąć ją zakrętką. Upewnić się, że zakrętka jest szczelnie dokręcona.
13. Umyć strzykawkę pod zimną lub ciepłą bieżącą wodą i dobrze wypłukać. Trzymać strzykawkę pod wodą i kilka razy poruszyć tłokiem do góry i do dołu, aby upewnić się, że wnętrze strzykawki jest czyste. Pozostawić strzykawkę do całkowitego wyschnięcia przed ponownym użyciem do podania kolejnej dawki. Przechowywać strzykawkę w czystym miejscu wraz z lekiem.

Powtarzać powyższe czynności podczas podawania każdej dawki zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Jayempi

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Jayempi należy natychmiast poinformować lekarza lub niezwłocznie zgłosić się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie z lekiem.

Najbardziej prawdopodobnym skutkiem przedawkowania leku jest zahamowanie czynności szpiku kostnego, osiągające maksymalne nasilenie po 9-14 dniach od przyjęcia dawki.
Zahamowanie czynności szpiku kostnego powoduje zmniejszenie liczby krwinek, a w ciężkich przypadkach może prowadzić do niebezpiecznych zakażeń i innych poważnych skutków. Niektóre objawy zahamowania czynności szpiku kostnego obejmują: uczucie zmęczenia, owrzodzenia w jamie ustnej i gardle, gorączkę i zakażenie oraz niewyjaśnione powstawanie siniaków i krwawienie.

Pominięcie przyjęcia leku Jayempi

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę jak zwykle.
W przypadku pominięcia więcej niż jednej dawki należy porozmawiać z lekarzem.

Przerwanie przyjmowania leku Jayempi

Leczenie lekiem Jayempi powinno zawsze przebiegać pod ścisłym nadzorem lekarskim. W przypadku chęci wstrzymania lub przerwania leczenia należy porozmawiać z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych poniżej ciężkich działań niepożądanych, należy przerwać przyjmowanie leku Jayempi i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub niezwłocznie zgłosić się do szpitala:

- reakcje alergiczne, których objawami mogą być:
  ogólne zmęczenie, zawroty głowy, nudności, wymioty lub biegunka, wysoka temperatura ciała (gorączka), drżenie lub dreszcze, zaczerwienienie skóry, guzki na skórze lub wysypka skórna, ból mięśni lub stawów, zmiana barwy moczu (zaburzenia czynności nerek), problemy dotyczące wątroby oraz zablokowanie (niedrożność) dróg żółciowych, ból w klatce piersiowej, duszności lub obrzęk nóg (zaburzenia czynności serca), dezorientacja, uczucie oszołomienia lub osłabienia (spowodowane niskim ciśnieniem krwi).
- zaburzenia krwi i szpiku kostnego, których objawy obejmują osłabienie, zmęczenie, bladość, skłonność do powstawania siniaków, nietypowe krwawienia lub zakażenia (mogą to być bardzo częste działania niepożądane, które mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób).
- odwracalny obrzęk mózgu z objawami, takimi jak silny ból głowy, zaburzenia widzenia, drgawki, dezorientacja i zmniejszona świadomość, z wysokim ciśnieniem krwi lub bez wysokiego ciśnienia krwi [zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)].

Jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych poniżej ciężkich działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub niezwłocznie zgłosić się do szpitala:

- gorączka lub zauważalne objawy zakażenia, takie jak ból głowy i ciała, kaszel lub trudności w oddychaniu (podobnie jak w przypadku zakażenia w obrębie klatki piersiowej);
- kontakt z osobami chorującymi na ospę wietrzną lub półpasiec;
- zauważenie następujących objawów: ciemne (smoliste) stolce, krew w stolcu, ból brzucha lub zażółcenie skórny i białkówek oczu;
- łatwe powstawanie siniaków lub występowanie nietypowych krwawień;
- uczucie skrajnego zmęczenia;
- wyczuwalne guzy w dowolnym miejscu na ciele;
- zauważenie zmian skórnych, np. pęcherzy lub łuszczenia;
- gwałtowne pogorszenie stanu zdrowia.

Inne działania niepożądane obejmują:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- mała liczba komórek w szpiku kostnym (objawy, patrz powyżej);

- mała liczba krwinek białych w badaniach krwi (leukopenia), mogąca prowadzić do zakażenia;
- zakażenia u biorców przeszczepu przyjmujących lek Jayempi w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), mogąca prowadzić do łatwego powstawania siniaków lub krwawienia;
- nudności;
- wymioty.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), mogąca powodować zmęczenie, bóle głowy, duszności podczas wysiłku, zawroty głowy i bladość;
- zapalenie trzustki, zwłaszcza u biorców przeszczepu i pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit;
- zakażenia u pacjentów, którzy nie przyjmowali innych leków immunosupresyjnych w skojarzeniu z azatiopryną;
- reakcje nadwrażliwości (objawy, patrz powyżej);
- problemy dotyczące wątroby, które mogą powodować jasne stolce, ciemne zabarwienie moczu, swędzenie i zażółcenie skóry oraz białek oczu;
- zastój żółci;
- pogorszenie parametrów czynności wątroby w badaniach.

Uszkodzenie wątroby i zastój żółci są zależne od dawki i zwykle ustępują po przerwaniu leczenia.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów):

- różne rodzaje nowotworów złośliwych, w tym złośliwe zaburzenia układu krwiotwórczego, takie jak ostra białaczka szpikowa i zespoły mielodysplastyczne, które są typowe dla zahamowania układu odpornościowego, rak węzłów chłonnych (chłoniak nieziarniczy), rak tkanek miękkich (np. mięsak Kaposiego lub mięsak inny niż Kaposiego) lub rak skóry (czerniak i inny niż czerniak) lub rak lity (np. macicy lub szyjki macicy);
- zmniejszenie liczby niektórych krwinek białych lub czerwonych (agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, hipoplazja erytroidalna), wszystkich krwinek (pancytopenia), zwiększona częstość występowania nieprawidłowych, nadmiernie dużych, niedojrzałych krwinek czerwonych (niedokrwistość megaloblastyczna);
- ciężkie uszkodzenie wątroby, mogące zagrażać życiu, zwłaszcza u pacjentów poddawanych długotrwale leczeniu (np. uraz wątroby);
  wypadanie włosów. W wielu przypadkach stan poprawia się mimo kontynuowania leczenia azatiopryną. Związek między wypadaniem włosów a stosowaniem azatiopryny jest niejasny.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 pacjentów):

- niedokrwistość spowodowana zwiększonym rozpadem krwinek czerwonych (niedokrwistość hemolityczna);
- ciężkie reakcje skórne z powstawaniem pęcherzy i odwarstwianiem skóry, zwłaszcza w obrębie kończyn, jamy ustnej, oczu i narządów płciowych, z towarzyszącym złym stanem ogólnym i gorączką (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka);
  reakcje nadwrażliwości zakończone zgonem (objawy, patrz powyżej);
- stan zapalny w tkankach płuc bez zakażenia (zapalenie płuc), ustępujące po przerwaniu leczenia lekiem Jayempi;
- ciężkie choroby zapalne jelita grubego (zapalenie jelita, zapalenie uchyłków) i perforacja jelita u biorców przeszczepu;
- ciężka biegunka u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit;

- zaburzenia żołądka i jelit prowadzące do wystąpienia biegunki, bólu brzucha, zaparć, nudności i wymiotów;
- wystąpienie pewnego rodzaju nowotworu krwi (chłoniak wątroby i śledziony z limfocytów T) u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit leczonych niektórymi innymi produktami leczniczymi hamującymi czynnik martwicy nowotworów;
- choroba istoty białej mózgu (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, znana również jako PWL), wywoływana przez wirusa Johna Cunninghama (JC).

W przypadku występowania nudności ze sporadycznymi wymiotami lekarz może zalecić przyjmowanie leku Jayempi po posiłku, aby zmniejszyć te objawy. Należy poinformować lekarza o wystąpieniu ciężkiej biegunki lub nudności i wymiotów.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES; objawy, patrz powyżej);
- niedobór witaminy B3 (pelagra) związany z miejscową barwnikową wysypką skórną, biegunką i zaburzeniami pamięci, logicznego myślenia i innych umiejętności myślenia.
- występowanie wysypki (wypukłe czerwone, różowe lub purpurowe guzki, które są bolesne przy dotyku), zwłaszcza na ramionach, dłoniach, palcach, twarzy i szyi, której może towarzyszyć gorączka (zespół Sweeta, nazywany też ostrą gorączkową dermatozą neutrofilową);
- wrażliwość na światło słoneczne, mogąca powodować odbarwienia skóry lub wysypkę;
- zapalenie ślinianki;
- drżenie;
- zaburzenia wątroby (niemarskie nadciśnienie wrotne, choroba naczyń wrotnych i zatokowych).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Jayempi

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
- Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce, aby zapobiec zepsuciu się leku i zmniejszyć ryzyko przypadkowego rozlania.
- Po pierwszym otwarciu butelki niewykorzystaną zawartość należy wyrzucić po 12 tygodniach.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Jayempi

Substancją czynną leku jest azatiopryna. 1 ml zawiesiny doustnej zawiera 10 mg azatiopryny.

Pozostałe składniki to: sodu benzoesan (E211), sukraloza (E955), aromat bananowy, kwas cytrynowy jednowodny, celuloza mikrokrystaliczna i kroskarmeloza sodowa, guma ksantanowa i woda oczyszczona. Patrz punkt 2 „Lek Jayempi zawiera sodu benzoesan" oraz „Lek Jayempi zawiera sód".

Jak wygląda lek Jayempi i co zawiera opakowanie

Lek Jayempi ma postać żółtej, lepkiej zawiesiny doustnej. Dostępny jest w szklanych butelkach o pojemności 200 ml z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci. Każde opakowanie zawiera jedną butelkę, łącznik do butelki i dwie strzykawki dozujące (strzykawkę z podziałką wyskalowaną do 3 ml i strzykawkę z podziałką wyskalowaną do 10 ml).
Lekarz lub farmaceuta poinformują, której strzykawki należy używać w zależności od zaleconej dawki.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

W celu odmierzenia zalecanej dawki w mililitrach w opakowaniu znajdują się dwie strzykawki doustne o pojemnościach 3 ml i 10 ml. Strzykawki doustne są wyskalowane odpowiednio z podziałką co 0,1 ml (1 mg) i 0,25 ml (2,5 mg).

Poniższa tabela zawiera przeliczenie dawki (mg) na objętość (ml) — z wykorzystaniem dwóch strzykawek doustnych — dla grup wiekowych, wartości masy ciała i dawek.

Tabela 1. Przeliczenie dawki (mg) na objętość (ml) z wykorzystaniem dwóch strzykawek doustnych

Wiek (lata)	Masa ciała* (kg)	Dawka†									
		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 miesiąc	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 miesiące	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 miesiące	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 miesiące	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 miesięcy	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 miesięcy	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. percentyl w przypadku chłopców uzyskano z siatek centylowych Światowej Organizacji Zdrowia (0-10 lat) i dla Wielkiej Brytanii (11-18 lat).
† Dawki mniejsze niż lub równe 30 mg należy pobierać strzykawką doustną o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml. Dawki większe niż 30 mg (zacienione komórki w tabeli) należy pobierać strzykawką doustną o pojemności 10 ml z podziałką co 0,25 ml.

Personel medyczny powinien poinformować pacjenta lub opiekuna o tym, którą strzykawkę należy stosować, aby zapewnić podanie właściwej objętości leku.