PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jayempi 10 mg/ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml suspenze obsahuje azathioprinum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem
Suspenze obsahuje 1,5 mg natrium-benzoátu (E 211) v jednom ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze

Žlutá viskózní suspenze

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Jayempi je indikován v kombinaci s dalšími imunosupresivními přípravky k profylaxi rejekce transplantátu u pacientů, kteří dostávají alogenní transplantát ledvin, jater, srdce, plíce nebo slinivky břišní. Azathioprin je indikován v imunosupresivních režimech jako doplněk k imunosupresivním přípravkům, které tvoří hlavní pilíř léčby (základní imunosupresi).

Přípravek Jayempi se používá jako imunosupresivní antimetabolit buď samotný, nebo častěji v kombinaci s dalšími přípravky (obvykle kortikosteroidy) a/nebo postupy, které ovlivňují imunitní odpověď.

Přípravek Jayempi je indikován u pacientů, kteří mají nesnášenlivost vůči glukokortikosteroidům, nebo je-li navzdory vysokým dávkám glukokortikosteroidů odpověď na léčbu nedostatečná, u těchto onemocnění:
- závažná aktivní revmatoidní artritida (chronická polyartritida), kterou nelze udržet pod kontrolou méně toxickými přípravky (nemoc modifikujícími antirevmatickými léčivými přípravky, disease-modifying anti-rheumatic drugs – DMARD),
- autoimunitní hepatitida,
- systémový lupus erythematodes,
- dermatomyozitida,
- polyarteritis nodosa,
- pemphigus vulgaris a bulózní pemfigoid,
- Behçetova nemoc,
- refrakterní autoimunitní hemolytická anémie způsobená tepelnými IgG protilátkami,
- chronická refrakterní idiopatická trombocytopenická purpura.

Přípravek Jayempi se používá k léčbě středně závažných až závažných forem chronického zánětlivého onemocnění střev (chronic inflammatory bowel disease, IBD) (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) u pacientů, u kterých je nezbytná terapie glukokortikosteroidy, avšak glukokortikosteroidy nejsou snášeny, nebo u pacientů, u kterých toto onemocnění není léčitelné jinými běžnými prostředky první volby.

Rovněž je indikován u dospělých pacientů s relabující roztroušenou sklerózou, jestliže je indikována imunomodulační léčba, avšak není možná terapie beta interferonem, nebo bylo dosaženo stabilního průběhu při předchozí léčbě azathioprinem.

Přípravek Jayempi je indikován k léčbě generalizované formy myasthenia gravis. V závislosti na závažnosti onemocnění se má přípravek Jayempi podávat v kombinaci s glukokortikosteroidy kvůli pomalému nástupu účinku na počátku léčby a dávka glukokortikosteroidů by se měla po několika měsících léčby postupně snižovat.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Jayempi má zahajovat lékař se zkušenostmi s podáváním a monitorováním imunosupresivních léčivých přípravků.

Dávkování

Transplantace
V závislosti na zvoleném imunosupresivním režimu se může první den léčby podat dávka až 5 mg/kg tělesné hmotnosti za den.
Udržovací dávka se může pohybovat v rozmezí 1–4 mg/kg tělesné hmotnosti za den a musí se upravit podle klinických požadavků a hematologické snášenlivosti.

V léčbě azathioprinem se má pokračovat po dobu neurčitou, i pokud jsou nezbytné pouze nízké dávky, vzhledem k riziku rejekce štěpu.

Roztroušená skleróza (pouze dospělí)
Obvyklá dávka pro léčbu relabujících forem roztroušené sklerózy se pohybuje v rozmezí 2 až 3 mg/kg tělesné hmotnosti za den.
Může být nutná délka léčby více než 1 rok, než se projeví účinek, a může trvat nejméně 2 roky, než se nemoc skutečně dostane pod kontrolu.

Myasthenia gravis
Doporučená dávka pro léčbu myasthenia gravis je 2 mg/kg až 3 mg/kg tělesné hmotnosti za den. Úspěch léčby se obvykle projeví nejdříve 2 až 6 měsíců po zahájení léčby. V závislosti na závažnosti onemocnění se má přípravek Jayempi podávat na počátku léčby v kombinaci s glukokortikosteroidy vzhledem k pomalému nástupu účinku. Dávku glukokortikosteroidů lze postupně snižovat v průběhu několika měsíců.
V léčbě přípravkem Jayempi se má pokračovat nejméně po dobu 2 až 3 let.

Chronická aktivní autoimunitní hepatitida
Počáteční dávka se obvykle pohybuje v rozmezí 1,0 až 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti za den a udržovací dávka je až 2 mg/kg tělesné hmotnosti za den.

Dávka u jiných onemocnění
Obecně je počáteční dávka 1 až 3 mg/kg tělesné hmotnosti za den a má se upravit podle klinické odpovědi (která nemusí být evidentní po týdny či měsíce) a hematologické snášenlivosti.

Je-li odpověď na léčbu evidentní, je třeba zvážit snížení udržovací dávky na nejnižší úroveň slučitelnou s udržením uvedené odpovědi. Nedojde-li během 3 až 6 měsíců ke zlepšení pacientova stavu, je třeba zvážit vysazení léčivého přípravku.

Požadovaná udržovací dávka se může pohybovat v rozmezí méně než 1 mg/kg tělesné hmotnosti za den až 3 mg/kg tělesné hmotnosti za den v závislosti na klinickém stavu, který je léčen, a na individuální odpovědi pacienta včetně hematologické snášenlivosti.

U pacientů s IBD však je třeba zvážit délku trvání léčby nejméně 12 měsíců, přičemž odpověď na léčbu může být rozpoznatelná klinicky teprve po třech až čtyřech měsících.

Interakce s inhibitory xanthinoxidázy
Při souběžném podávání inhibitorů xanthinoxidázy, jako je alopurinol, oxypurinol a thiopurinol, se má dávka azathioprinu snížit na čtvrtinu normální dávky, neboť alopurinol, oxypurinol a thiopurinol snižují metabolismus azathioprinu (viz bod 4.5).

V tabulce níže je uveden převod dávky (mg) na objem (ml) za použití dvou perorálních stříkaček pro určité rozpětí veku, hmotnosti a dávek.

Tabulka 1: Převod dávky (mg) na objem (ml) za použití dvou perorálních stříkaček

Věk (roky)	Tělesná hmotnost* (kg)	Dávka†									
		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 měsíc	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 měsíce	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 měsíce	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 měsíce	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 měsíců	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 měsíců	7,9	7,9	0,8	15,8	1,6	23,7	2,4	31,6	3,25	39,5	4,00
1,0	9,6	9,6	1,0	19,2	1,9	28,8	2,9	38,4	3,75	48,0	4,75
1,5	10,9	10,9	1,1	21,8	2,2	32,7	3,25	43,6	4,25	54,5	5,50
2,0	12,2	12,2	1,2	24,4	2,4	36,6	3,75	48,8	5,00	61,0	6,00
3,0	14,3	14,3	1,4	28,6	2,9	42,9	4,25	57,2	5,75	71,5	7,25
4,0	16,3	16,3	1,6	32,6	3,25	48,9	5,00	65,2	6,50	81,5	8,25
5,0	18,3	18,3	1,8	36,6	3,75	54,9	5,50	73,2	7,25	91,5	9,25
6,0	20,5	20,5	2,1	41,0	4,00	61,5	6,25	82,0	8,25	102,5	10,25
7,0	22,9	22,9	2,3	45,8	4,50	68,7	7,00	91,6	9,25	114,5	11,50
8,0	25,4	25,4	2,5	50,8	5,00	76,2	7,50	101,6	10,25	127,0	12,75
9,0	28,1	28,1	2,8	56,2	5,50	84,3	8,50	112,4	11,25	140,5	14,00
10,0	31,2	31,2	3,0	62,4	6,25	93,6	9,25	124,8	12,50	156,0	15,50
12,0	38,2	38,2	3,75	76,4	7,75	114,6	11,50	152,8	15,25	191,0	19,00
15,0	55,5	55,5	5,50	111,0	11,00	166,5	16,75	222,0	22,25	277,5	27,75
18,0	67,0	67,0	6,75	134,0	13,50	201,0	20,00	268,0	26,75	335,0	33,50

*50. percentil u chlapců získaný z růstových grafů WHO (0–10 let) a UK (11–18 let)
†Dávky nižší než nebo rovnající se 30 mg lze natáhnout za použití 3ml perorální stříkačky se stupnicí po 0,1 ml (1 mg) dílcích. Dávky vyšší než 30 mg lze natáhnout za použití 10 ml perorální stříkačky se stupnicí po 0,25 ml (2,5 mg) dílcích (stínované dílky).

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Transplantace
Dávkování u pediatrické populace je stejné jako u dospělých.

Myasthenia gravis
Dávkování u pediatrické populace je stejné jako u dospělých.

Chronická aktivní autoimunitní hepatitida
Dávkování u pediatrické populace je stejné jako u dospělých.

Dávka u jiných onemocnění
Dávkování u pediatrické populace je stejné jako u dospělých.

Juvenilní idiopatická artritida
Bezpečnost a účinnost přípravku Jayempi u dětí (ve věku od 0 do 16 let) nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Roztroušená skleróza
U pediatrické populace neexistuje žádné relevantní použití přípravku Jayempi pro indikaci roztroušené sklerózy.

Děti s nadváhou
Děti považované za trpící nadváhou můžou vyžadovat dávky u horní hranice rozmezí dávek. Proto se u nich doporučuje pečlivě sledovat odpověď na léčbu (viz bod 5.2).

Starší pacienti
Doporučuje se sledovat funkci ledvin a jater s v případě poruchy funkce dávku snížit (viz bod 5.2). Má se používat dávka u spodní hranice normálního rozmezí. Co se týká kontroly krevního obrazu, viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater
U pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin se má dávka snížit ke spodní hranici normálního rozmezí (viz bod 4.4).

Pacienti s deficiencí TPMT
Pacienti s vrozenou nízkou nebo žádnou aktivitou thiopurin-S-methyltransferázy (TPMT) jsou vystaveni zvýšenému riziku závažné toxicity azathioprinu při běžných dávkách azathioprinu a obecně je u nich nutné podstatné snížení dávky. Optimální počáteční dávka pacientů s homozygotní deficiencí nebyla stanovena (viz body 4.4 a 5.2).

Většina pacientů s heterozygotní deficiencí TPMT je schopna snášet doporučené dávky azathioprinu, avšak u některých může být nutné snížení dávky. Jsou k dispozici genotypové a fenotypové testy TPMT (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti s variantou NUDT15
Pacienti s vrozenou mutací v genu NUDT15 jsou vystaveni zvýšenému riziku závažné toxicity azathioprinu (viz bod 4.4). Tito pacienti obecně vyžadují snížení dávky, zejména ti, kteří jsou homozygoti varianty NUDT15. Je možné zvážit provedení genotypových testů variant NUDT15 před zahájením léčby azathioprinem. Každopádně je nutné pečlivě sledovat krevní obraz (viz bod 4.4).

Způsob podání

Přípravek Jayempi je určen k perorálnímu podání a před podáním je nutné jej protřepat, aby došlo k opětovné dispergaci.

Pro odměření dávky v ml podle předepsaného dávkování jsou v balení obsaženy dvě perorální stříkačky: 3 ml a 10 ml. Perorální stříkačky mají stupnici po 0,1 ml (1 mg) a 0,25 ml (2,5 mg) dílcích.

Zdravotnický pracovník má pacientovi nebo pečující osobě doporučit, kterou stříkačku použít, aby bylo zajištěno podání správného objemu.

U dospělých bez obtíží s polykáním mohou být vhodnější a pohodlnější pevné perorální lékové formy.

Přípravek Jayempi se užívá nejméně 1 hodinu před jídlem nebo kojením nebo 2 hodiny po něm.

Každou dávku je třeba zapít vodou, aby se zajistilo dopravení přesné a odpovídající dávky do žaludku.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku azathioprin, 6-merkaptopurin (metabolit azathioprinu) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- jakákoli živá vakcína, zejména proti TBC, pravým neštovicím, žluté zimnici (viz bod 4.5),
- kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledování

Léčba přípravkem Jayempi u preexistujících závažných infekcí, u závažných poruch funkce jater a kostní dřeně a v přítomnosti pankreatitidy se má zahájit pouze po provedení pečlivé analýzy poměru přínosů a rizik a za dodržení níže uvedených opatření.

Je třeba věnovat zvláštní pozornost sledování krevního obrazu. Je-li to nutné, má se udržovací dávka co možná nejvíce snížit, za předpokladu, že je přítomna klinická odpověď.

Azathioprin se má předepisovat pouze, pokud lze pacienta náležitě sledovat s ohledem na hematologické účinky a účinky na játra v průběhu celé doby trvání léčby.
Během prvních 8 týdnů léčby se musí nejméně jednou týdně provádět kompletní vyšetření krevního obrazu, včetně počtu krevních destiček. Měl by se kontrolovat častěji:
- jestliže se podávají vysoké dávky,
- u starších pacientů,
- je-li poškozena funkce ledvin. Objeví-li se hematologická toxicita, musí se dávka snížit (viz také body 4.2 a 5.2).
- je-li poškozena funkce jater. V takovém případě se musí pravidelně sledovat funkce jater a dojde-li k hematologické toxicitě, musí se dávka snížit (viz také body 4.2 a 5.2).

Zejména pacienti s poruchou funkce jater vyžadují při užívání azathioprinu zvláštní sledování, neboť byla hlášena život ohrožující poškození jater (viz bod 4.8). To je důležité zejména u pacientů se závažnou poruchou funkce jater, kterým se má azathioprin podávat pouze po pečlivé analýze poměru přínosů a rizik.

Azathioprin je hepatotoxický, tudíž je nutné během léčby pravidelně provádět testy jaterní funkce. Častější provádění testů se doporučuje u pacientů s onemocněním jater a u pacientů, kteří podstupují léčbu s možným hepatotoxickým nežádoucím účinkem. Byly hlášeny případy necirhotické portální hypertenze / portosinusoidální vaskulární choroby. Časné klinické známky zahrnují abnormální hodnoty jaterních enzymů, lehkou žloutenku, trombocytopenii a splenomegalii (viz bod 4.8). Pacienti mají být informováni o příznacích poškození jater a má jim být doporučeno, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře.

Po 8 týdnech je možné snížit frekvenci provádění vyšetření krevního obrazu a opakovat jej jednou za měsíc nebo přinejmenším v intervalech ne delších než 3 měsíce (maximálně čtvrtletně).

Při první známce abnormální změny krevního obrazu se má léčba okamžitě přerušit, neboť počet leukocytů a krevních destiček může po ukončení léčby nadále klesat.

Pacientům užívajícím azathioprin se musí sdělit, aby okamžitě informovali svého lékaře o jakýchkoli známkách infekce, neočekávané tvorbě modřin nebo krvácení či jiných známkách myelosuprese. Myelosuprese je reverzibilní, pokud se podávání azathioprinu okamžitě ukončí.

Thiopurinmethyltransferáza (TPMT)

Přibližně 10 % pacientů má sníženou aktivitu enzymu thiopurinmethyltransferáza (TPMT) v důsledku genetického polymorfismu. Zejména u homozygotních jedinců je narušeno odbourávání azathioprinu, takže je zde vyšší riziko myelotoxických účinků.

Tento účinek může být zvýšen při souběžném podávání s léčivými přípravky, které inhibují enzym TPMT, např. olsalazin, mesalazin a sulfasalazin (viz bod 4.5). Rovněž byla hlášena možná spojitost mezi sníženou aktivitou TPMT a sekundární leukemií a myelodysplázií u jednotlivých pacientů dostávajících 6-merkaptopurin (aktivní metabolit azathioprinu) v kombinaci s dalšími cytotoxickými přípravky (viz bod 4.8).
Doporučuje provést před léčbou testy na deficienci TPMT, zejména v případě terapie vysokými dávkami azathioprinu a rovněž při rychlém zhoršování krevního obrazu.

Pacienti s variantou NUDT15

Pacienti s vrozenou mutací genu NUDT15 jsou vystaveni zvýšenému riziku závažné toxicity azathioprinu, jako je časná leukopenie a alopecie, při běžných dávkách terapie thiopurinem. Obvykle je nutné snížení dávky, zejména u pacientů, kteří jsou homozygotními nosiči variant NUDT15 (viz bod 4.2). Frekvence NUDT15 c.415C>T má etnickou variabilitu přibližně 10 % u Východoasijců, 4 % u Hispánců, 0,2 % u Evropanů a 0 % u Afričanů. Každopádně je nutné pečlivě sledovat krevní obraz.

Lesch-Nyhanův syndrom

Omezené údaje naznačují, že azathioprin není účinný u pacientů s dědičným deficitem hypoxanthin-guanin-fosforibosyltransferázy (Lesch-Nyhanův syndrom). Proto se azathioprin nemá těmto pacientům podávat.

Infekce virem varicella zoster

Infekce virem varicella zoster (VZV; plané neštovice a pásový opar) se může během podávání imunosupresiv stát závažnou (viz bod 4.8).
Před zahájením podávání imunosupresiv má předepisující lékař ověřit, zda má pacient v anamnéze prodělání VZV. Ke stanovení předchozí expozice mohou být užitečné sérologické testy.
Pacienti, kteří nemají v anamnéze expozici tomuto viru, se mají vyhýbat kontaktu s jedinci s planými neštovicemi nebo pásovým oparem. Jestliže je pacient vystaven VZV, musí se dbát zejména na to, aby se u něj zabránilo rozvoji planých neštovic nebo pásového oparu a je možné zvážit pasivní imunizaci imunoglobulinem varicella-zoster (VZIG).
Jestliže je pacient infikován VZV, je třeba přijmout vhodná opatření, která mohou zahrnovat antivirovou terapii, ukončení léčby azathioprinem a podpůrnou péči.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

PML, oportunní infekce způsobená JC virem, byla hlášena u pacientů dostávajících azathioprin spolu s dalšími imunosupresivy (viz bod 4.8). Při prvních známkách příznaků naznačujících PML je nutné imunosupresivní léčbu pozastavit a provést vhodné vyšetření ke stanovení diagnózy.

Mutagenita

Jak u mužů, tak u žen léčených azathioprinem byly prokázány chromozomální abnormality. Je obtížné posoudit úlohu azathioprinu v rozvoji těchto abnormalit.

U lymfocytů pocházejících z potomků pacientů léčených azathioprinem byly prokázány chromozomální abnormality, které v průběhu času vymizí. Vyjma extrémně vzácných případů, nebyl u potomků pacientů léčených azathioprinem pozorován žádný zjevný fyzický důkaz abnormality.

Bylo prokázáno, že azathioprin a dlouhovlnné ultrafialové (UV) záření mají synergický klastogenní účinek u pacientů léčených azathioprinem z důvodu různých poruch.

Karcinogenita

Pacientům, kteří dostávají imunosupresivní léčbu, včetně azathioprinu, hrozí vyšší riziko rozvoje lymfoproliferativní poruchy a jiných malignit, především rakoviny kůže (melanomu a jiných typů rakoviny kůže), sarkomů (Kaposiho a jiných typů sarkomů) a karcinomu děložního hrdla *in situ* (viz bod 4.8). Zvýšené riziko pravděpodobně souvisí se stupněm a délkou imunosuprese. Bylo hlášeno, že přerušení imunosuprese může vést k částečné regresi lymfoproliferativní poruchy.

Léčebný režim, který obsahuje více imunosupresiv (včetně thiopurinů), by měl být proto používán s opatrností, neboť může způsobit lymfoproliferativní poruchy, které v některých případech vedly k úmrtí. Kombinace více imunosupresiv podávaných současně zvyšuje riziko lymfoproliferativních poruch spojených s virem Epstein-Barrové (EBV).

Byly hlášeny případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu u pacientů s IBD, kteří užívali azathioprin souběžně s anti-TNF léčivými přípravky.

Pacienti dostávající více imunosupresiv mohou být vystaveni riziku nadměrné imunosuprese. Proto se taková léčba má udržovat na nejnižší účinné úrovni dávek.

Stejně jako u pacientů s vysokým rizikem rozvoje rakoviny kůže se má omezit expozice slunečnímu světlu a UV záření a pacienti by měli nosit ochranný oděv a používat opalovací krém s vysokým ochranným faktorem za účelem minimalizace rizika rakoviny kůže a fotosenzitivity (viz také bod 4.8).

Syndrom aktivace makrofágů

Syndrom aktivace makrofágů (macrophage activation syndrome, MAS) je známá život ohrožující porucha, která se může rozvinout u pacientů s autoimunitními onemocněními, zejména se zánětlivým onemocněním střev (IBD), a užívání azathioprinu může být spojeno se zvýšenou náchylností k rozvoji tohoto stavu. Pokud dojde k rozvoji MAS nebo na něj existuje podezření, má se co nejdříve provést vyšetření a zahájit léčba, přičemž léčbu azathioprinem je nutné přerušit. Lékaři by měli sledovat příznaky infekce, jako jsou EBV a cytomegalovirus (CMV), protože se jedná o známé spouštěče MAS.

Teratogenita / antikoncepční opatření

V předklinických studiích byl azathioprin mutagenní a teratogenní (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že zjištění ohledně teratogenního potenciálu azathioprinu u lidí byla protichůdná, musí pacienti i pacientky v plodném věku přijmout antikoncepční opatření během léčby azathioprinem a po dobu nejméně šesti měsíců po ukončení léčby azathioprinem. Týká se to rovněž pacientů a pacientek s narušenou plodností v důsledku chronické uremie, neboť po transplantaci se plodnost obvykle navrátí k normálu. Bylo hlášeno, že azathioprin narušuje účinnost nitroděložních tělísek (typ cívka nebo „měděná cívka“ tvaru T). Proto se doporučuje používat jiná nebo doplňková antikoncepční opatření (viz také bod 4.6).

Neuromuskulární blokátory

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí, když se azathioprin podává souběžně s přípravky blokujícími nervosvalový přenos, jako je atrakurium, rokuronium, cisatrakurium nebo suxamethonium (rovněž znám jako sukcinylcholin) (viz bod 4.5). Anesteziologové musí před chirurgickým zákrokem zkontrolovat, zda se jejich pacientům nepodává azathioprin.

Očkování

Očkování živými vakcínami může u imunokompromitovaných pacientů způsobit infekce. Proto se doporučuje, aby se pacientům nepodávala žádná živá vakcína, dokud neuplynou nejméně 3 měsíce od ukončení léčby azathioprinem (viz bod 4.5).

Poruchy metabolismu a výživy

Podávání analogů purinů (azathioprinu a merkaptopurinu) může interferovat s dráhou niacinu, což může vést k nedostatku kyseliny nikotinové / pelagře. Některé případy byly hlášeny při užívání azathioprinu, zejména u pacientů s chronickým zánětlivým onemocněním střev. Diagnóza pelagry má být zvážena u pacientů s lokalizovanou pigmentovanou vyrážkou, gastroenteritidou a rozsáhlým neurologickým deficitem včetně zhoršení kognitivních funkcí. Musí být zahájena vhodná léčba doplňky niacinu/nikotinamidu a zváženo snížení dávky nebo přerušení léčby azathioprinem.

Ribavirin

Souběžné podávání ribavirinu a azathioprinu se nedoporučuje. Ribavirin může snížit účinnost azathioprinu a zvýšit míru toxicity azathioprinu (viz bod 4.5).

Myelosupresivní přípravky

Při souběžném podávání azathioprinu a myelosupresivních přípravků je nutné snížit dávku.

Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome)

U pacientů, jimž byl podáván azathioprin, byly hlášeny případy syndromu reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES). Budou-li pacienti užívající azathioprin vykazovat příznaky syndromu PRES, jako je bolest hlavy, změny duševního stavu, epileptické záchvaty, hypertenze a poruchy zraku, je třeba provést diagnostické snímkování. Jestliže bude stanovena diagnóza syndromu PRES, doporučuje se vhodná léčba krevního tlaku a záchvatů a okamžité ukončení léčby azathioprinem. Po vysazení azathioprinu a odpovídající léčbě byla ve většině případů hlášena úprava stavu.

Pomocné látky

Natrium-benzoát
Tento léčivý přípravek obsahuje 1,5 mg natrium-benzoátu v jednom ml, což odpovídá 300 mg / 200 ml.

Sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vakcíny

Imunosupresivní působení azathioprinu může vést k atypické a potenciálně škodlivé odpovědi na živé vakcíny. Proto se doporučuje, aby se pacientům nepodávala žádná živá vakcína, dokud neuplynou nejméně 3 měsíce od ukončení léčby azathioprinem (viz bod 4.4).
Pacienti s oslabenou imunitou nesmí být očkováni živými vakcínami, neboť jsou vystaveni riziku infekce z živé vakcíny (viz bod 4.4).
Je pravděpodobná snížená imunitní odpověď na inaktivované vakcíny nebo vakcíny na bázi toxoidů. Tato skutečnost byla pozorována u vakcíny proti hepatitidě B mezi pacienty léčenými kombinací azathioprinu a kortikosteroidů. Proto je nutné vždy zkontrolovat úspěšnost očkování stanovením titru.

Malá klinická studie ukázala, že standardní terapeutické dávky azathioprinu neovlivňují nepříznivě imunitní odpověď na polyvalentní pneumokokovou vakcínu (stanoveno na základě průměrné koncentrace anti-kapsulární specifické protilátky).

Účinky souběžně podávaných léčivých přípravků na azathioprin

Ribavirin

Ribavirin inhibuje enzym inosinmonofosfátdehydrogenázu (IMPDH), což vede k nižší tvorbě aktivních 6-thioguaninových nukleotidů. Po souběžném podávání azathioprinu a ribavirinu byla hlášena závažná myelosuprese. Proto se souběžné podávání nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Cytostatika / myelosupresivní přípravky

Je-li to možné, je třeba se vyhnout souběžnému podávání cytostatik nebo léčivých přípravků, které mohou mít myelosupresivní účinek, jako je penicilamin (viz bod 4.4). Existují protichůdné klinické zprávy o interakcích mezi azathioprinem a trimethoprim/sulfamethoxazolem vedoucích k závažným hematologickým abnormalitám.
Objevily se zprávy naznačující možný rozvoj hematologických abnormalit v důsledku souběžného podávání azathioprinu a inhibitorů ACE.
Byla předložena hypotéza, že cimetidin a indometacin mohou mít myelosupresivní účinky, které mohou být posíleny souběžným podáváním azathioprinu.

Alopurinol/oxypurinol/thiopurinol a jiné inhibitory xanthinoxidázy

Alopurinol, oxypurinol a thiopurinol inhibují aktivitu xanthinoxidázy, což vede ke snížené přeměně biologicky aktivní 6-thioinosinové kyseliny na biologicky neaktivní kyselinu 6-thiomočovou. Když se alopurinol, oxypurinol a/nebo thiopurinol podávají souběžně s 6-merkaptopurinem nebo azathioprinem, je nutné dávku 6-merkaptopurinu a azathioprinu snížit na jednu čtvrtinu původní dávky (viz bod 4.2). U pacientů léčených souběžně azathioprinem a alopurinolem byly hlášeny fatální případy.
Na základě neklinických údajů mohou jiné inhibitory xanthinoxidázy, jako je febuxostat, prodlužovat aktivitu azathioprinu, což může vést ke zvýšené supresi kostní dřeně. Souběžné podávání se nedoporučuje, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje ke stanovení náležitého snížení dávky azathioprinu.

Deriváty aminosalicylátu

Existují důkazy *in vitro* a *in vivo*, že deriváty aminosalicylátu (např. olsalazin, mesalazin a sulfasalazin) inhibují enzym TPMT. Proto je třeba zvážit nižší dávky azathioprinu, pokud se podává souběžně s deriváty aminosalicylátu (viz také bod 4.4).

Methotrexát

Dávka 20 mg/m^2 perorálního methotrexátu zvýšila AUC 6-merkaptopurinu o přibližně 31 % a dávka 2 nebo 5 g/m^2 intravenózního methotrexátu zvýšila AUC 6-merkaptopurinu o 69 % a 93 %. Proto, pokud se azathioprin podává souběžné s vysokodávkovým methotrexátem, je třeba dávku upravit tak, aby se zachoval vhodný počet bílých krvinek.

Infliximab

Byla pozorována interakce mezi azathioprinem a infliximabem. U pacientů dostávajících trvale azathioprin došlo v prvních týdnech po infuzi infliximabu k přechodnému zvýšení hladin thioguaninových nukleotidů (aktivní metabolit azathioprinu) a ke snížení průměrného počtu leukocytů, které se po 3 měsících vrátilo na předchozí hodnoty.

Účinky azathioprinu na souběžné podávané léčivé přípravky

Antikoagulancia

Bylo popsáno snížení antikoagulačního účinku warfarinu po souběžném podání azathioprinu.

Neuromuskulární blokátory

Existují klinické důkazy, že azathioprin působí jako antagonista účinku nedepolarizujících myorelaxancií. Experimentální údaje potvrzují, že azathioprin vede ke zvrácení nervosvalové blokády vyvolané nedepolarizujícími přípravky, a ukazují, že azathioprin zesiluje nervosvalovou blokádu vyvolanou depolarizujícími přípravky (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V pokusech na zvířatech se objevily malformace způsobené azathioprinem. Ve studiích na zvířatech byl azathioprin teratogenní a embryotoxický (viz bod 5.3). Zjištění ohledně teratogenního potenciálu azathioprinu u lidí jsou protichůdná. Azathioprin se smí během těhotenství podávat pouze po pečlivé analýze poměru přínosů a rizik.

Pacienti i pacientky v plodném věku mají používat během léčby azathioprinem antikoncepční metody. Muži by neměli v průběhu léčby a nejméně 6 měsíců po jejím ukončení počít dítě. Týká se to rovněž pacientů a pacientek se sníženou plodností v důsledku chronické uremie, neboť po transplantaci se plodnost obvykle navrátí k normálu.

Kazuistiky ukazují, že nitroděložní tělíska (typu cívka nebo „měděná cívka“ tvaru T) mohou při léčbě azathioprinem selhat. Proto se mají doporučit jiné nebo doplňkové antikoncepční metody.

Je známo, že značné množství azathioprinu a jeho metabolitů přechází přes placentu a plodový vak, a tudíž se přenášejí z matky na plod.

U řady novorozenců, jejichž matkám byl během těhotenství podán azathioprin, byly hlášeny změny krevního obrazu (leukopenie a/nebo trombocytopenie). Během těhotenství se doporučuje obzvlášť pečlivé hematologické sledování matky.

U novorozenců byla po nitroděložní expozici kombinaci azathioprinu a prednisonu pozorována dočasná porucha imunitní odpovědi. Objevily se zprávy o nitroděložní růstové retardaci, předčasných porodech a nízké porodní hmotnosti ve spojitosti s azathioprinem, zejména v kombinaci s kortikosteroidy. Dále jsou k dispozici údaje o spontánních potratech jak po expozici matky, tak po expozici otce.

U lymfocytů potomků pacientů léčených azathioprinem byly prokázány chromozomální abnormality, které v průběhu času vymizí. Vyjma extrémně vzácných případů, nebyl u potomků pacientů léčených azathioprinem pozorován žádný zjevný fyzický důkaz abnormality.

V souvislosti s léčbou azathioprinem byla příležitostně hlášena těhotenská cholestáza. Včasná diagnóza a přerušení léčby azathioprinem může minimalizovat vliv na plod. Pokud se však těhotenská cholestáza potvrdí, je třeba pečlivě posoudit přínos pro matku a vliv na plod.

Kojení

6-merkaptopurin, což je aktivní metabolit azathioprinu, byl identifikován v kolostru a lidském mateřském mléku žen léčených azathioprinem. Podávání azathioprinu je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3). Je-li léčba azathioprinem nezbytná, kojení má být přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné preklinické či klinické údaje o možném vlivu azathioprinu na fertilitu mužů a žen (viz bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Jayempi má nulový nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují útlum kostní dřeně, který se nejčastěji manifestuje jako leukopenie a trombocytopenie, virové, mykotické a bakteriální infekce, život ohrožující poškození jater, hypersenzitivita, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	**Četnost**	**Nežádoucí účinky**
Infekce a infestace	Velmi časté	Virové, mykotické a bakteriální infekce (u příjemců transplantátu, kteří jsou léčeni azathioprinem v kombinaci s jinými imunosupresivy)
	Méně časté	Virové, mykotické a bakteriální infekce (u ostatních pacientů)
	Velmi vzácné	Po podávání azathioprinu v kombinaci s jinými imunosupresivy byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) způsobené JC virem (viz bod 4.4).
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Vzácné	Novotvary, včetně lymfoproliferativních poruch, rakoviny kůže (maligní melanomy a jiné typy rakoviny kůže), sarkomy (Kaposiho a jiné typy sarkomů), rakovina dělohy, karcinom děložního čípku, akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom (viz také bod 4.4).
	Velmi vzácné	Hepatosplenický T-buněčný lymfom (u pacientů s IBD užívajících souběžně další anti-TNF léčiva)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Leukopenie, útlum kostní dřeně
	Časté	Trombocytopenie
	Méně časté	Anémie
	Vzácné	Agranulocytóza, pancytopenie, aplastická anémie, megaloblastická anémie a erytroidní hypoplazie
	Velmi vzácné	Hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita
	Velmi vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Není známo	Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES), tremor
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Pelagra (viz bod 4.4)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Pneumonitida (reverzibilní)
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, zvracení
	Méně časté	Pankreatitida
	Velmi vzácné	Kolitida, divertikulitida a perforace střev u příjemců transplantátu, průjem (závažný) u pacientů se zánětlivým střevním onemocněním
	Není známo	Sialoadenitida
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Cholestáza
	Vzácné	Poškození jater
	Není známo	Necirhotická portální hypertenze, portosinusoidální vaskulární choroba
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vzácné	Alopecie
	Není známo	Akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom), fotosenzitivní reakce
Vyšetření	Méně časté	Abnormální funkční jaterní test

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce a infestace
U pacientů užívajících azathioprin samotný nebo v kombinaci s jinými imunosupresivy, zejména kortikosteroidy, byla prokázána zvýšená náchylnost k virovým, mykotickým a bakteriálním infekcím, včetně závažných nebo atypických infekcí virem planých neštovic, herpes zoster a jinými infekčními patogeny (viz bod 4.4).

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)
Riziko rozvoje nehodgkinského lymfomu a jiných malignit, zejména rakoviny kůže (melanomu nebo jiného typu rakoviny kůže), sarkomů (Kaposiho a jiných typů sarkomů) a rakoviny děložního čípku *in situ* je zvýšeno u pacientů, kteří dostávají imunosupresiva, zejména u pacientů po transplantaci dostávajících agresivní léčbu. Taková léčba se má udržovat na nejnižších účinných úrovních dávky (viz bod 4.4). Zvýšené riziko rozvoje nehodgkinských lymfomů u imunosuprimovaných pacientů s revmatoidní artritidou v porovnání s obecnou populací se zdá být alespoň částečně spojeno s onemocněním samotným.
Vyskytly se vzácné zprávy o akutní myeloidní leukemii a myelodysplázii (některé ve spojení s chromozomálními abnormalitami).

Poruchy krve a lymfatického systému
Nejčastějším nežádoucím účinkem azathioprinu je obecně reverzibilní útlum funkce kostní dřeně související s dávkou, nejčastěji se manifestující jako leukopenie, avšak někdy rovněž jako trombocytopenie a anémie, a vzácně jako agranulocytóza, pancytopenie a aplastická anémie. Dochází k nim zejména u pacientů predisponovaných k myelosupresi, jako jsou pacienti s deficitem TPMT a poruchou funkce ledvin nebo jater a u pacientů, kteří nesníží dávku azathioprinu při souběžné léčbě alopurinolem (viz body 4.2 a 4.5).

V souvislosti s léčbou azathioprinem se objevila reverzibilní makrocytóza související s dávkou a zvýšení obsahu hemoglobinu v červených krvinkách. Rovněž byly pozorovány megaloblastické změny kostní dřeně, avšak závažná megaloblastická anémie a erytroidní hypoplazie jsou vzácné.

Poruchy imunitního systému
Občas bylo po podání azathioprinu popisováno několik různých klinických syndromů, které se zdají být idosynkratickými projevy hypersenzitivity. Klinické znaky zahrnují celkovou malátnost, závrať, nauzea, zvracení, průjem, horečku, zimnici, exantém, erythema nodosum, vaskulitidu, myalgii, artralgii, hypotenzi, poruchy srdeční činnosti, dysfunkci ledvin, dysfunkci jater a cholestázu. V mnoha případech potvrdilo opětovné nasazení léčiva spojitost s azathioprinem.

Reakce hypersenzitivity a jiná výrazná základní patologie mohly přispět k velmi vzácně hlášeným úmrtím.

Ve většině případů vedlo okamžité vysazení azathioprinu a zahájení oběhové podpory (v případě potřeby) k zotavení. Po reakci přecitlivělosti na azathioprin je nutné případ od případu pečlivě zvážit, zda je nutné pokračovat v jeho podávání.

Gastrointestinální poruchy
Gastrointestinální poruchy se vyskytují převážně ve formě nauzey po užití perorálního azathioprinu. U malého počtu pacientů dochází po prvním podání azathioprinu k nauzee. Za účelem omezení nauzey se má dávka užívat po jídle.

U pacientů léčených azathioprinem byla hlášena pankreatitida, zejména u pacientů po transplantaci ledvin a pacientů s diagnózou zánětlivého onemocnění střev. Je obtížné přisuzovat pankreatitidu podání jediného konkrétního léčivého přípravku, třebaže opětovné nasazení léčiva v některých případech potvrdilo souvislost s azathioprinem.

U pacientů po transplantaci dostávajících imunosupresivní léčbu byly hlášeny závažné komplikace, včetně kolitidy, divertikulitidy a perforace střev. Nebyla však jasně prokázána příčinná souvislost a může to být způsobeno i vysokodávkovými kortikosteroidy.

U pacientů se zánětlivým onemocněním střev léčených azathioprinem byl hlášen závažný průjem znovu se objevující po opětovné expozici. Dojde-li u těchto pacientů k exacerbaci příznaků, je nutné vzít v úvahu možnou příčinnou souvislost s léčbou azathioprinem.

Poruchy jater a žlučových cest
Cholestáza a zhoršení jaterní funkce závislé na dávce byly občas hlášeny v souvislosti s léčbou azathioprinem a obvykle jsou reverzibilní po ukončení léčby. Může to být spojeno se známkami reakce přecitlivělosti.

Bylo popsáno vzácné, avšak život ohrožující poškození jater spojené s dlouhodobým podáváním azathioprinu. Histologické nálezy zahrnují dilataci jaterních sinusů, peliosis hepatis, venookluzivní nemoc a nodulární regenerativní hyperplazii. V některých případech vedlo vysazení azathioprinu buď k dočasnému, nebo trvalému zlepšení histologie jater a příznaků.

Poruchy kůže a podkožní tkáně
Jak při monoterapii, tak při kombinované terapii azathioprinem byla popsána alopecie. V mnoha případech tento stav spontánně odezněl navzdory pokračující léčbě. Vztah mezi alopecií a léčbou azathioprinem je dosud nejasný.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Příznaky

Nejčastějším účinkem předávkování azathioprinem je myelosuprese s poruchami krevního obrazu, která může dosáhnout maxima po 9 až 14 dnech. Hlavními příznaky myelosuprese jsou tvorba vřídků v ústech a krku, tvorba modřin, horečka neznámé etiologie a nevysvětlitelná infekce.
Dále se může objevit spontánní krvácení a extrémní únava. Tyto příznaky se pravděpodobněji vyskytují spíše po dlouhodobém mírném předávkování než po akutním jednorázovém předávkování. Byl hlášen případ pacienta, který požil jednorázovou dávku 7,5 g azathioprinu. Akutní příznaky zahrnovaly nauzeu a zvracení, po kterých následovala středně závažná leukopenie a mírná porucha jaterní funkce. Zotavení se obešlo bez následků.

Léčba

Protože neexistuje žádné specifické antidotum, je nutné pečlivě sledovat krevní obraz, v případě potřeby zahájit vhodnou symptomatickou léčbu a podat vhodné krevní transfuze.
V případě předávkování budou aktivní opatření (například použití aktivního uhlí) pravděpodobně účinné pouze, pokud se provedou do 60 minut od požití.

Azathioprin je částečně dialyzovatelný. Přínos dialýzy u pacientů, kteří se předávkovali, však není známý.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, jiná imunosupresiva,
ATC kód: L04AX01

Mechanismus účinku

Azathioprin je neaktivní proléčivo 6-merkaptopurinu (6-MP), který působí jako purinový antagonista, avšak vyžaduje absorpci buňkou a intracelulární anabolismus na thioguaninové nukleotidy (TGN), aby mohlo dojít k imunosupresi. TGN a jiné metabolity (např. 6-methylmerkaptopurin ribonukleotidy) inhibují *de novo* syntézu purinů vzájemné přeměny purinových nukleotidů. TGN jsou rovněž začleňovány do nukleových kyselin, což přispívá k imunosupresivním účinkům léčivého přípravku. Další potenciální mechanismy azathioprinu zahrnují:

- inhibici mnoha drah v biosyntézy nukleových kyselin, čímž zabraňuje proliferaci a aktivitě buněk účastnících se imunitní odpovědi (B a T lymfocyty).

Vzhledem k těmto mechanismům může být léčebný účinek azathioprinu evidentní teprve po několika týdnech nebo měsících léčby (viz bod 4.2).

Na rozdíl od 6-MP, nebyla aktivita metabolitu azathioprinu – 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazolu – jasně stanovena. Nicméně v porovnání s 6-MP se zdá, že modifikuje aktivitu azathioprinu v několika systémech.

V kontrolované studii u pacientů s myasthenia gravis se prokázalo, že azathioprin (2,5 mg/kg tělesné hmotnosti za den) v kombinaci s prednisolonem je významně lepší ve srovnání s prednisolonem a placebem, co se týká selhání léčby. Dále byl po 15 měsících pozorován účinek šetřící glukokortikosteroidy. Po 36 měsících nepotřebovalo 63 % pacientů ve skupině s azathioprinem již žádné další glukokortikosteroidy oproti pouze 20 % ve skupině s placebem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Azathioprin se absorbuje neúplně a proměnlivě. Průměrná absolutní biologická dostupnost 6-MP po podání 50 mg azathioprinu činí 47 % (rozmezí: 27–80 %). Míra absorpce azathioprinu je podobná v celém gastrointestinálním traktu, včetně žaludku, lačníku a slepého střeva. Míra absorpce 6-MP po podání azathioprinu se však liší v závislosti na tom, kde k absorpci dochází, přičemž nejvyšší míra je v lačníku, po kterém následuje žaludek a slepé střevo.

Ve srovnávací studii biologické dostupnosti u zdravých dospělých dobrovolníků (n = 29), bylo prokázáno, že 50 mg perorální suspenze azathioprinu je biologicky ekvivalentní s referenční 50mg tabletou, pokud jde o AUC, nikoli však C_{max}. Průměrná (90% IS) C_{max} při užití perorální suspenze byla o 12 % (93 % – 135 %) vyšší než u tablety, přestože rozmezí pozorovaných hodnot C_{max} bylo pro perorální suspenzi a tabletu víceméně stejné; 5,7–40,0 a 4,4–39,5 ng/ml.

Třebaže interakce s jídlem nebyly studovány, byly provedeny farmakokinetické studie s 6-merkaptopurinem, které jsou relevantní i pro azathioprin. Průměrná relativní biologická dostupnost 6-merkaptopurinu byla přibližně o 26 % nižší po podání s jídlem a mlékem v porovnání s podáním nalačno.
6-merkaptopurin není v mléce stabilní v důsledku přítomnosti xanthinoxidázy (30% degradace během 30 minut) (viz „biotransformace“). Azathioprin se má užívat nejméně 1 hodinu před jídlem nebo kojením nebo 2 hodiny po něm (viz bod 4.2).

Neexistuje žádná korelace mezi plazmatickými koncentracemi azathioprinu a 6-merkaptopurinu a terapeutickou účinností nebo toxicitou azathioprinu.

Distribuce

Azathioprin je v těle rychle distribuován. Distribuční objem v ustáleném stavu (Vdss) azathioprinu není znám. Průměrný (± SD) zdánlivý Vdss 6-MP je 0,9 (± 0,8) l/kg, třebaže tato hodnota je pravděpodobně příliš nízká, neboť 6-MP je metabolizován v celém těle a nikoli jenom v játrech. Přibližně 30 % azathioprinu je navázáno na plazmatické proteiny.

Azathioprin a jeho metabolity procházejí centrálním nervovým systémem. Koncentrace 6-MP v mozkomíšním moku po intravenózním nebo perorálním podání je nízká nebo zanedbatelná.

Biotransformace

Azathioprin je *in vivo* rychle metabolizován glutathion-S-transferázou na metabolity 6-MP a 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazol. 6-MP prochází rychle přes buněčné membrány a je rozsáhle metabolizován v mnoha vícekrokových metabolických procesech na aktivní a neaktivní metabolity, přičemž žádný z enzymů není převážně aktivní. Vzhledem ke komplexnímu metabolismu nelze všechny případy neúčinnosti a/nebo myelosuprese vysvětlit inhibicí jediného enzymu. Enzymy, které jsou hlavně zodpovědné za metabolismus 6-MP a jeho metabolitů, jsou polymorfní enzym thiopurinmethyltransferáza (TPMT) (viz body 4.4 a 4.5), xanthinoxidáza (viz body 4.5 a 5.2), inosinmonofosfátdehydrogenáza (IMPDH) (viz bod 4.5) a hypoxanthin-guaninfosforibosyltransferáza (HPRT). Další enzymy účastnící se tvorby aktivních a neaktivních metabolitů jsou guanosinmonofosfátsyntetáza (GMPS, která vytváří TGN) a inosintrifosfátpyrofosfatáza (ITPáza). Azathioprin je rovněž metabolizován aldehydoxidázou na pravděpodobně aktivní 8-hydroxy-azathioprin. Navíc v dalších metabolických procesech rovněž vznikají různé neaktivní metabolity.

Existují náznaky, že polymorfismus v genech, které kódují různé enzymové systémy účastnící se metabolizmu azathioprinu, může predikovat nežádoucí účinky léčby azathioprinem.

Thiopurinmethyltransferáza (TPMT)

Aktivita TPMT je nepřímo úměrná koncentraci thioguaninových nukleotidů odvozených od 6-merkaptopurinu v červených krvinkách, přičemž vyšší koncentrace thioguaninových nukleotidů vede k většímu snížení počtu bílých krvinek a neutrofilů. U jedinců s deficitem TPMT se rozvíjí velmi vysoké cytotoxické koncentrace TGN.

Genotypové testování může určit alelický vzorec pacienta. V současnosti představují 3 alely – TPMT*2, TPMT*3A a TPMT*3C – 95 % jedinců se sníženou úrovní aktivity TPMT.
Přibližně 0,3 % (1 : 300) pacientů má dvě nefunkční alely (homozygotně deficientní) genu TPMT a mají malou nebo nemají žádnou detekovatelnou enzymovou aktivitu. Přibližně 10 % pacientů má jednu nefunkční alelu TPMT (heterozygotní), což vede k nízké nebo střední aktivitě TPMT, zatímco 90 % jedinců má normální aktivitu TPMT se dvěma funkčními alelami. U skupiny cca 2 % pacientů to může rovněž vést k velmi vysoké aktivitě TPMT. Fenotypové testování stanovuje hladinu thiopurinových nukleotidů nebo aktivitu TPMT v červených krvinkách a může poskytnout další informace (viz bod 4.4).

Eliminace

Plazmatický poločas je 3 až 5 hodin. Po perorálním podání 100 mg ^{35}S-azathioprinu, je 50 % radioaktivity vyloučeno v moči během 24 hodin a 12 % ve stolici během 48 hodin. Hlavní složkou v moči byl neaktivní zoxidovaný metabolit thiomočovina. Méně než 2 % byla v moči vyloučena ve formě azathioprinu nebo 6-MP. U zdravých subjektů je azathioprin eliminován rychle, přičemž celková clearance je větší než 3 l/min. Nejsou dostupné žádné údaje o renální eliminaci nebo poločasu azathioprinu. Renální clearance 6-MP je 191 ml/min/m^2 a poločas 6-MP je 0,9 hodin.

6-merkaptopurin byl detekován v kolostru a lidském mateřském mléku žen, které byly léčeny azathioprinem (6-merkaptopurin je vylučován v lidském mateřském mléku v koncentracích 3,4 ng/ml až 18 ng/ml).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Nebyly provedeny žádné zvláštní studie u starších pacientů (viz bod 4.2).

Děti s nadváhou

V klinickém hodnocení ve Spojených státech amerických bylo 18 dětí ve věku 3 až 14 let rovnoměrně rozděleno do dvou skupin. Rozhodujícím faktorem bylo, zda byl poměr hmotnosti ku výšce větší nebo menší než 75. percentil. Každé dítě podstoupilo udržovací léčbu 6-MP, přičemž při výpočtu dávky se vycházelo z plochy povrchu těla. Průměrná AUC (0-∞) 6-MP ve skupině větší než 75. percentil byla 2,4krát menší než ve skupině menší než 75. percentil.
Proto mohou děti s nadváhou za určitých okolností potřebovat dávky azathioprinu v horním rozmezí spektra dávek a je nutné pečlivě sledovat jejich odpověď na léčbu (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Studie s azathioprinem neukázaly žádný rozdíl ve farmakokinetice 6-MP u uremických pacientů v porovnání s pacienty s transplantovanou ledvinou. Protože je známo pouze málo informací o aktivních metabolitech azathioprinu při dysfunkci ledvin, je nutné zvážit u pacientů s poruchou funkce ledvin snížení dávky (viz bod 4.2).

Azathioprin a/nebo jeho metabolity jsou odstraněny hemodialýzou, přičemž během 8hodinové dialýzy se odstraní přibližně 45 % radioaktivních metabolitů.

Porucha funkce jater

V případě poruchy funkce jater je metabolismus azathioprinu změněn. Přeměna na aktivní metabolity je omezena. Nicméně eliminace metabolitů je snížena (viz body 4.2 a 4.4).

Byla provedena studie s azathioprinem u skupiny pacientů s transplantovanou ledvinou. Pacienti byli rozděleni do tří skupin: pacienti bez onemocnění jater, pacienti s dysfunkcí jater (avšak bez cirhózy) a pacienti s dysfunkcí jater a cirhózou. Studie ukázala, že hladina 6-merkaptopurinu byla 1,6krát vyšší u pacientů s dysfunkcí jater (avšak bez cirhózy) a 6krát vyšší u pacientů s dysfunkcí jater a cirhózou v porovnání s pacienty bez onemocnění jater. Proto je v případě pacientů s poruchou funkce jater třeba zvážit snížení dávky (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita pro reprodukci

Ve studiích embryotoxicity azathioprin vykazoval teratogenitu nebo došlo k letalitě embryí u různých živočišných druhů. U králíků vedla dávka 5–15 mg/kg tělesné hmotnosti za den ke skeletálním abnormalitám. U myší a potkanů byly dávky 1–2 mg/kg tělesné hmotnosti za den letální pro embrya.

Mutagenita

Azathioprin byl mutagenní v řadě stanovení genotoxicity *in vitro* a *in vivo*.

Karcinogenita

V dlouhodobých studiích karcinogenity azathioprinu u myší a potkanů dostávajících dávky, které byly až 2násobkem lidské terapeutické dávky, a při nižších dávkách podávaných imunokompromitovaným myším byla pozorována zvýšená incidence lymfosarkomů (myši) a dlaždicobuněčných nádorů a karcinomů (potkani).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-benzoát (E 211)
Sukralosa (E 955)
Banánové aroma
Monohydrát kyseliny citronové
Mikrokrystalická celulosa a sodná sůl karmelosy
Xanthanová klovatina
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky
Po prvním otevření: 12 týdnů

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte lahvičku pevně zavřenou (viz bod 6.6).

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z jantarově žlutého skla III. třídy s dětským bezpečnostním uzávěrem garantujícím neporušenost obalu (HDPE s těsnící polyethylenovou vložkou) obsahující 200 ml perorální suspenze.

Jedno balení obsahuje jednu lahvičku, LDPE adaptér lahvičky, 3 ml dávkovací stříkačku pro perorální podání (stupnice dělená po 0,1 ml) a 10 ml dávkovací stříkačku pro perorální podání (stupnice dělená po 0,25 ml).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Každá osoba manipulující s přípravkem Jayempi si musí před jeho podáním i po něm umýt ruce. Rodiče i ošetřovatelé musí nosit při manipulaci s přípravkem Jayempi jednorázové rukavice, aby se snížilo riziko expozice.

Přípravek nesmí přijít do styku s kůží nebo sliznicí. Při kontaminaci kůže nebo sliznice přípravkem Jayempi musejí být zasažená místa okamžitě důkladně umyta mýdlem a vodou. Rozlitý roztok je nutné okamžitě utřít.

Těhotné ženy, ženy plánující otěhotnět nebo kojící ženy nesmí s přípravkem Jayempi manipulovat.

Rodiče, ošetřovatele a pacienty je nutné upozornit na to, že přípravek Jayempi musí být uchováván mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v zamčené skříňce. Náhodné požití přípravku může být pro děti smrtelné.

Uchovávejte lahvičku pevně zavřenou, aby byla chráněna celistvost léčivého přípravku a minimalizovalo se riziko jeho náhodného rozlití.
Lahvičku je nutné protřepat, aby se zajistilo, že je perorální suspenze dobře promíchaná.

Likvidace

Přípravek Jayempi je cytotoxický. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1557/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. června 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jayempi 10 mg/ml perorální suspenze
azathioprinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml suspenze obsahuje azathioprinum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: natrium-benzoát (E 211). Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální suspenze
Jedna lahvička
Jeden adaptér lahvičky
Jedna 3ml dávkovací stříkačka
Jedna 10ml dávkovací stříkačka

200ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Užívejte podle pokynů svého lékaře pomocí přiložených dávkovacích stříkaček.
Před použitím lahvičku protřepejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický: manipulujte s přípravkem opatrně.

8. POUŽITELNOST

EXP
Zlikvidujte 12 týdnů po prvním otevření.
Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v pevně uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1557/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jayempi

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jayempi 10 mg/ml perorální suspenze
azathioprinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml suspenze obsahuje azathioprinum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: natrium-benzoát (E 211). Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální suspenze
200 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Užívejte podle pokynů svého lékaře pomocí přiložených dávkovacích stříkaček.
Před použitím lahvičku protřepejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický: manipulujte s přípravkem opatrně.

8. POUŽITELNOST

EXP
Zlikvidujte 12 týdnů po prvním otevření.
Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v pevně uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1557/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Jayempi 10 mg/ml perorální suspenze
azathioprinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Jayempi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jayempi užívat
3. Jak se přípravek Jayempi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Jayempi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Jayempi a k čemu se používá

Jayempi 10 mg/ml perorální suspenze obsahuje léčivou látku azathioprin. Patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných imunosupresiva.
Tyto přípravky omezují aktivitu imunitního systému (přirozené obranné mechanismy těla).

Přípravek Jayempi se používá k:

- zabránění tomu, aby tělo odmítlo transplantovaný orgán. Přípravek Jayempi se za tímto účelem obvykle podává spolu s dalšími imunosupresivy,
- léčbě chronických onemocnění, při kterých imunitní systém reaguje vůči vlastnímu tělu. Přípravek Jayempi se obvykle podává v kombinaci se steroidy nebo jinými protizánětlivými léčivými přípravky. Mezi tato onemocnění patří:
  - závažná revmatoidní artritida nebo chronická polyartritida (dlouhodobý chronický zánět více kloubů), kterou nelze dostat pod kontrolu jinými léčivými přípravky,
  - chronická zánětlivá onemocnění střev (onemocnění střeva, jako je Crohnova choroba a ulcerózní kolitida),
  - chronická hepatitida (autoimunitní hepatitida), onemocnění jater,
  - systémový lupus erythematodes (onemocnění, při kterém imunitní systém napadá různé orgány),
  - dermatomyozitida (zhoršující se zánět svalů spolu s kožní vyrážkou),
  - polyarteritis nodosa (zánět krevních cév),
  - pemphigus vulgaris a bulózní pemfigoid (onemocnění projevující se tvorbou puchýřů na kůži),
  - Behçetova nemoc (opakovaný zánět, zejména očí a ústních a genitálních sliznic),
  - refrakterní autoimunitní hemolytická anémie (onemocnění krve, při kterém jsou zničeny červené krvinky),
  - chronická refrakterní idiopatická trombocytopenická purpura (krvácení pod kůži v důsledku poškození krevních destiček a snížení jejich počtu),
- léčbě roztroušené sklerózy,

- léčbě generalizované formy myasthenia gravis (onemocnění, které postihuje nervy a způsobuje svalovou slabost). V některých případech s přípravek Jayempi podává na počátku léčby se steroidem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jayempi užívat

Neužívejte přípravek Jayempi

- jestliže jste **alergický(á)** na azathioprin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže kojíte,
- jestliže jste v nedávné době byl(a) očkovaná živou vakcínou, jako je vakcína proti tuberkulóze (BCG), planým neštovicím, MMR (spalničkám, příušnicím a zarděnkám) nebo žluté zimnici.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Jayempi se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:
- jestliže máte závažnou infekci,
- jestliže máte závažné jaterní onemocnění,
- jestliže máte onemocnění kostní dřeně nebo slinivky břišní,
- jestliže trpíte stavem zvaným Lesch-Nyhanův syndrom (dědičný deficit enzymu hypoxanthin-guaninfosforibosyltransferáza),
- jestliže trpíte stavem, kdy Vaše tělo vytváří příliš málo enzymu zvaného thiopurinmethyltransferáza (TPMT) nebo enzymu NUDT15 (nudix hydroláza 15),
- jestliže užíváte léky, jako je mesalazin, olsalazin nebo sulfasalazin (k léčbě zánětlivého onemocnění střev),
- jestliže užíváte léky, které ovlivňují funkci kostní dřeně (tvorbu krvinek), jako je penicilamin a cytotoxické léčivé přípravky.

Jestliže během léčby zaznamenáte nevysvětlitelný vznik modřin nebo krvácení nebo máte-li známky infekce, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Infekce

Léčba přípravkem Jayempi zvyšuje riziko infekcí a infekce se mohou stát závažnějšími (viz také bod 4).
Protože plané neštovice (způsobené virem varicella-zoster, VZV) mohou být závažné, když užíváte přípravek Jayempi, měli byste se vyhýbat kontaktu s lidmi trpícími planými neštovicemi (varicella) nebo pásovým oparem (herpes zoster).
Informujte svého lékaře, jestliže přijdete do kontaktu s osobou trpící planými neštovicemi nebo pásovým oparem.
Váš lékař rozhodne, zda budete potřebovat antivirovou léčbu a zda byste měl(a) ukončit léčbu přípravkem Jayempi.

Krevní testy

Během prvních 8 týdnů léčby budete muset nejméně jednou týdně absolvovat vyšetření krevního obrazu. Vyšetření krve můžete potřebovat častěji, jestliže:

- užíváte vysoké dávky přípravku Jayempi,
- jste starší osoba,
- máte poruchu funkce ledvin nebo jater.

Po 8 týdnech léčby se má krevní obraz kontrolovat jednou za měsíc nebo nejméně jednou za 3 měsíce.

Varianty genů TPMT a NUDT15

Máte-li dědičné varianty genů TPMT a/nebo NUDT15 (genů, které se účastní odbourávání azathioprinu v těle), jste vystaven(a) vyššímu riziku infekcí a vypadávání vlasů a Váš lékař Vám v takovém případě může dát nižší dávku.
Váš lékař Vás rovněž může požádat o absolvování vyšetření, kterým se zjišťuje, jak dobře je Vaše tělo schopno tento lék rozložit. Váš lékař Vám může po těchto vyšetřeních změnit dávku.

Nedostatek vitaminu B3 (pelagra)

Okamžitě se obraťte na svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne průjem, lokalizovaná pigmentovaná vyrážka, zhoršení paměti, úsudku nebo jiných myšlenkových schopností, jelikož tyto příznaky mohou naznačovat nedostatek vitaminu B3 (deficit kyseliny nikotinové / pelagra).

Poškození jater

Léčba přípravkem Jayempi může mít vliv na játra; lékař může u vás pravidelně kontrolovat jaterní funkce. Pokud se u vás vyskytnou příznaky poškození jater (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“, řekněte to svému lékaři.

Užívání přípravku Jayempi může zvýšit riziko:

- rozvoje závažného onemocnění zvaného syndrom aktivace makrofágů (nadměrná aktivace bílých krvinek spojená se zánětem), který se obvykle vyskytuje u jedinců s určitým typem artritidy,
- rozvoje nádorů, zejména pokud dostáváte imunosupresivní léčbu ve vysokých dávkách nebo po dlouhou dobu,
- rozvoje rakoviny, jako je rakovina kůže způsobená vystavením se slunečnímu záření. Proto byste se neměl(a) zbytečně vystavovat slunečnímu světlu a UV záření, nosit ochranný oděv a používat ochranný krém proti slunci (minimální faktor ochrany před sluncem (SPF) 30).
- lymfoproliferativních poruch (kdy tělo produkuje bílé krvinky zvané leukocyty nekontrolovaným způsobem).
  Při léčbě, která zahrnuje několik imunosupresiv (včetně thiopurinů, jako je azathioprin), může tento stav vést k úmrtí.
- virových infekcí lymfatického systému (lymfoproliferativní poruchy související s virem Epstein-Barrové), zejména pokud se podává současně několik imunosupresiv.

Další léčivé přípravky a přípravek Jayempi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to zapotřebí proto, že přípravek Jayempi může ovlivnit způsob, jakým účinkují některé léky. Některé jiné léky také mohou ovlivnit způsob, jakým přípravek Jayempi působí:
- **ribavirin** používaný k léčbě virových infekcí,
- **alopurinol, oxypurinol nebo thiopurinol** nebo jiné inhibitory xanthinoxidázy, jako je **febuxostat** (převážně používaný k léčbě dny),
- **mesalazin, olsalazin a sulfasalazin** (léčivé přípravky pro chronické zánětlivé onemocnění střev, jako je Crohnova choroba),
- **antikoagulancia** (léky tlumící srážlivost krve), jako je **warfarin,**
- **ACE inhibitory** (jako je enalapril, lisinopril, perindopril a ramipril, léčivé přípravky na vysoký krevní tlak nebo srdeční selhání),
- **trimethoprim se sulfamethoxazolem** (antibiotikum),
- **cimetidin** (léčivý přípravek na vředy v trávicím traktu),
- **indometacin** (léčivý přípravek na revmatoidní artritidu),
- **penicilamin** (používaný hlavně k léčbě revmatoidní artritidy),
- **cytotoxické léčivé přípravky** (k léčbě nádoru, jako je **methotrexát**),

- **očkování živými vakcínami** během léčby přípravkem Jayempi může být škodlivé a musí se mu zamezit.
- **atrakurium** nebo **suxamethonium-chlorid** používané jako myorelaxancia při chirurgickém zákroku,
- **infliximab** (používaný k léčbě zánětlivých stavů, jako je revmatoidní artritida, ulcerózní kolitida, Crohnova choroba a lupénka).

Před operací sdělte svému lékaři, že užíváte azathioprin, neboť myorelaxancia používané během anestezie, se mohou s azathioprinem navzájem ovlivňovat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Ženy užívající přípravek Jayempi nebo partnerky mužů užívajících přípravek Jayempi nesmí během léčby a 6 měsíců po ní otěhotnět. Muži i ženy užívající přípravek Jayempi musí používat účinnou antikoncepci během léčby a 6 měsíců po ní. Nitroděložní tělíska nejsou vhodnou antikoncepcí pro ženy užívající přípravek Jayempi (nebo pro partnerky mužů užívajících přípravek Jayempi).

Pokud plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.
Jste-li těhotná, měla byste přípravek Jayempi užívat pouze na doporučení lékaře. **Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, musíte o tom okamžitě informovat svého lékaře.**

Okamžitě se obraťte na svého lékaře, pokud se u Vás během těhotenství vyskytne intenzivní svědění bez vyrážky. Spolu se svěděním se u Vás může vyskytnout také pocit na zvracení a ztráta chuti k jídlu, což ukazuje na stav zvaný těhotenská cholestáza (stav postihující játra během těhotenství). Tento stav by mohl Vašemu nenarozenému dítěti ublížit.

U novorozených dětí matek, které během těhotenství užívaly azathioprin, se mohou vyskytnout změny v krevním obrazu. Doporučuje se během těhotenství pravidelně kontrolovat krevní obraz.

V průběhu léčby přípravkem Jayempi **nekojte**. Je to proto, že malé množství přípravku může přejít do lidského mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Neřiďte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, jestliže jste ovlivněný(á) nebo máte během užívání tohoto přípravku závrať.

Přípravek Jayempi obsahuje natrium-benzoát (E 211).
Tento léčivý přípravek obsahuje 1,5 mg natrium-benzoátu (E 211) v jednom ml. Natrium-benzoát může zesílit žloutenku (zežloutnutí kůže a očí) u novorozenců (do 4 týdnů věku).

Přípravek Jayempi obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Jayempi užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka

Dávka přípravku Jayempi závisí na Vaší hmotnosti, onemocnění, které je léčeno, jak dobře je toto onemocnění po kontrolou a na Vašem celkovém zdravotním stavu. Váš lékař určí dávku, která je pro Vás vhodná, a může ji během léčby upravovat. Lékař Vám sdělí, jak dlouho byste měl(a) pokračovat v užívání tohoto přípravku.

K prevenci odmítnutí orgánu po transplantaci je obvyklá počáteční dávka 5 mg na kg tělesné hmotnosti za den a poté se dávka po několika týdnech či měsících sníží na dávku v rozmezí 1 až 4 mg na kg tělesné hmotnosti za den.
Dávka u jiných onemocnění se obvykle pohybuje v rozmezí 1 až 3 mg na kg tělesné hmotnosti za den.

Onemocnění ledvin/jater
Máte-li onemocnění ledvin nebo jater, může Vám být dávka snížena.

Použití u dětí
Dávka u dětí a dospívajících je stejná jako u dospělých.
Bezpečnost a účinnost azathioprinu u dětí nebyla dosud stanovena pro léčbu chronického zánětu kloubů (juvenilní idiopatická artritida) a roztroušené sklerózy. Proto se podávání přípravku Jayempi dětem při těchto onemocněních nedoporučuje.

Použití u starších pacientů
Může být zapotřebí snížená dávka.

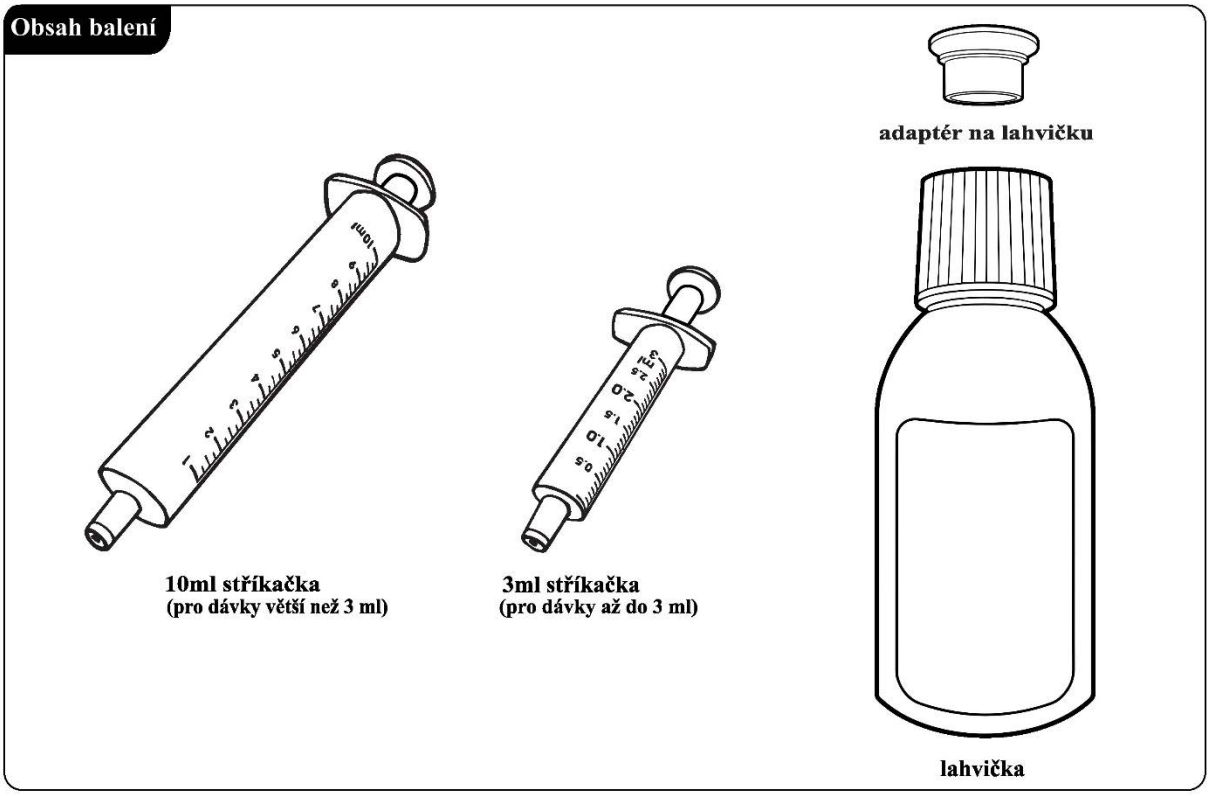
Přípravek Jayempi s jídlem a pitím

Přípravek Jayempi se užívá nejméně 1 hodinu před jídlem nebo kojením nebo 2 hodiny po něm. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Každou dávku přípravku Jayempi byste měl(a) zapít trochou vody. To pomůže zajistit, že se do trávicího systému dostane celá dávka léčivého přípravku.

Manipulace

Vaše balení obsahuje 200ml lahvičku s léčivým přípravkem, uzávěr, adaptér na lahvičku a dvě dávkovací stříkačky (3ml stříkačka a 10ml stříkačka). K podání léku vždy použijte přiložené stříkačky.



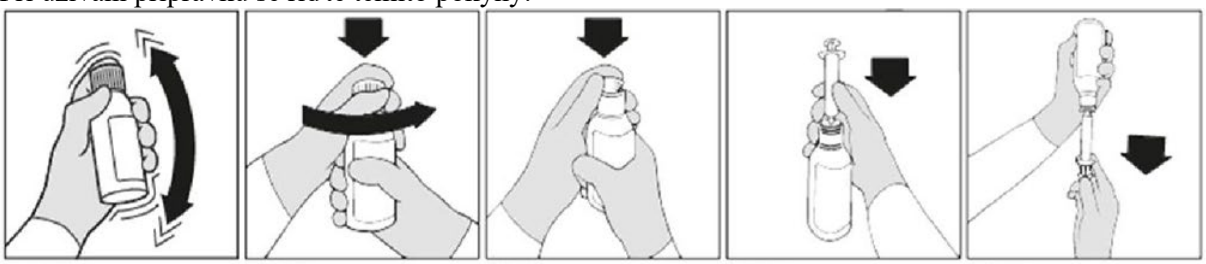
- **Menší** 3ml stříkačka pro perorální podání má vyznačenou stupnici od 0,5 ml do 3 ml s menšími dílky po 0,1 ml. Používá se k odměřování dávek až do 30 mg, po 1 mg (0,1 ml) krocích.
  Například:
  - je-li předepsaná dávka 14 mg, použijte 3ml stříkačku a natáhněte do ní objem 1,4 ml.
  - je-li předepsaná dávka 26 mg, použijte 3ml stříkačku a natáhněte do ní objem 2,6 ml.

- **Větší** 10 ml stříkačka pro perorální podání má vyznačenou stupnici od 1 ml do 10 ml s menšími dílky po 0,25 ml. Používá se k odměřování dávek větších než 30 mg, po 2,5 mg (0,25 ml) krocích.
  Například:
  - je-li předepsaná dávka 32 mg, použijte 10 ml stříkačku a natáhněte do ní objem 3,25 ml.
  - je-li předepsaná dávka 54 mg, použijte 10 ml stříkačku a natáhněte do ní objem 5,5 ml.
  - je-li předepsaná dávka 140 mg, použijte 10 ml stříkačku a natáhněte do ní objem 10,0 ml a poté 4,0 ml (celkem 14 ml).

Je důležité, abyste na svůj lék používal(a) správnou dávkovací stříkačku. Váš lékař nebo lékárník Vám na základě předepsané dávky poradí, kterou stříkačku použít.

Pokud užíváte léčivý přípravek nebo jej podáváte dítěti či jiné osobě, umyjte si před podáním a po něm ruce. Rozlitý přípravek okamžitě utřete. Ke snížení rizika kontaminace přípravkem používejte při manipulaci s přípravkem Jayempi jednorázové rukavice.
Pokud se přípravek Jayempi dostane do styku s kůží, očima nebo nosem, okamžitě příslušné místo důkladně omyjte mýdlem a vodou.

Při užívání přípravku se řiďte těmito pokyny:



Obrázek 1 **Obrázek 2** **Obrázek 3** **Obrázek 4** **Obrázek 5**

1. Před manipulací s přípravkem Jayempi si nasaďte jednorázové rukavice.
2. Protřepejte lahvičku, aby se přípravek dobře promíchal(a) **(obrázek 1)**.
3. Sejměte uzávěr lahvičky **(obrázek 2)**, adaptér pevně zatlačte do hrdla lahvičky a ponechte jej na místě pro příští dávky **(obrázek 3)**.
4. Zasuňte hrot dávkovací stříkačky do otvoru v adaptéru **(obrázek 4)**. Váš lékař nebo lékárník Vám sdělí, kterou stříkačku použít.
5. Otočte lahvičku dnem vzhůru **(obrázek 5)**.
6. Zatáhněte za píst stříkačky tak, abyste natáhl(a) léčivý přípravek z lahvičky do stříkačky. Táhněte pístem stříkačky k bodu na stupnici, který odpovídá předepsané dávce (**obrázek 5**). Pokud si nejste jistý(á), kolik přípravku natáhnout do stříkačky, vždy se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.
7. Lahvičku otočte dnem dolů a opatrně vyjměte stříkačku z adaptéru; stříkačku držte v oblasti těla stříkačky, nikoliv za píst.
8. Jemně vložte hrot stříkačky do úst a přiložte ho k vnitřní straně tváře.
9. Pomalu a opatrně tlačte píst směrem dolů a jemně vstříkněte léčivý přípravek do vnitřní stěny tváře a spolkněte jej. NETLAČTE na píst příliš velkou silou ani nevstřikujte léčivý přípravek do zadní části úst nebo krku, aby nedošlo k dušení.
10. Vyjměte stříkačku z úst.
11. Spolkněte dávku perorální suspenze, zapijte ji vodou a ujistěte se, že přípravek nezůstal v ústech.
12. Lahvičku znovu uzavřete a adaptér přitom ponechte na místě. Ujistěte se, že je uzávěr pevně uzavřen.
13. Umyjte stříkačku studenou nebo teplou vodou z vodovodu a důkladně ji vypláchněte. Držte stříkačku pod vodou a několikrát posuňte píst nahoru a dolů, abyste se ujistili, že je vnitřek stříkačky čistý. Před opětovným použitím pro další dávku nechte stříkačku úplně oschnout. Stříkačku uchovávejte na čistém místě spolu s léčivým přípravkem.

Výše uvedený postup opakujte u každé dávky dle pokynů svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Jayempi, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Jayempi, než jste měl(a), ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nemocnice. Vezměte si s sebou balení léku.

Nejpravděpodobnějším účinkem předávkování je potlačení (suprese) funkce kostní dřeně, které dosáhne vrcholu 9–14 dní po podání dávky.
Při potlačení funkce kostní dřeně dochází ke snížení počtu krvinek a v závažných případech může vést k nebezpečným infekcím a jiným závažným účinkům. Některé příznaky potlačení funkce kostní dřeně mohou zahrnovat pocit únavy, vznik vřídků v ústech a krku, horečku a infekci a nevysvětlitelný vznik modřin a krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Jayempi

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Vezměte si další dávku jako obvykle.
Pokud jste zapomněl(a) užít více než jednu dávku, poraďte se se svým lékařem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Jayempi

Léčba přípravkem Jayempi má vždy probíhat pod pečlivým lékařským dohledem. Poraďte se se svým lékařem, jestliže chcete léčbu přerušit nebo ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, ukončete užívání přípravku Jayempi a sdělte to ihned svému lékaři nebo jděte do nemocnice:

- alergická reakce, jejíž známky mohou zahrnovat:
  celkovou únavu, závrať, pocit na zvracení (nauzea), zvracení nebo průjem, vysokou teplotu (horečka), třesavku nebo zimnici, zčervenání kůže, kožní uzlíky nebo kožní vyrážku, bolest svalů nebo kloubů, změny barvy moči (problémy s ledvinami), bolest na hrudi, dušnost nebo otok dolních končetin (problémy se srdcem), zmatenost, pocit točení hlavy nebo slabost (způsobené nízkým krevním tlakem).
- problémy s krví a kostní dření, známky zahrnují slabost, únavu, bledost, snadný vznik modřin, neobvyklé krvácení nebo infekce (může se jednat o velmi časté nežádoucí účinky, které mohou postihnout více než 1 z 10 osob).
- otok mozku, který je možné odvrátit, s příznaky, jako je mimo jiné těžká bolest hlavy, změna vidění, epileptické záchvaty, zmatenost a snížené vědomí; tento stav může, ale nemusí být doprovázen vysokým krevním tlakem (syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci neboli PRES).

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to ihned svému lékaři nebo jděte do nemocnice:

- horečka nebo pokud zaznamenáte jakékoli známky infekce, jako je bolest hlavy a těla, kašel nebo dechové potíže (podobající se plicní infekci),
- jestliže přijdete do styku s osobou trpící planými neštovicemi nebo pásovým oparem,
- jestliže zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků: černá (dehtová) stolice, krev ve stolici, bolest břicha nebo zežloutnutí kůže a očního bělma,
- snadno se Vám tvoří modřiny nebo zaznamenáte neobvyklé krvácení,
- cítíte se velmi unavený(á),
- zaznamenáte bulky kdekoli na těle,
- zaznamenáte jakékoli změny kůže, například puchýře nebo olupování,
- Váš zdravotní stav se náhle zhorší.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- nízký počet bílých krvinek v krevních testech (leukopenie), což může způsobit infekci,
- infekce u příjemců transplantátu, kteří užívají přípravek Jayempi v kombinaci s jinými imunosupresivy.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), což může vést k snadnému vzniku modřin nebo krvácení,
- pocit na zvracení, občas spojená se zvracením.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- nízký počet červených krvinek (anemie), který může způsobit pocit únavy, bolesti hlavy, dušnost při cvičení, pocit závratě a bledý vzhled,
- zánět slinivky břišní, zejména u příjemců transplantátu a u pacientů se zánětlivým onemocněním střev,
- infekce u pacientů, kteří nedostávali jiná imunosupresiva v kombinaci se svým azathioprinem,
- reakce přecitlivělosti. Ve velmi vzácných případech se objevily reakce přecitlivělosti vedoucí k úmrtí.
- jaterní potíže, které mohou vést ke světlé stolici, tmavé moči, svědění a zežloutnutí kůže a očí,
- městnání žluči,
- zhoršení hodnot jaterní funkce.

Poškození jater a městnání žluči závisí na dávce a obvykle dojde k jejich snížení po přerušení léčby.

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- různé typy rakoviny, včetně rakoviny krve, lymfatického systému a kůže (maligní poruchy krevního systému, jako jsou akutní myeloidní leukemie a myelodysplázie, které jsou typické pro potlačení imunitního systému),
- snížení počtu určitých bílých nebo červených krvinek (agranulocytóza, aplastická anemie, erytroidní hypoplazie), všech krvinek (pancytopenie), zvýšenému výskytu abnormálních, neobvykle velkých nezralých červených krvinek (megaloblastická anemie) a malých červených krvinek v krvi.
  Třebaže ke změnám krevního obrazu dochází obvykle na počátku léčby, mohou se objevit i později během léčby. Proto se doporučuje pravidelná kontrola krevního obrazu i u pacientů, kteří zůstávají stabilní během dlouhodobé léčby.
- závažné poškození jater, které může být život ohrožující, zejména u pacientů, kteří podstupují dlouhodobou léčbu (např. pro poškození jater, necirhotickou portální hypertenzi / portosinusoidální vaskulární chorobu). Informujte svého lékaře, pokud se u vás vyskytne některý z následujících příznaků: zežloutnuti kůže a očního bělma (žloutenka), snadná tvorba modřin, nepříjemné pocity v břiše, nechutenství, únava, pocit na zvracení nebo zvracení.
  V některých případech může přerušení léčby přípravkem Jayempi příznaky zlepšit.
- vypadávání vlasů. V mnoha případech se může zlepšit, i když dále užíváte azathioprin Vztah mezi vypadáváním vlasů a užíváním azathioprinu není jasný.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

- anemie v důsledku zvýšeného rozpadu červených krvinek (hemolytická anémie).
- závažné kožní reakce s tvorbou puchýřů a olupováním kůže, zejména na končetinách, v ústech, očích a oblasti genitálií, spojené s špatným celkovým stavem a horečkou (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza).
  Byly hlášeny různé reakce pravděpodobně alergického původu. Známky reakcí přecitlivělosti mohou být pocit nepohody, závrať, ospalost, nauzea (pocit na zvracení), zvracení, průjem, horečka, zimnice, kožní vyrážka, zánět cév, bolest svalů a kloubů, pokles krevního tlaku, potíže s ledvinami a játry a blokáda žlučovodu (biliární obstrukce). Ve velmi vzácných případech byly hlášeny reakce přecitlivělosti vedoucí k úmrtí.
- Zápal plic (pneumonie) se po ukončení léčby přípravkem Jayempi zlepší.
- závažná zánětlivá onemocnění tračníku (kolitida, divertikulitida) a proděravění střeva u příjemců transplantátu,
- závažný průjem u pacientů se zánětlivým onemocněním střev,

- gastrointestinální poruchy vedoucí k průjmu, bolesti břicha, zácpě, pocit na zvracení a zvracení,
- určitý typ lymfomu (hepatosplenický T-buněčný lymfom),
- onemocnění bílé hmoty mozkové (PML) způsobené JC virem.

Trpíte-li pocitem na zvracení s občasným zvracením, může Vás lékař požádat, abyste přípravek Jayempi užíval(a) po jídle za účelem omezení těchto příznaků. Informujte svého lékaře, pokud máte závažný průjem nebo pocit na zvracení a zvracení.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- Nedostatek vitaminu B3 (pelagra) spojený s lokalizovanou pigmentovanou kožní vyrážkou, průjmem a zhoršením paměti, úsudku nebo jiných myšlenkových schopností.
- Může se u Vás rozvinout vyrážka (vyvýšené červené, růžové nebo fialové zduřeniny, které jsou na dotek bolestivé), zejména na pažích, rukách, prstech na rukou, obličeji a krku, které mohou být rovněž doprovázeny horečkou (Sweetův syndrom, rovněž známý jako akutní febrilní neutrofilní dermatóza).
- Citlivost na sluneční světlo, která může způsobit změnu zbarvení kůže nebo vyrážku.
- Zánět slinné žlázy (sialodenitida).
- Třes (tremor).

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Jayempi uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
- Uchovávejte lahvičku pevně zavřenou, aby nedocházelo ke znehodnocení přípravku a aby se snížilo riziko jeho náhodného rozlití.
- Nespotřebovaný obsah lahvičky zlikvidujte po 12 týdnech od prvního otevření.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Jayempi obsahuje
Léčivou látkou je azathioprinum. Jeden ml suspenze obsahuje azathioprinum 10 mg

Dalšími složkami jsou natrium-benzoát (E 211), sukralóza (E 955), banánové aroma, monohydrát kyseliny citronové, mikrokrystalická celulóza a sodná sůl karmelózy, xanthanová klovatina a čištěná voda. Podívejte se na bod 2 „Přípravek Jayempi obsahuje natrium-benzoát“ a „Přípravek Jayempi obsahuje sodík“.

Jak přípravek Jayempi vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Jayempi je žlutá, viskózní perorální suspenze. Dodává se ve skleněných 200 ml lahvičkách s dětským bezpečnostním uzávěrem. Jedno balení obsahuje jednu lahvičku, adaptér na lahvičku a dvě dávkovací stříkačky (stříkačku se stupnicí do 3 ml a stříkačku se stupnicí do 10 ml).
Váš lékař nebo lékárník Vám na základě předepsané dávky poradí, kterou stříkačku použít.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce
Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: http://www.ema.europa.eu

---

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pro odměření dávky v ml podle předepsaného dávkování jsou v balení obsaženy dvě perorální stříkačky: 3ml a 10ml. Perorální stříkačky mají stupnici po 0,1ml (1mg) a 0,25ml (2,5mg) dílcích.

V tabulce níže je uveden převod dávky (mg) na objem (ml) za použití dvou perorálních stříkaček pro určité rozpětí věku, hmotnosti a dávek.

Tabulka 1: Převod dávky (mg) na objem (ml) za použití dvou perorálních stříkaček

Věk (roky)	Tělesná hmotnost* (kg)	Dávka†									
		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 měsíc	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 měsíce	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 měsíce	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 měsíce	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 měsíců	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 měsíců	7,9	7,9	0,8	15,8	1,6	23,7	2,4	31,6	3,25	39,5	4,00
1,0	9,6	9,6	1,0	19,2	1,9	28,8	2,9	38,4	3,75	48,0	4,75
1,5	10,9	10,9	1,1	21,8	2,2	32,7	3,25	43,6	4,25	54,5	5,50
2,0	12,2	12,2	1,2	24,4	2,4	36,6	3,75	48,8	5,00	61,0	6,00
3,0	14,3	14,3	1,4	28,6	2,9	42,9	4,25	57,2	5,75	71,5	7,25
4,0	16,3	16,3	1,6	32,6	3,25	48,9	5,00	65,2	6,50	81,5	8,25
5,0	18,3	18,3	1,8	36,6	3,75	54,9	5,50	73,2	7,25	91,5	9,25
6,0	20,5	20,5	2,1	41,0	4,00	61,5	6,25	82,0	8,25	102,5	10,25
7,0	22,9	22,9	2,3	45,8	4,50	68,7	7,00	91,6	9,25	114,5	11,50
8,0	25,4	25,4	2,5	50,8	5,00	76,2	7,50	101,6	10,25	127,0	12,75
9,0	28,1	28,1	2,8	56,2	5,50	84,3	8,50	112,4	11,25	140,5	14,00
10,0	31,2	31,2	3,0	62,4	6,25	93,6	9,25	124,8	12,50	156,0	15,50
12,0	38,2	38,2	3,75	76,4	7,75	114,6	11,50	152,8	15,25	191,0	19,00
15,0	55,5	55,5	5,50	111,0	11,00	166,5	16,75	222,0	22,25	277,5	27,75
18,0	67,0	67,0	6,75	134,0	13,50	201,0	20,00	268,0	26,75	335,0	33,50

*50. percentil u chlapců získaný z růstových grafů WHO (0–10 let) a UK (11–18 let)
†Dávky nižší než nebo rovnající se 30 mg lze natáhnout za použití 3ml perorální stříkačky se stupnicí po 0,1ml dílcích. Dávky vyšší než 30 mg lze natáhnout za použití 10ml perorální stříkačky se stupnicí po 0,25ml dílcích (stínované dílky).

Zdravotnický pracovník má pacientovi nebo pečující osobě doporučit, kterou stříkačku použít, aby bylo zajištěno podání správného objemu.

PŘÍLOHA IV

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) azathioprinu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Poruchy srdeční funkce (jako reakce způsobené hypersenzitivitou)

Vzhledem k dostupným údajům z literatury o poruše srdeční funkce (jako reakce způsobené hypersenzitivitou), včetně sedmi případů s úzkou časovou souvislostí, pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi azathioprinem a poruchou srdeční funkce (jako reakce způsobené hypersenzitivitou) přinejmenším za přiměřeně možnou. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku k přípravkům obsahujícím azathioprin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Těhotenská cholestáza

Vzhledem k dostupným údajům z literatury o cholestáze v těhotenství, spontánním hlášením zahrnujícím v osmi případech úzkou časovou souvislost a pozitivní dechallenge a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi azathioprinem a cholestázou v těhotenství za přinejmenším přiměřeně možnou. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku k přípravkům obsahujícím azathioprin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Pellagra / nedostatek kyseliny nikotinové

Vzhledem k dostupným údajům z literatury o pellagře, včetně 8 případů popsaných v literatuře s úzkou časovou souvislostí a pozitivní dechallenge a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi azathioprinem a pellagrou za přinejmenším přiměřeně možnou. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku k přípravkům obsahujícím azathioprin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES)

Vzhledem k dostupným údajům z literatury o syndromu reverzibilní posteriorní encefalopatie, spontánním hlášením zahrnujícím v některých případech úzkou časovou souvislost a pozitivní dechallenge a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi azathioprinem a syndromem reverzibilní posteriorní encefalopatie za přinejmenším přiměřeně možnou. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku k přípravkům obsahujícím azathioprin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Sialoadenitida

Vzhledem k dostupným údajům z literatury o sialoadenitidě, včetně 5 případů s úzkou časovou souvislostí a pozitivní dechallenge a rechallenge považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi azathioprinem a sialoadenitidou za přinejmenším přiměřeně možnou. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku k přípravkům obsahujícím azathioprin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Tremor

Vzhledem k dostupným údajům o třesu z literatury a ze spontánních hlášení, včetně několika případů s úzkou časovou souvislostí a pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi azathioprinem a třesem za přinejmenším přiměřeně možnou. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku k přípravkům obsahujícím azathioprin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Meziléková interakce mezi azathioprinem a alopurinolem

Vzhledem k dostupným údajům o interakci mezi azathioprinem a alopurinolem ze spontánních hlášení považuje výbor PRAC změnu stávajícího znění za nezbytnou. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku k přípravkům obsahujícím azathioprin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se azathioprinu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících azathioprin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.