

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jaupri 10 mg/ml перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml суспензия съдържа 10 mg азатиоприн (azathioprine).

Помощни вещества с известно действие

Суспензията съдържа 1,5 mg натриев бензоат (E211) във всеки милилитър.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия

Жълта вискозна суспензия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Jaupri е показан в комбинация с други имunosупресивни средства за профилактика на отхвърляне на трансплантата при пациенти, получаващи алогенна бъбречна, чернодробна, сърдечна, белодробна или панкреасна трансплантация. Азатиоприн е показан в имunosупресивни режими като допълнение към имunosупресивни средства, които формират основата на лечението (основна имunosупресия).

Jaupri се използва като имunosупресивен антиметаболит или самостоятелно, или по-често в комбинация с други средства (обикновено кортикостероиди) и/или процедури, които влияят на имунния отговор.

Jaupri е показан при пациенти, които имат непоносимост към глюкокортикостероиди или ако терапевтичният отговор е недостатъчен въпреки лечението с високи дози глюкокортикостероиди при следните заболявания:

- тежък активен ревматоиден артрит (хроничен полиартрит), който не може да бъде поддържан под контрол чрез по-малко токсични средства (модифициращи болестта антиревматични лекарствени продукти (DMARD))
- автоимунен хепатит
- системен лупус еритематодес
- дерматомиозит
- нодозен полиартериит
- пемфигус вулгарис и булозен пемфигоид
- болест на Behçet
- рефрактерна автоимунна хемолитична анемия, причинена от топлинни IgG антитела
- хронична рефрактерна идиопатична тромбоцитопенична пурпура

Jaupri се използва за лечение на умерено тежки до тежки форми на хронично възпалително заболяване на червата (IBD) (болест на Crohn или улцерозен колит) при пациенти, при които е необходима терапия с глюкокортикостероиди, но при които глюкокортикостероидите не се понасят или заболяването не може да се лекува с други общоприети средства на първи избор.

Показан е също при възрастни пациенти с рецидивираща множествена склероза, ако е показана имуномодулаторна терапия, но не е възможна терапия с бета интерферон или е постигнат стабилен курс с предишно лечение с азатиоприн.

Јауепри е показан за лечение на генерализирана миастения гравис. В зависимост от тежестта на заболяването Јауепри трябва да се прилага в комбинация с глюкокортикостероиди поради бавното начало на действие в началото на лечението, а дозата глюкокортикостероиди трябва постепенно да се намалява след няколко месеца на лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Јауепри трябва да бъде започнато от лекар с опит в приложението и мониторирането на имunosупресивни лекарствени продукти.

Дозировка

Трансплантация

В зависимост от избрания имunosупресивен режим на първия ден от лечението може да се приложи доза до 5 mg/kg телесно тегло/ден.

Поддържащата доза може да варира от 1-4 mg/kg телесно тегло/ден и трябва да се коригира в съответствие с клиничната необходимост и хематологичната поносимост.

Терапията с азатиоприн трябва да се поддържа непрекъснато, дори ако са необходими само ниски дози, поради риск от отхвърляне на присадката.

Множествена склероза (само при възрастни)

Обичайната доза за лечение на рецидивиращи форми на множествена склероза е между 2 и 3 mg/kg телесно тегло/ден.

Може да се изисква продължителност на лечението над 1 година до проява на ефекта и може да са необходими поне 2 години, докато заболяването бъде на практика под контрол.

Миастения гравис

Препоръчителната доза за лечение на миастения гравис е 2 mg/kg до 3 mg/kg телесно тегло/ден. Успехът на лечението обикновено настъпва най-рано 2 до 6 месеца след началото на лечението.

В зависимост от тежестта на заболяването Јауепри трябва да се прилага в комбинация с глюкокортикостероиди в началото на лечението поради бавното начало на ефекта. Дозата глюкокортикостероиди може постепенно да се намалява в продължение на няколко месеца. Лечението с Јауепри трябва да продължи най-малко 2 до 3 години.

Хроничен активен автоимунен хепатит

Началната доза обикновено е между 1,0 и 1,5 mg/kg телесно тегло/ден, като поддържащата доза е до 2 mg/kg телесно тегло/ден.

Доза при други заболявания

Като цяло началната доза е 1 до 3 mg/kg телесно тегло/ден и трябва да се коригира в зависимост от клиничния отговор (който може да не е привиден в продължение на седмици или месеци) и хематологичната поносимост.

Когато терапевтичният отговор е привиден, трябва да се обмисли намаляване на поддържащата доза до най-ниското ниво, при което се поддържа този отговор. Ако в рамките на 3 до 6 месеца не настъпи подобрене в състоянието на пациента, трябва да се обмисли спирането на лекарствения продукт.

Необходимата поддържаща доза може да варира от по-малко от 1 mg/kg/телесно тегло/ден до 3 mg/kg/телесно тегло/ден в зависимост от лекуваното заболяване и отговора на отделния пациент, включително хематологичната поносимост.

При пациенти с IBD обаче трябва да се обмисли продължителност на лечението най-малко 12 месеца, а повлияването от лечението може да бъде видимо едва след три до четири месеца.

Взаимодействия с ксантиноксидазни инхибитори

При съпътстващо приложение на ксантиноксидазни инхибитори като алопуринол, оксипуринол и тиопуринол, дозата на азатиоприн трябва да се намали до една четвърт от обичайната доза, тъй като алопуринол, оксипуринол и тиопуринол понижават метаболизма на азатиоприн (вж. точка 4.5).

Таблицата по-долу показва, за диапазона на възрастта, теглото и дозите, превръщането на дозата (mg) в обем (ml), посредством двете спринцовки за перорални форми.

Таблица 1: Превръщане на доза (mg) в обем (ml) посредством двете спринцовки за перорални форми

Възраст (години)	Тегло* (kg)	Доза†									
		1mg/kg		2mg/kg		3mg/kg		4mg/kg		5mg/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 месец	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 месеца	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 месеца	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 месеца	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 месеца	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 месеца	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-ти перцентил за момчета, извлечен от графики на растежа на СЗО (0—10 години) и на Обединеното кралство (11-18 години)

†Дози, по-малки от или равни на 30 mg, трябва да се изтеглят чрез 3 ml (червена) спринцовка за перорални форми, с деления от 0,1 ml (1 mg). Дози, по-големи от 30 mg, трябва да се изтеглят чрез 12 ml (бяла) спринцовка за перорални форми с деления от 0,25 ml (2,5 mg) (затъмнените клетки).

Специални популации

Педиатрична популация

Трансплантация

Дозировката при педиатричната популация е същата както при възрастни.

Миастения гравис

Дозировката при педиатричната популация е същата както при възрастни.

Хроничен активен автоимунен хепатит

Дозировката при педиатричната популация е същата както при възрастни.

Доза при други заболявания

Дозировката при педиатричната популация е същата както при възрастни.

Ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността и ефикасността на Јауетрі при деца (на възраст от 0 до 16 години) не са установени. Липсват данни.

Множествена склероза

Няма подходяща употреба на Јауетрі при педиатричната популация за показанието множествена склероза.

Деца с наднормено тегло

При деца, за които се счита, че са с наднормено тегло, може да са необходими дози към по-горния край на дозовия диапазон. Поради това се препоръчва внимателно наблюдение на повлияването от лечението (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Препоръчва се проследяване на бъбречната и чернодробната функция и намаляване на дозата в случай на нарушена функция (вж. точка 4.2). Използваната доза трябва да е към долния край на нормалния диапазон. За контрол на броя на кръвните клетки вижте точка 4.4.

Бъбречно или чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно и/или бъбречно увреждане дозата трябва да се намали до долния край на нормалния диапазон (вж. точка 4.4).

Пациенти с дефицит на ТРМТ

Пациентите с наследствено слаба или липса на активност на тиопурин S-метилтрансфераза (ТРМТ) са изложени на повишен риск от тежка азатиопринова токсичност от конвенционалните дози азатиоприн и като цяло се нуждаят от значително намаляване на дозата. Не е установена оптималната начална доза за пациенти с хомозиготен дефицит (вж. точки 4.4 и 5.2).

Повечето пациенти с хетерозиготен дефицит на ТРМТ могат да понасят препоръчителните дози азатиоприн, но някои може да се нуждаят от намаляване на дозата. Налични са генотипни и фенотипни тестове за ТРМТ (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти с вариант на NUDT15

Пациентите с наследствена мутация на ген NUDT15 са изложени на повишен риск от тежка азатиопринова токсичност (вж. точка 4.4). Тези пациенти като цяло се нуждаят от намаляване на дозата; особено тези, които са хомозиготи по вариант на NUDT15. Преди започване на терапия с азатиоприн може да се обмисли генотипизиране за вариант на NUDT15. Във всички случаи е необходимо внимателно проследяване на броя на кръвните клетки (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Јауетрі е за перорално приложение и е необходимо да се редиспергира чрез разклащане преди прилагане.

За измерване на дозата в ml съгласно предписаната дозировка в опаковката са включени две спринцовки за перорални форми; 3 ml (с червено бутало) и 12 ml (с бяло бутало). Спринцовките за перорални форми са градуирани с деления съответно по 0,1 ml (1 mg) и 0,25 ml (2,5 mg).

Медицинският специалист трябва да посъветва пациента или лицето, полагащо грижи за него, коя спринцовка да използва, за да се гарантира, че се прилага правилният обем.

При възрастни, които нямат затруднения при преглъщане, твърдите перорални форми може да са по-подходящи и по-удобни.

Јауепри трябва да се приема поне 1 час преди или 2 часа след прием на храна или мляко.

След всяка доза трябва да се пие вода, за да се гарантира правилният прием на цялата доза.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество азатиоприн, 6-меркаптопурин (метаболит на азатиоприн) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Всяка жива ваксина, особено VCG, едра шарка, жълта треска (вж. точка 4.5)
- Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследяване

Лечението с Јауепри при предшестващи, тежки инфекции, при тежки нарушения на функцията на черния дроб и костния мозък и при наличие на панкреатит трябва да се започне само при внимателен анализ на съотношението полза/риск и предпазните мерки, посочени по-долу.

Трябва да се обърне специално внимание на проследяването на броя на кръвните клетки. Ако е необходимо, поддържащата доза трябва да се намали колкото е възможно, при условие че съществува клиничен отговор.

Азатиоприн трябва да се предписва само ако пациентът може да бъде адекватно проследяван за хематологични и чернодробни ефекти по време на периода на лечение.

През първите 8 седмици от лечението поне веднъж седмично трябва да се прави пълна кръвна картина, включително брой на тромбоцитите. Тя трябва да се контролира по-често:

- ако се използват високи дози
- при пациенти в старческа възраст
- ако бъбречната функция е нарушена. Ако възникне хематологична токсичност, дозата трябва да се намали (вж. също точки 4.2 и 5.2)
- ако е нарушена чернодробната функция. В този случай чернодробната функция трябва да се следи редовно и ако възникне чернодробна или хематологична токсичност, дозата трябва да се намали (вж. също точки 4.2 и 5.2).

По-специално, за пациентите с нарушена чернодробна функция се изисква специално наблюдение, когато се използва азатиоприн, тъй като са съобщени животозастрашаващи чернодробни увреждания (вж. точка 4.8). Това е особено важно при пациенти с тежко увредена чернодробна функция, като азатиоприн трябва да се използва само след внимателен анализ на съотношението полза/риск.

Азатиоприн е хепатотоксичен, затова редовните изследвания на чернодробните функционални показатели трябва да се повтарят по време на лечението. При пациенти с чернодробно заболяване и при пациенти, които може да са подложени на терапия с възможна нежелана реакция, свързана с хепатотоксичност, се препоръчват по-чести изследвания. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да прекратят приема на азатиоприн незабавно, ако се появи жълтеница.

Честотата на кръвните изследвания може да бъде намалена след 8 седмици и да се повтаря всеки месец или поне през интервали, не по-дълги от 3 месеца (максимум на 4 месеца).

При първия признак на необичайна промяна в броя на кръвните клетки лечението трябва да се прекрати незабавно, тъй като броят на левкоцитите и тромбоцитите може да продължи да намалява след края на лечението.

Пациентите, приемащи азатиоприн, трябва да бъдат посъветвани да информират своя лекар незабавно за всички данни за инфекция, неочаквано образуване на синини или кръвене или други признаци на миелосупресия.

Миелосупресията е обратима, ако азатиоприн се прекъсне незабавно.

Тиопурин метилтрансфераза (ТМТ)

При около 10 % от пациентите се наблюдава намалена активност на ензима тиопурин метилтрансфераза (ТМТ) в резултат на генетичен полиморфизъм. Особено при хомозиготните индивиди разграждането на азатиоприн се нарушава поради което е налице по-висок риск от миелотоксични ефекти.

Този ефект може да се засили при съпътстващо приложение с лекарствени продукти, които инхибират ензима ТМТ, като напр. олсалазин, мезалазин и сулфасалазин (вж. точка 4.5). Също така е съобщена възможна връзка между понижена активност на ТМТ и вторична левкемия и миелодисплазия при отделни пациенти, приемащи 6-меркаптопурин (активният метаболит на азатиоприн) в комбинация с други цитотоксични средства (вж. точка 4.8).

Преди лечението се препоръчва изследване за дефицит на ТМТ, по специално при терапия с азатиоприн във високи дози, както и при бързо намаляване на броя на кръвните клетки.

Пациенти с вариант на NUDT15

При пациенти с наследствена мутация на ген NUDT15 има повишен риск от тежка азатиопринова токсичност, например ранна левкопения и алопеция, с конвенционалните дози терапия с тиопурин. Обикновено те се нуждаят от намаляване на дозата, особено хомозиготните носители на вариант на NUDT15 (вж. точка 4.2). Честотата на NUDT15 с.415C>T има етническа вариабилност приблизително 10 % при източноазиатците, 4 % при латиноамериканците, 0,2 % при европейците и 0 % при африканците. Във всички случаи е необходимо внимателно проследяване на броя на кръвните клетки.

Синдром на Lesch-Nyhan

Ограничени данни показват, че азатиоприн не е ефективен при пациенти с наследствен дефицит на хипоксантин-гуанин-фосфорибозил трансфераза (синдром на Lesch-Nyhan). Поради това азатиоприн не трябва да се използва при тези пациенти.

Инфекция с варицела-зостер вирус

Инфекцията с варицела-зостер вирус (VZV; варицела и херпес зостер) може да стане тежка по време на приложението на имunosупресори (вж. точка 4.8).

Преди да започне приложението на имunosупресори, предписващият лекар трябва да провери дали пациентът има анамнеза за VZV. Серологично изследване може да бъде полезно при определяне на предишна експозиция.

Пациенти, които нямат анамнеза за експозиция, трябва да избягват контакт с лица с варицела или херпес зостер. Ако пациентът е изложен на VZV, трябва да се вземат специални мерки за предотвратяване на развитието на варицела или херпес зостер и може да се обмисли пасивна имунизация с варицела-зостер имуноглобулин (VZIG).

Ако пациентът е заразен с VZV, трябва да се вземат подходящи мерки, които може да включват антивирусна терапия, прекратяване на лечението с азатиоприн и поддържащо лечение.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

ПМЛ, опортюнистична инфекция, причинена от JC вирус, е съобщавана при пациенти, приемащи азатиоприн с други имunosупресивни средства (вж. точка 4.8). Имunosупресивното лечение трябва да бъде прекъснато при първите признаци или симптоми, показващи ПМЛ, и трябва да се извърши подходяща оценка за поставяне на диагноза.

Мутагенност

Установени са хромозомни аномалии при пациенти от мъжки и женски пол, лекувани с азатиоприн. Трудно е да се оцени ролята на азатиоприн при развитието на тези аномалии.

Установени са хромозомни аномалии, които изчезват с времето, в лимфоцити от потомството на пациентите, лекувани с азатиоприн. С изключение на изключително редки случаи, не са наблюдавани явни физикални данни за аномалии в потомството на пациенти, лекувани с азатиоприн.

Доказано е, че азатиоприн и дълговълнова ултравиолетова светлина (UV) имат синергичен кластогенен ефект при пациенти, лекувани с азатиоприн за редица заболявания.

Канцерогенност

Пациентите, които получават имunosупресивна терапия, включително азатиоприн, са изложени на повишен риск от развитие на лимфопролиферативни нарушения и други злокачествени заболявания, особено кожни карциноми (меланомни и немеланомни), саркоми (тип Kaposi и други) и *in situ* карциноми на шийката на матката (вж. точка 4.8). Повишеният риск изглежда свързан със степента и продължителността на имunosупресията. Съобщава се, че прекъсването на имunosупресията може да доведе до частично обратно развитие на лимфопролиферативното нарушение.

Следователно терапевтичен режим, който съдържа няколко имunosупресора (включително тиопурины), трябва да бъде използван внимателно, тъй като може да доведе до лимфопролиферативни нарушения, някои от които със съобщен летален изход. Комбинацията от няколко имunosупресора, които са прилагани едновременно, повишава риска от лимфопролиферативни нарушения, свързани с Epstein-Barr вируса (EBV).

Има съобщения за хепатоспленален Т-клетъчен лимфом при пациенти с IBD, които използват азатиоприн едновременно с лекарства срещу TNF.

Пациентите, приемащи няколко имunosупресивни средства, могат да бъдат изложени на риск от свръхимunosупресия. Ето защо такава терапия трябва да се поддържа на най-ниското ефективно дозово ниво.

Подобно на пациентите с висок риск от развитие на рак на кожата, експозицията на слънчева светлина и UV светлина трябва да се ограничи, а пациентите трябва да носят защитно облекло и да използват слънцезащитен крем с висок защитен фактор, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата и фоточувствителност (вж. също точка 4.8).

Синдром на активиране на макрофагите

Синдромът на активиране на макрофагите (MAS) е известно животозастрашаващо нарушение, което може да се развие при пациенти с автоимунни заболявания, по-специално при възпалително заболяване на червата (IBD), и потенциално съществува повишена чувствителност за развитие на заболяването при употребата на азатиоприн. Ако настъпи или се подозира MAS, трябва да се направи оценка и да се започне лечение колкото се може по-рано и лечението с азатиоприн трябва да бъде спряно. Лекарите трябва да внимават за симптоми на

инфекция като такава, причинена от EBV и цитомегаловирус (CMV), тъй като се знае, че те отключват MAS.

Тератогенност/контрацептивни мерки

В предклиничните проучвания азатиоприн е мутагенен и тератогенен (вж. точка 5.3). Тъй като има противоречиви данни за тератогенния потенциал на азатиоприн при хора, трябва да се предприемат контрацептивни мерки при пациенти от мъжки и женски пол в репродуктивна възраст по време на лечението с азатиоприн и в продължение на най-малко шест месеца след края на лечението с азатиоприн. Това се отнася и за пациенти с увреден фертилитет, поради хроничната уремия, тъй като фертилитетът обикновено се възстановява след трансплантацията. Съобщено е, че азатиоприн оказва влияние върху ефективността на вътрематочните контрацептивни устройства (спирала или Т-образна "медна спирала"). Поради това се препоръчва използването на други или допълнителни контрацептивни средства (вж. също точка 4.6).

Невромускулни блокери

Изисква се специално внимание, когато азатиоприн се прилага едновременно с невромускулни блокери като атракуриум, рокурониум, цисатракуриум или суксаметониум (известен също като сукцинилхолин) (вж. точка 4.5). Анестезиолозите трябва да проверят дали на техните пациенти се прилага азатиоприн преди операция.

Ваксинация

Ваксинирането с живи ваксини може да причини инфекции при имунокомпрометирани пациенти. Поради това се препоръчва пациентите да не се ваксинират с жива ваксина в рамките на най-малко 3 месеца след края на лечението с азатиоприн (вж. точка 4.5).

Рибавирин

Не се препоръчва съпътстващо приложение на рибавирин и азатиоприн. Рибавирин може да намали ефикасността на азатиоприн и да повиши нивата на токсичност на азатиоприн (вж. точка 4.5).

Миелосупресивни средства

Дозата трябва да бъде намалена при едновременна употреба на азатиоприн и миелосупресивни средства.

Помощни вещества

Натриев бензоат

Този лекарствен продукт съдържа 1,5 mg натриев бензоат във всеки 1 ml, еквивалентен на 300 mg/200 ml.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ваксини

Имуносупресивното действие на азатиоприн може да доведе до атипичен и възможно вреден отговор към живи ваксини. Поради това се препоръчва пациентите да не се ваксинират с жива ваксина в рамките на най-малко 3 месеца след края на лечението с азатиоприн (вж. точка 4.4).

Имуносупресирани пациенти не трябва да бъдат ваксинирани с живи ваксини, тъй като те са изложени на риск от инфекция от живата ваксина (вж. точка 4.4).

Възможен е понижен имунен отговор при инактивирани ваксини или токсоиди. Това е наблюдавано при употребата на ваксината срещу хепатит В при пациенти, лекувани с комбинация от азатиоприн и кортикостероиди. Поради това успехът на ваксинацията трябва винаги да се проверява с определяне на титъра.

Малко клинично проучване показва, че стандартните терапевтични дози азатиоприн не влияят вредно на имунния отговор към поливалентна пневмококова ваксина (оценена въз основа на средната концентрация на анти-капсулни специфични антители).

Ефекти на едновременно прилагани лекарствени продукти върху азатиоприн

Рибавирин

Рибавирин инхибира ензима инозин монофосфат дехидрогеназа (IMPDH), което води до по-бавно образуване на активни 6-тиогуанин нуклеотиди. Тежка миелосупресия е съобщена след съпътстващото приложение на азатиоприн и рибавирин; поради това не се препоръчва съпътстващо приложение (вж. точки 4.4 и 5.2).

Цитостатични/миелосупресивни средства

Когато е възможно, трябва да се избягва съпътстващото приложение на цитостатични лекарствени продукти или на лекарствени продукти, които биха могли да имат миелосупресивен ефект като пенициламин (вж. точка 4.4). Има противоречиви клинични съобщения за взаимодействия между азатиоприн и триметоприм/сулфаметоксазол, водещи до сериозни хематологични отклонения.

Има съобщения на случаи, които предполагат, че могат да се развият хематологични отклонения поради съпътстващото приложение на азатиоприн и АСЕ инхибитори.

Предполага се, че циметидин и индометацин може да имат миелосупресивни ефекти, които могат да се усилят при съпътстващо приложение на азатиоприн.

Алопуринол/оксипуринол/тиопуринол и други инхибитори на ксантиноксидазата

Активността на ксантиноксидазата се инхибира от алопуринол, оксипуринол и тиопуринол, което води до намаляване на превръщането на биологично активната 6-тиоинозинова киселина в биологично неактивна 6-тиоурова киселина. Когато алопуринол, оксипуринол и тиопуринол се прилагат едновременно с 6-меркаптопурин или азатиоприн, дозите на 6-меркаптопурин и азатиоприн трябва да се намалят до една четвърт от първоначалната доза (вж. точка 4.2).

Въз основа на неклиничните данни други ксантиноксидазни инхибитори, като например фебуксостат, могат да удължат действието на азатиоприн, като вероятно доведат до засилено потискане на костния мозък. Не се препоръчва съпътстващо приложение, тъй като данните са недостатъчни, за да се определи адекватно намаляване на дозата азатиоприн.

Производни на аминосалициловата киселина

Съществуват *in vitro* и *in vivo* доказателства, че производните на аминосалициловата киселина (напр. олсалазин, мезалазин и сулфасалазин) инхибират ензима ТРМТ. Поради това трябва да се обмислят по-ниски дози азатиоприн при съпътстващо приложение с производни на аминосалициловата киселина (вж. също точка 4.4).

Метотрексат

Перорален метотрексат 20 mg/m² увеличава AUC на 6-меркаптопурин с приблизително 31 % и 2 или 5 g/m² интравенозен метотрексат увеличава AUC на 6-меркаптопурин със съответно 69 % и 93 %. Поради това, когато азатиоприн се прилага едновременно с високи дози метотрексат, дозата трябва да се коригира, за да се поддържа подходящ брой бели кръвни клетки.

Ефекти на азатиоприн върху едновременно прилагани лекарствени продукти

Антикоагуланти

Описано е понижаване на антикоагулантния ефект на варфарин след едновременна употреба на азатиоприн.

Невромускулни блокери

Има клинични доказателства, че азатиоприн антагонизира ефекта на недеполяризиращите миорелаксанти. Експерименталните данни потвърждават, че азатиоприн обръща невромускулната блокада, получена чрез недеполяризиращи средства, и показват, че азатиоприн потенцира невромускулната блокада, получена чрез деполаризиращи средства (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При експерименти с животни са възникнали малформации, дължащи се на азатиоприн. В проучванията при животни азатиоприн е тератогенен и ембриотоксичен (вж. точка 5.3). Има противоречиви данни за тератогенния потенциал на азатиоприн при хора. Азатиоприн трябва да се прилага по време на бременност само след внимателен анализ на съотношението полза/риск.

Пациентите от мъжки и женски пол в репродуктивна възраст трябва да използват контрацептивни методи, докато използват азатиоприн. Мъжете трябва да избягват да стават бащи по време на и до 6 месеца след края на лечението. Това се отнася и за пациенти с намален фертилитет, дължащ се на хроничната уремия, тъй като фертилитетът като цяло се възстановява след трансплантация.

Съобщенията на случаи показват, че вътрематочните устройства (IUD) (спирала или Т-образна „медна спирала“) могат да имат неуспех при терапия с азатиоприн. Поради това трябва да се препоръчат други или допълнителни контрацептивни методи.

Известно е, че значителни количества азатиоприн и неговите метаболити преминават през плацентата и амниотичния сак и по този начин се пренасят от майката към фетуса.

Съобщени са промени в броя на кръвните клетки (левкопения и/или тромбоцитопения) при редица новородени, чиито майки са приемали азатиоприн по време на бременността. По време на бременност се препоръчва повишено внимание при хематологичното проследяване на майката.

Установено е временно нарушение на имунния отговор при новородени в резултат на вътрематочна експозиция на комбинация от азатиоприн с преднизон. Има съобщения за интраутеринна ретардация на растежа, преждевременно раждане и ниско тегло при раждането за азатиоприн, по-конкретно в комбинация с кортикостероиди. Освен това има налични данни за спонтанни аборти както след експозиция на майката, така и след експозиция на бащата.

Установени са хромозомни аномалии, които изчезват с времето, в лимфоцитите на потомството на пациенти, лекувани с азатиоприн. С изключение на изключително редки случаи, не са наблюдавани явни физикални данни за аномалии в потомството на пациентите, лекувани с азатиоприн.

Кърмене

6-меркаптопурин, активният метаболит на азатиоприн, е установен в коластрата и в кърмата на жени, получаващи лечение с азатиоприн. Кърменето и едновременната употреба на азатиоприн са противопоказани (вж. точка 4.3). Ако лечението с азатиоприн е неизбежно, кърменето трябва да бъде спряно.

Фертилитет

Липсват предклинични или клинични данни за възможното влияние на азатиоприн върху мъжкия и женски фертилитет (вж. точка 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Джъетри не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-важните нежелани реакции включват потискане на костния мозък, което най-често се изразява като левкопения и тромбоцитопения; вирусни, гъбични и бактериални инфекции, животозастрашаващо увреждане на черния дроб, свръхчувствителност, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органни класове и по честота. Честотата се определя по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$) (включително изолирани случаи), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	Вирусни, гъбични и бактериални инфекции (при трансплантирани пациенти, които са лекувани с азатиоприн в комбинация с други имunosупресори)
	Нечести	Вирусни, гъбични и бактериални инфекции (при други пациенти)
	Много редки	Съобщени са случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус, след употреба на азатиоприн в комбинация с други имunosупресори (вж. точка 4.4)
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Редки	Неоплазми, включително лимфопролиферативни нарушения, карциноми на кожата (злокачествени меланоми и различни от меланом), саркоми (тип Кароси и други), карцином на матката, карцином на маточната шийка, остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром (вж. също точка 4.4)

	Много редки	Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом (при пациенти с IBD, приемащи едновременно други лекарства срещу TNF)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Левкопения
	Чести	Тромбоцитопения
	Нечести	Анемия
	Редки	Агранулоцитоза, панцитопения, апластична анемия, мегалобластна анемия и костномозъчна недостатъчност
	Много редки	Хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	Нечести	Свърхчувствителност
	Много редки	Синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Пневмонит (обратим)
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене, повръщане
	Нечести	Панкреатит
	Много редки	Колит, дивертикулит и чревна перфорация при трансплантирани пациенти, диария (тежка) при пациенти с възпалително заболяване на червата
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Холестаза
	Редки	Чернодробно увреждане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Алоpecia
	С неизвестна честота	Остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet), реакция на фоточувствителност
Изследвания	Нечести	Отклонения в чернодробните функционални показатели

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции и инфестации

Пациентите, приемащи азатиоприн самостоятелно или в комбинация с други имunosупресори, особено кортикостероиди, са показали повишена чувствителност към вирусни, гъбични и бактериални инфекции, включително тежки или атипични инфекции – варицела, херпес зостер, и такива, причинени от други инфекциозни патогени (вж. точка 4.4).

Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)

Рискът от развитие на неходжкинов лимфом и други злокачествени заболявания, по-конкретно кожни карциноми (меланом и различни от меланом), саркоми (тип Kaposi и други) и *in situ* карцином на шийката на матката, нараства при пациенти, които приемат имunosупресори, особено при трансплантирани пациенти, които получават агресивно лечение, като това лечение трябва да се поддържа на най-ниските ефективни нива (вж. точка 4.4). Повишеният риск от развитие на неходжкинови лимфоми при имunosупресирани пациенти с ревматоиден артрит в сравнение с общата популация изглежда е свързан поне отчасти със самото заболяване. Има редки съобщения за остра миелоидна левкемия и миелодисплазия (някои във връзка с хромозомни аномалии).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Най-честата нежелана реакция при азатиоприн е дозозависима, генерализирана обикновено обратима депресия на функцията на костния мозък, която най-често се изразява като

левкопения, но понякога и като тромбоцитопения и анемия, и рядко като агранулоцитоза, панцитопения и апластична анемия.

Тези заболявания възникват особено при пациенти, предразположени към миелосупресия, като пациенти с дефицит на ТРМТ и бъбречно или чернодробно увреждане и при пациенти, при които дозата азатиоприн не може да се намали успешно при едновременно прилагане на терапия с алопуринол.

Във връзка с лечението с азатиоприн са настъпили обратима, свързана с дозата макроцитоза и повишаване на съдържанието на хемоглобин в червените кръвни клетки. Наблюдавани са и мегалобластни промени в костния мозък, но тежка мегалобластна анемия и еритроидна хипоплазия са редки.

Нарушения на имунната система

Понякога след приложението на азатиоприн са описани няколко различни клинични синдрома, които изглежда са прояви на идиосинক্রазия (свръхчувствителност). Клиничните прояви включват общо неразположение, замаяност, гадене, повръщане, диария, повишена температура, скованост, екзантем, еритема нодозум, васкулит, миалгия, артралгия, хипотония, нарушена бъбречна функция, нарушена функция на черния дроб и холестаза. В много случаи възобновяването на симптомите след повторна експозиция е потвърдило връзката с азатиоприн.

Реакции на свръхчувствителност и друга изразена подлежаща патология може да са допринесли за съобщените много редки смъртни случаи.

Незабавното спиране на азатиоприн и назначаването на циркулаторна подкрепа, когато е уместно, са довели в повечето случаи до възстановяване. След реакция на свръхчувствителност към азатиоприн необходимостта от продължаване на приложението на азатиоприн трябва да бъде внимателно обмислена на индивидуална основа.

Стомашно-чревни нарушения

Стомашно-чревни нарушения настъпват предимно под формата на гадене след перорален прием на азатиоприн.

Малък брой пациенти изпитват гадене при първо прилагане на азатиоприн. За да се намали гаденето, дозата трябва да се приема след хранене.

Съобщава се за панкреатит при пациенти на лечение с азатиоприн, по-специално при пациенти с бъбречна трансплантация и при пациенти, диагностицирани с възпалително заболяване на червата. Трудно е да се свърже панкреатита с прилагането на един конкретен лекарствен продукт, въпреки че в някои случаи възобновяването на симптомите след повторна експозиция е потвърдило връзката с азатиоприн.

При трансплантирани пациенти, получаващи имunosупресивна терапия, са съобщени сериозни усложнения, включително колит, дивертикулит и перфорация на червата. Причинно-следствената връзка обаче не е установена ясно, като е възможно високодозовите кортикостероиди да оказват влияние.

Тежка диария, рецидивираща при повторна експозиция, е съобщена при пациенти с възпалително заболяване на червата, лекувани с азатиоприн. Ако при тези пациенти настъпи екзацербация на симптомите, трябва да се вземе под внимание възможна причинно-следствена връзка с лечението с азатиоприн.

Хепатобилиарни нарушения

Във връзка с терапията с азатиоприн понякога се съобщава за дозозависима холестаза и влошаване на чернодробната функция, които обикновено са обратими при прекратяване на терапията. Това може да е свързано с реакция на свръхчувствителност.

Рядко, но животозастрашаващо чернодробно увреждане, свързано с дългосрочно приложение на азатиоприн, е описано основно при трансплантирани пациенти. Хистологичните находки

включват синусоидална дилатация, пелиоза на черния дроб, венооклузивна болест и нодуларна регенеративна хиперплазия. В някои случаи спирането на приложението на азатиоприн е довело до временно или трайно подобряване на чернодробната хистология и на симптомите.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Алоpecia е описана както при монотерапия, така и при комбинирана терапия с азатиоприн. В много случаи заболяването отзвучава спонтанно въпреки продължаването на терапията. Връзката между алоpecia и лечението с азатиоприн все още не е ясна.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Най-честият ефект от предозирането на азатиоприн е миелосупресия с промени в кръвната картина, които могат да бъдат с максимални стойности след 9 до 14 дни. Основните симптоми на миелосупресия са разязвяване на устата и гърлото, образуване на синини, повишена температура с неизвестна етиология и необяснима инфекция.

Освен това може да се появи спонтанно кървене и прекомерна умора. Вероятността за поява на тези симптоми е по-голяма след продължително леко предозиране, отколкото след единично остро предозиране.

Съобщен е случай на пациент, погълнал единична доза 7,5 g азатиоприн. Острите симптоми включват гадене, повръщане и диария, последвани от умерена левкопения и леко нарушение на чернодробната функция. Възстановяването е без последствия.

Овладяване

Тъй като няма специфичен антидот, броят на кръвните клетки трябва да се следи внимателно и когато е необходимо, трябва да се започне подходящо симптоматично лечение и да се приложат подходящите кръвопреливания.

В случай на предозиране активни мерки (като използване на активен въглен) вероятно ще бъдат ефективни само ако се проведат в рамките на 60 минути след поглъщането.

Азатиоприн се диализира частично. Въпреки това ползата от диализа при пациенти, които са приели свръхдоза, не е известна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, други имуносупресори,
АТС код: L04AX01

Механизъм на действие

Азатиоприн е неактивен прекурсор на 6-меркаптопурин (6-MP), който действа като пуринов антагонист, но за имуносупресия изисква ъптейк в клетките и вътреклетъчен анаболизъм до тиогуанинови нуклеотиди (TGN). TGN и други метаболити (напр. 6-метилмеркаптопуринови рибонуклеотиди) инхибират *de novo* пуриновата синтеза и взаимните преобразувания на

пуриновите нуклеотиди. TGN се включват и в нуклеинови киселини и това допринася за имуносупресивните ефекти на лекарствения продукт.

Други потенциални механизми на азатиоприн включват инхибирането на много пътища при биосинтеза на нуклеиновите киселини, като по този начин предотвратява пролиферацията и активността на клетките, участващи в имунния отговор (В и Т-лимфоцити).

Поради тези механизми терапевтичният ефект на азатиоприн може да се прояви само след няколко седмици или месеца на лечение (вж. точка 4.2).

За разлика от 6-МР, активността на азатиоприновия метаболит 1-метил-4-нитро-5-тиоимидазол не е ясно определена. В сравнение с 6-МР обаче изглежда, че променя действието на азатиоприн в няколко системи.

В контролирано проучване при пациенти с миастения гравис азатиоприн (2,5 mg/kg телесно тегло/ден) в комбинация с преднизолон демонстрира значително по-добри резултати в сравнение с преднизолон и плацебо по отношение на неуспех на лечението. Освен това след 15 месеца се наблюдава ефект на намаляване на нуждата от глюкокортикостероиди. След 36 месеца 63 % в групата с азатиоприн не се нуждаят от допълнителни глюкокортикостероиди в сравнение със само 20 % в групата с плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на азатиоприн е непълна и вариабилна. Средната абсолютна бионаличност на 6-МР след приложение на азатиоприн 50 mg е 47 % (диапазон: 27—80 %). Степента на абсорбция на азатиоприн е сходна в целия стомашно-чревен тракт, включително стомаха, йеюнума и цекума. Степента на абсорбция на 6-МР след приложение на азатиоприн обаче варира в зависимост от мястото, където настъпва абсорбцията, с най-високо ниво в йеюнума, последвано от стомаха и цекума.

В сравнително проучване за бионаличност при здрави възрастни доброволци (n = 29) е доказано, че 50 mg азатиоприн перорална суспензия е биоеквивалентна на референтните таблетки 50 mg по отношение на AUC, но не и на C_{max} . Средната (90 % CI) C_{max} при пероралната суспензия е с 12 % (93 %—135 %) по-висока от тази при таблетките, въпреки че обхватът на наблюдаваните C_{max} е повече или по-малко еднакъв при пероралната суспензия и таблетките – съответно 5,7—40,0 и 4,4 – 39,5 ng/ml.

Въпреки че не са проучвани взаимодействията с храната, са проведени фармакокинетични проучвания с 6-меркаптопурин, които имат отношение към азатиоприн. Средната относителна бионаличност на 6-меркаптопурин е приблизително 26 % по-ниска след прилагане с храна и мляко в сравнение с тази след прием на гладно.

6-меркаптопурин не е стабилен в млякото поради наличието на ксантин оксидаза (30 % разграждане в рамките на 30 минути) (вж. „Биотрансформация“). Азатиоприн трябва да се приема поне 1 час преди или 2 часа след прием на храна или мляко (вж. точка 4.2).

Няма връзка между плазмените концентрации на азатиоприн и 6-меркаптопурин и терапевтичната ефикасност или токсичност на азатиоприн.

Разпределение

Азатиоприн се разпределя бързо в организма. Обемът на разпределение в стационарно състояние (V_{dss}) на азатиоприн е неизвестен. Средният (\pm SD) привиден V_{dss} на 6-МР е 0,9 (\pm 0,8) l/kg, въпреки че тази стойност вероятно е твърде ниска, тъй като 6-МР се метаболизира в целия организъм, а не само в черния дроб.

Приблизително 30 % от азатиоприн се свързва с плазмените протеини.

Азатиоприн и неговите метаболити преминават през кръвно-мозъчната бариера. Концентрацията на 6-MP в гръбначно-мозъчната течност е ниска или незначителна след интравенозно или перорално приложение.

Биотрансформация

Азатиоприн се метаболизира бързо *in vivo* чрез глутатион S-трансфераза до метаболитите 6-MP и 1-метил-4-нитро-5-тиоимидазол. 6-MP преминава бързо през клетъчните мембрани и се метаболизира екстензивно чрез редица многостепенни метаболитни процеси до активни и неактивни метаболити, без някой ензим да е предоминантно активен. Поради сложния метаболизъм не всички случаи на неефикасност и/или на миелосупресия могат да бъдат обяснени с инхибирането на един ензим. Ензимите, отговорни основно за метаболизма на 6-MP и неговите метаболити, са полиморфният ензим тиопурин метилтрансфераза (TPMT) (вж. точки 4.4 и 4.5), ксантин оксидазата (вж. точки 4.5 и 5.2), инозин монофосфат дехидрогеназата (IMPDH) (вж. точка 4.5) и хипоксантин гуанин фосфорибозилтрансфераза (HPRТ). Други ензими, участващи в образуването на активни и неактивни метаболити, са гуанозин монофосфат синтетаза (GMPS, който образува TGN) и инозин трифосфат пирофосфатаза (ITPase).

Азатиоприн се метаболизира и от алдехид оксидаза до вероятно активния 8-хидрокси-азатиоприн. Освен това в по-нататъшни метаболитни процеси се образуват и различни неактивни метаболити.

Има индикации, че полиморфизми в гените, които кодират различните ензимни системи, включени в метаболизма на азатиоприн, може да са прогностични за нежелани реакции при терапия с азатиоприн.

Тиопурин метилтрансфераза (TPMT)

Действието на TPMT е косвено свързано с концентрацията в червените кръвни клетки на извлечен от 6-меркаптопурин тиогуанин нуклеотид, с по-високи концентрации на тиогуанин нуклеотид, което води до по-голямо намаляване на броя на белите кръвни клетки и броя на неутрофилите. Лица с дефицит на TPMT развиват много високи концентрации на цитотоксичен TGN.

Генотипизирането може да определи алелния модел на пациента. Понастоящем 3 алела — TPMT*2, TPMT*3A и TPMT*3C — се наблюдават при 95 % от лицата с понижени нива на TPMT активност.

Приблизително 0,3 % (1:300) от пациентите имат два нефункционални алела (хомозиготен дефицит) на гена TPMT и имат ниска или липса на ензимна активност. Приблизително 10 % от пациентите имат един нефункционален алел TPMT (хетерозиготи), водещ до ниска или междинна активност на TPMT, и 90 % от лицата имат нормална активност на TPMT с два функционални алела. За група от около 2 % той може също да доведе до много висока активност на TPMT. Фенотипизирането определя нивото на тиопурин нуклеотидите или активността на TPMT в червените кръвни клетки и може допълнително да предостави друга информация (вж. точка 4.4).

Елиминиране

Плазменият полуживот е 3 до 5 часа. След перорално приложение на 100 mg ³⁵S-азатиоприн 50 % от радиоактивността се екскретира в урината в рамките на 24 часа и 12 % в фекасите в рамките на 48 часа. Основният компонент в урината е неактивният оксидиран метаболит тиоуреа. По-малко от 2 % са екскретирани в урината под формата на азатиоприн или 6-MP. При здрави индивиди азатиоприн се елиминира бързо с общ клирънс, по-висок от 3l/min. Липсват налични данни за бъбречното елиминиране или полуживота на азатиоприн. Бъбречният клирънс на 6-MP и полуживотът на 6-MP са съответно 191 ml/min/m² и 0,9 часа.

6-меркаптопурин се открива в коластрата и кърмата на жени, лекувани с азатиоприн (6-меркаптопурин се екскретира в кърмата при концентрации от 3,4 ng/ml до 18 ng/ml).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не са провеждани специални проучвания при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

Деца с наднормено тегло

В едно клинично изпитване в Съединените щати 18 деца на възраст от 3 до 14 години са разделени равномерно на две групи; определящият фактор е дали съотношението тегло спрямо височина е по-голямо или по-малко от 75-ия перцентил. Всяко дете е подложено на поддържащо лечение с 6-MP, като телесната повърхност е основата за изчисляване на дозата. Средната AUC (0-∞) на 6-MP в групата над 75-ия перцентил е 2,4 пъти по-малка от тази в групата под 75-ия перцентил.

Поради това при определени обстоятелства децата с наднормено тегло се нуждаят от дози азатиоприн в горната граница на дозовия диапазон и внимателно проследяване на повлияването им от лечението (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Проучванията с азатиоприн не показват разлика във фармакокинетиката на 6-MP при уремични пациенти в сравнение с пациенти с бъбречна трансплантация. Тъй като се знае малко за активните метаболити на азатиоприн при бъбречна дисфункция, трябва да се обмисли намаляване на дозата при пациенти с увредени бъбречни функции (вж. точка 4.2).

Азатиоприн и/или неговите метаболити се отстраняват чрез хемодиализа, като приблизително 45 % от радиоактивните метаболити се отстраняват по време на 8-часова диализна сесия.

Чернодробно увреждане

В случай на чернодробно увреждане метаболизмът на азатиоприн се променя. Превръщането в активните метаболити е ограничено. Елиминирането на метаболитите обаче е намалено (вж. точки 4.2 и 4.4).

Проведено е проучване с азатиоприн при група пациенти с бъбречна трансплантация. Те са разделени в три групи: пациенти без чернодробно заболяване, пациенти с чернодробна дисфункция (но без цироза) и пациенти с чернодробна дисфункция и цироза. Проучването показва, че нивото на 6-меркаптопурин е 1,6 пъти по-високо при пациенти с чернодробна дисфункция (но без цироза) и 6 пъти по-високо при пациенти с чернодробна дисфункция и цироза в сравнение с пациенти без чернодробно заболяване. Поради това трябва да се обмисли намаляване на дозата в случай на пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност

В проучвания за ембриотоксичност азатиоприн показва тератогенност или ембриолеталност при различни животински видове. При зайци доза 5-15 mg/kg телесно тегло/ден е довела до скелетни аномалии. При мишки и плъхове дози 1-2 mg/kg телесно тегло/ден са били летални за ембрионите.

Мутагенност

Азатиоприн е мутагенен при редица *in vitro* и *in vivo* изследвания за генотоксичност.

Канцерогенност

В дългосрочни проучвания за канцерогенност на азатиоприн при мишки и плъхове, приемащи дози, които са до 2 пъти по-високи от терапевтичната доза при хора, и при по-ниски дози, прилагани при имунокомпрометирани мишки, се наблюдава повишена честота на лимфосарком (мишки) и сквамозноклетъчни тумори и карциноми (плъхове).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев бензоат (E211)
Сукралоза (E955)
Аромат на банан
Лимонена киселина монохидрат
Микрокристална целулоза и кармелоза натрий
Ксантанова гума
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години
След първото отваряне: 12 седмици

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25 °C.
Съхранявайте бутилката плътно затворена (вж. точка 6.6).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от тъмно стъкло тип III, със защитена от деца запушалка (HDPE с покритие от полиетиленова пяна), съдържаща 200 ml перорална суспензия.

Всяка опаковка съдържа една бутилка, HDPE адаптер за бутилки, полиетиленова спринцовка за перорални форми 3 ml с червено бутало (с деления по 0,1 ml) и полиетиленова спринцовка за перорални форми 12 ml с бяло бутало (с деления по 0,25 ml).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки, който работи с Жауепри, трябва да измива ръцете си преди и след прилагане на дозата. За да се намали рискът от експозиция, родителите и болногледачите трябва да носят ръкавици за еднократна употреба при работа с Жауепри.

Трябва да се избягва контакт с кожата или лигавиците. Ако Жауепри влезе в контакт с кожата или лигавиците, трябва да се измие незабавно и обилно с вода и сапун. При разливане трябва да се избърше веднага.

Жените, които са бременни, планират да забременеят или кърмят, не трябва да боравят с Жауепри.

Родителите, болногледачите и пациентите трябва да бъдат посъветвани да съхраняват Жауепри далеч от погледа и достъпа на деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане може да бъде смъртоносно за деца.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се запази лекарственият продукт и да се сведе до минимум рискът от случайно разливане.

Бутилката трябва да се разклати, за да се гарантира, че пероралната суспензия е добре смесена.

Изхвърляне

Жауепри е цитотоксичен. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1557/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 юни 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Јауемри 10 mg/ml перорална суспензия
азатиоприн

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml суспензия съдържа 10 mg азатиоприн.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също натриев бензоат (E211). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална суспензия

Една бутилка

Един адаптор за бутилка

Една спринцовка за перорални форми 3 ml (с червено бутало)

Една спринцовка за перорални форми 12 ml (с бяло бутало)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Приемайте както е предписано от Вашия лекар, като използвате спринцовките за перорални форми.

Преди употреба разклатете бутилката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично: да се работи с повишено внимание.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Изхвърлете 12 седмици след първото отваряне.

Дата на отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °С.
Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1557/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jauempi

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jaupetri 10 mg/ml перорална суспензия
азатиоприн

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml суспензия съдържа 10 mg азатиоприн.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също натриев бензоат (E211). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална суспензия
200 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Приемайте както е предписано от Вашия лекар, като използвате дозиращите спринцовки.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Преди употреба разклатете бутилката.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично: да се работи с повишено внимание.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до
Изхвърлете 12 седмици след първото отваряне.
Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1557/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Јауепри 10 mg/ml перорална суспензия азатиоприн (azathioprine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Јауепри и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Јауепри
3. Как да приемате Јауепри
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Јауепри
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Јауепри и за какво се използва

Јауепри 10 mg/ml перорална суспензия съдържа активното вещество азатиоприн. Той принадлежи към групата на лекарствата, наричани „имуносупресори“. Тези лекарства намаляват активността на имунната система (защитната система на организма).

Јауепри се използва за:

- Предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган от организма Ви. Обикновено Јауепри се прилага заедно с други имunosупресори за тази цел.
- Лечение на някои дългосрочни заболявания, при които имунната система реагира срещу собствените тъкани и органи на организма. Обикновено Јауепри се използва в комбинация със стероиди или други противовъзпалителни лекарства. Тези заболявания включват:
 - тежък ревматоиден артрит или хроничен полиартрит (продължително хронично възпаление на множество стави), които не могат да се контролират с други лекарства
 - хронични възпалителни заболявания на червата (заболявания на червата, като болестта на Крон и улцерозен колит)
 - хроничен хепатит (автоимунен хепатит), чернодробно заболяване
 - системен лупус еритематодес (заболяване, при което имунната система атакува различни органи)
 - дерматомиозит (влошаващо се мускулно възпаление в комбинация с кожен обрив)
 - нодозен полиартериит (възпаление на кръвоносните съдове)
 - пемфигус вулгарис и булозен пемфигоид (заболявания, свързани с появата на мехури по кожата)
 - болест на Бехчет (рецидивиращо възпаление, особено на очите и пероралните и генитални лигавици).
 - рефрактерна автоимунна хемолитична анемия (заболяване на кръвта, при което червените кръвни клетки се разрушават)
 - хронична рефрактерна идиопатична тромбоцитопенична пурпура (подкожно кървене поради увреждане на тромбоцитите и намаляване на техния брой)

- Лечение на рецидивираща множествена склероза
- Лечение на генерализирана миастения гравис (заболяване, което засяга нервите и причинява мускулна слабост). В някои случаи Јауептрі се прилага със стероид в началото на лечението.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Јауептрі

Не приемайте Јауептрі

- ако сте **алергични** към азатиоприн, друго лекарство, наречено меркаптопурин, или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако кърмите
- ако наскоро сте били ваксинирани с жива ваксина като ваксина срещу туберкулоза (BCG), варицела, MMR или жълта треска.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Јауептрі:

- ако имате тежка инфекция;
- ако имате тежко чернодробно заболяване;
- ако имате заболяване на костния мозък или панкреаса;
- ако страдате от заболяване, известно като синдром на Lesch-Nyhan (наследствена недостатъчност на ензима хипоксантин-гуанин фосфорибозил трансфераза);
- ако имате заболяване, при което организмът Ви произвежда твърде малко ензим, наречен тиопурин-метилтрансфераза (ТРМТ);
- ако приемате лекарства като мезалазин, олсалазин или сулфасалазин (за лечение на възпалително заболяване на червата);
- ако приемате лекарства, които влияят на функцията на костния мозък (за производство на кръвни клетки), като пенициламин и цитотоксични лекарства.

Ако забележите някакво необяснено образуване на синини или кървене по време на лечение или имате признаци на инфекция, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Инфекции

Лечението с Јауептрі увеличава риска от инфекции и инфекциите могат да станат по-сериозни (вж. също точка 4).

Тъй като варицелата (причинена от варицела-зостер вирус) може да бъде сериозна, когато приемате Јауептрі, трябва да избягвате всякакъв контакт с хора, страдащи от лещенка (варицела) или херпес зостер.

Информирайте Вашия лекар, ако влезете в контакт с лица, които имат варицела или херпес зостер.

Вашият лекар ще реши дали се нуждаете от антивирусно лечение и дали трябва да спрете лечението с Јауептрі.

Кръвни изследвания

Ще е необходимо да Ви се прави изследване на кръвта за проверка на броя на кръвните клетки поне веднъж седмично през първите 8 седмици от лечението. Може да се нуждаете по-често от кръвни изследвания, ако:

- приемате високи дози Јауептрі
- сте в старческа възраст
- имате бъбречно или чернодробно увреждане

След 8 седмици кръвната Ви картина трябва да се проверява веднъж месечно или поне на всеки 3 месеца.

Мутация на NUDT15-гена

Ако имате наследствена мутация на NUDT15-гена (ген, който участва в разграждането на азатиоприн в организма), Вие сте изложени на по-висок риск от инфекции и косопад и в този случай Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза.

Вашият лекар може също да Ви помоли да се изследвате, за да провери до каква степен организмът Ви е в състояние да разгради лекарството. Вашият лекар може да промени дозата след тези изследвания.

Приемането на Јауепри може да увеличи риска от:

- развиване на сериозно състояние, наречено синдром на активиране на макрофагите (прекомерно активиране на белите кръвни клетки, което се свързва с възпаление), което обикновено се наблюдава при хора, които имат определен тип артрит
- развитие на тумори, особено ако приемате имunosупресивно лечение във високи дози или за дълъг период от време
- развитие на рак като рак на кожата, причинен от излагане на слънце. Поради това трябва да избягвате ненужното излагане на слънчева светлина и UV светлина, да носите защитно облекло и да използвате слънцезащитен крем (минимум слънцезащитен фактор (SPF) 30)
- лимфопролиферативни нарушения (когато организмът произвежда бели клетки, наречени лимфоцити, по неконтролиран начин)
При лечение, включващо няколко имunosупресора (включително тиопурины като азатиоприн) заболяването може да доведе до смърт
- вирусни инфекции на лимфната система (лимфопролиферативни нарушения, свързани с вируса на Епщайн-Бар), особено ако едновременно се прилагат няколко имunosупресора.

Други лекарства и Јауепри

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Причината е, че Јауепри може да повлияе върху начина на действие на някои други лекарства. Някои други лекарства също могат да повлияят на начина на действие на Јауепри:

- **Рибавирин**, използван за лечение на вирусни инфекции
- **Алопуринол, оксипуринол или тиопуринол** или други инхибитори на ксантин оксидазата, като например **фебуксостат** (използвани основно за лечение на подагра)
- **Мезалазин, олсалазин и сулфасалазин** (за лечение на хронично възпалително заболяване на червата, като например болестта на Крон)
- **Антикоагуланти като варфарин**
- **АСЕ-инхибитори** (като еналаприл, лизиноприл, периндоприл и рамиприл, за лечение за високо кръвно налягане или за сърдечна недостатъчност)
- **Триметоприм със сулфаметоксазол** (антибиотик)
- **Циметидин** (за лечение на язви на храносмилателния тракт)
- **Индометацин** (за лечение за ревматоиден артрит)
- **Пенициламин** (използван основно за лечение на ревматоиден артрит)
- **Цитотоксични лекарства** (за лечение на тумори, напр. **метотрексат**)
- **Ваксинация с живи ваксини** по време на лечението с Јауепри може да бъде вредна и трябва да се избягва.
- **Атракуриум или суксаметониев хлорид**, използвани като мускулни релаксанти при операция.
- **Инфликсимаб** (използван за лечение на възпалителни заболявания като ревматоиден артрит, улцерозен колит, болест на Крон и псориазис)

Преди операция информирайте Вашия лекар, че приемате азатиоприн, тъй като е възможно използваните по време на анестезия мускулни релаксанти да взаимодействат с азатиоприн.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Жени, приемащи Жауетри, или жени партньори на мъже, приемащи Жауетри, не трябва да забременяват по време на лечението и в продължение на 6 месеца след това. Както мъжете, така и жените, приемащи Жауетри, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 6 месеца след това. Вътрематочните устройства не са подходящи за контрацепция при жени, приемащи Жауетри (или при жени, чиито партньори приемат Жауетри).

Ако планирате да имате бебе, говорете с Вашия лекар.

Ако сте бременна, трябва да приемате Жауетри само ако Вашият лекар Ви е казал. **В случай че сте или смятате, че може да сте бременна, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.**

При новородени от майки, които са получавали азатиоприн по време на бременността, могат да настъпят промени в броя на кръвните клетки. Препоръчва се редовно извършване на изследвания на броя на кръвните клетки по време на бременност.

Не кърмете по време на лечение с Жауетри. Това е така, тъй като малки количества могат да преминат вкърмата.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте машини, ако не се чувствате добре или ако се почувствате замаяни, докато приемате това лекарство.

Жауетри съдържа натриев бензоат (E211)

Лекарството съдържа 1,5 mg натриев бензоат (E211) във всеки милилитър. Натриевият бензоат може да засили жълтеницата (пожълтяване на кожата и очите) при новородени (на възраст до 4 седмици).

Жауетри съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Жауетри

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Доза

Дозата Жауетри зависи от Вашето тегло, заболяването, което се лекува, от това колко добре се контролира то и от общото Ви здравословно състояние. Вашият лекар ще определи дозата, която е подходяща за Вас, и може да я коригира по време на лечението. Лекарят ще Ви уведоми колко дълго трябва да продължите да приемате лекарството.

За предотвратяване на отхвърлянето на органи след трансплантация обичайната начална доза е 5 mg на килограм телесно тегло всеки ден, след което дозата се намалява след няколко седмици или месеца до между 1 и 4 mg на килограм телесно тегло всеки ден.

Дозата за останалите заболявания обикновено е между 1 и 3 mg на kg телесно тегло всеки ден.

Бъбречно/чернодробно заболяване

Дозата Ви може да бъде намалена, ако имате бъбречно или чернодробно заболяване.

Употреба при деца

Дозата при деца и юноши е същата като дозата за възрастни.

Безопасността и ефикасността на азатиоприн при деца все още не са установени за лечение на хронично възпаление на ставите (ювенилен идиопатичен артрит) и множествена склероза.

Поради това употребата на Јауепри за тези заболявания при деца не се препоръчва.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Може да е необходима намалена доза.

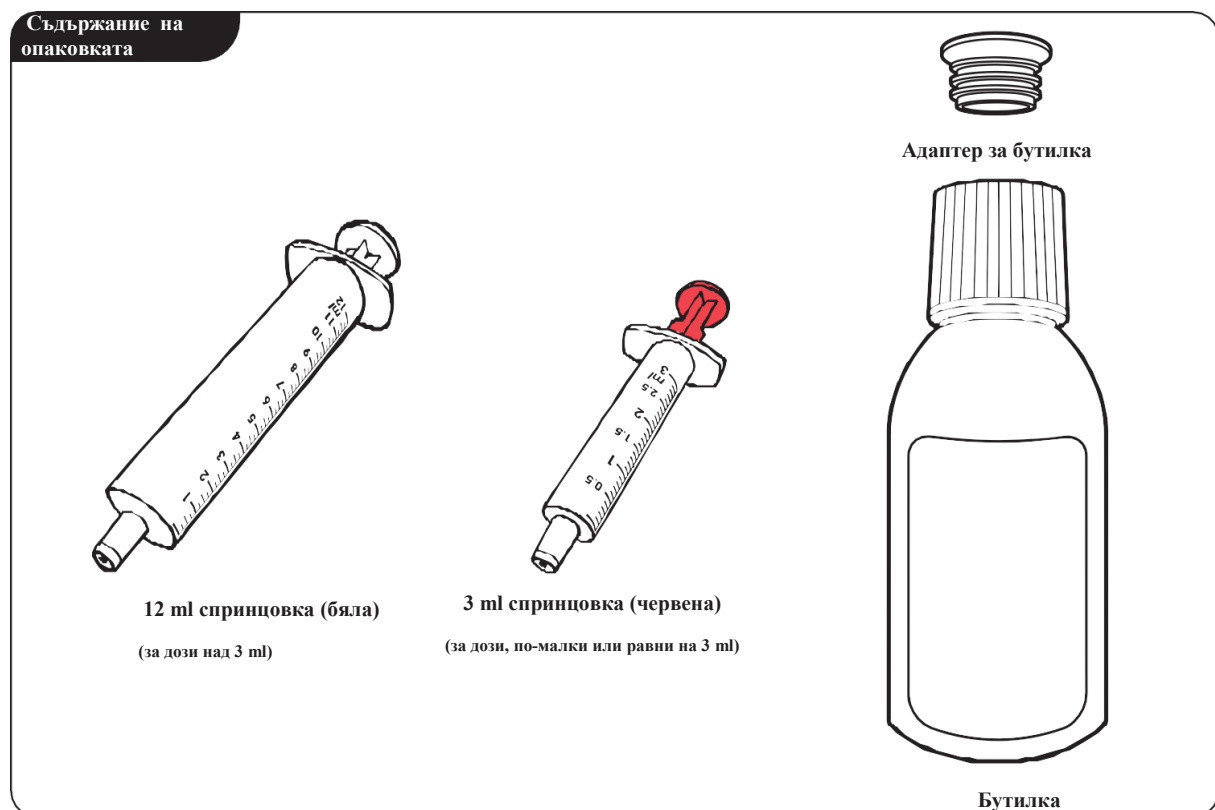
Јауепри с храна и напитки

Јауепри трябва да се приема поне 1 час преди или 2 часа след прием на храна или мляко. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Трябва да пиете вода след всяка доза Јауепри. Това помага да се гарантира, че пълната доза от лекарството навлиза във Вашата храносмилателна система.

Начин на работа

Вашата опаковка съдържа бутилка с лекарството 200 ml, капачка, адаптер за бутилка и две спринцовки за перорални форми (червена спринцовка с обем 3 ml и бяла спринцовка с обем 12 ml). Винаги използвайте предоставените спринцовки за прием на Вашето лекарство.



- По-малката спринцовка от 3 ml за перорални форми (с червено бутало) е градуирана от 0,5 ml до 3 ml, като най-малките с деления са по 0,1 ml. Използва се за измерване на дози до 30 mg на стъпки от 1 mg (0,1 ml).
Например:
 - ако предписаната доза е 14 mg, използвайте спринцовката от 3 ml и изтеглете обем от 1,4 ml.
 - ако предписаната доза е 26 mg, използвайте спринцовката от 3 ml и изтеглете обем от 2,6 ml.

- По-големите спринцовки от 12 ml за перорални форми (с бяло бутало) са градуирани от 1 ml до 12 ml, като най-малките деления са по 0,25 ml. Използва се за измерване на дози, по-високи от 30 mg, на стъпки от 2,5 mg (0,25 ml).

Например:

- ако предписаната доза е 32 mg, използвайте спринцовката от 12 ml и изтеглете обем от 3,25 ml.
- ако предписаната доза е 54 mg, използвайте спринцовката от 12 ml и изтеглете обем от 5,5 ml.
- ако предписаната доза е 140 mg, използвайте спринцовката от 12 ml два пъти, за да изтеглите доза от 12,0 ml, последвана от 2,0 ml (общо 14 ml).

Важно е да използвате правилната спринцовка за перорални форми за Вашето лекарство. Вашият лекар или фармацевт ще Ви каже коя спринцовка да използвате в зависимост от предписаната Ви доза.

Ако приемате или прилагате лекарството на дете или на друг човек, измийте ръцете си преди и след това. При разливане избърсвайте веднага. За да се намали рискът от контакт с лекарството, използвайте ръкавици за еднократна употреба при работа с Jaupri.

Ако Jaupri влезе в контакт с кожата, очите или носа, трябва да ги измиете незабавно и обилно със сапун и вода.

При използване на лекарството следвайте указанията по-долу:



Фигура 1

Фигура 2

Фигура 3

Фигура 4

Фигура 5

1. Сложете ръкавици за еднократна употреба преди работа с Jaupri.
2. Разклатете бутилката, за да смесите лекарството добре (**фигура 1**).
3. Свалете капачката на бутилката (**фигура 2**) и притиснете силно адаптера в гърлото на бутилката. Оставете го на място за следващите дози (**фигура 3**).
4. Притиснете върха на дозиращата спринцовка в отвора на адаптера (**фигура 4**). Вашият лекар или фармацевт ще Ви каже коя е правилната спринцовка за употреба.
5. Обърнете бутилката с гърлото надолу (**фигура 5**).
6. Издърпайте буталото на спринцовката, така че лекарството да се изтегли от бутилката в спринцовката. Издърпайте буталото до делението, която съответства на предписаната доза (**фигура 5**). Ако не сте сигурни колко лекарство да изтеглите в спринцовката, винаги питайте Вашия лекар или медицинска сестра за съвет.
7. Обърнете бутилката обратно с гърлото нагоре и внимателно извадете спринцовката от адаптера, като я държите за тялото, а не за буталото.
8. Внимателно сложете върха на спринцовката в устата си към вътрешната страна на бузата.
9. Бавно и леко натиснете буталото надолу, за да изтече лекарството във вътрешната страна на бузата и го глътнете. НЕ натискайте със сила буталото и не позволявайте лекарството да изтече в задната част на устата или гърлото Ви, тъй като може да се задавите.
10. Махнете спринцовката от устата си.
11. След като глътнете дозата перорална суспензия, пийнете малко вода и се уверете, че не е останало лекарство в устата Ви.
12. Поставете капачката обратно на бутилката, като оставите адаптера на мястото му. Уверете се, че капачката е плътно затворена.
13. Измийте спринцовката със студена или топла чешмяна вода и я изплакнете добре. Дръжте спринцовката под вода и придвижете буталото нагоре и надолу няколко пъти, за да се уверите, че вътрешната част на спринцовката е чиста. Оставете спринцовката да

изсъхне напълно, преди да я използвате отново за следващата доза. Съхранявайте спринцовката на чисто място заедно с лекарството.

Повторете горните стъпки за всяка доза, както сте инструктирани от Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Јауепри

Ако сте приели повече от необходимата доза Јауепри, кажете на Вашия лекар или незабавно отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството със себе си.

Най-вероятният ефект от предозиране е потискането на костния мозък, достигащо своя максимум 9—14 дни след приема на дозата.

Потискането на костния мозък намалява броя на кръвните Ви клетки и в тежките случаи води до опасни инфекции и други сериозни ефекти. Някои симптоми на потискане на костния мозък включват чувство на умора, язви в устата и гърлото, температура и инфекция и необяснимо образуване на синини и кръвене.

Ако сте пропуснали да приемете Јауепри

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващата доза както обикновено.

Ако сте пропуснали повече от една доза, говорете с Вашия лекар.

Ако сте спрели приема на Јауепри

Лечението с Јауепри трябва винаги да бъде под строг медицински контрол. Говорете с Вашия лекар, ако искате да прекъснете или да спрете лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции, спрете приема на Јауепри и говорете с Вашия лекар или незабавно отидете в болница:

- Алергични реакции, признаците може да включват:
обща умора, замаяност, гадене, повръщане или диария, висока температура (треска), треперене или втрисане, зачервяване на кожата, възли по кожата или кожен обрив, болка в мускулите или ставите, промени в цвета на урината (бъбречни проблеми), обърканост, усещане за прималяване или слабост (причинени от ниско кръвно налягане).

Ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции, говорете с Вашия лекар или незабавно отидете в болница:

- ако имате температура или забележите някакви признаци на инфекция като главоболие и болки в тялото, кашлица или затруднено дишане (подобно на инфекция в гърдите)
- ако имате контакт с човек, който боледува от варицела или херпес зостер
- ако забележите някое от следните: черни (катранени) фецеси, кръв във фецесите, коремна болка или пожълтяване на кожата и бялото на очите
- ако по-лесно получавате синини или забележите необичайно кръвотечение
- ако се чувствате изключително уморени

- ако забележите бучки, където и да било по тялото си
- ако забележите промени в кожата си, например мехури или лющене
- ако здравето Ви внезапно се влоши

Други нежелани реакции включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Понижаване на функцията на костния мозък, което може да Ви накара да се почувствате недобре или да се прояви в кръвните Ви изследвания
- Когато дозата се коригира, потискането на функцията на костния мозък като цяло се връща в нормата. Признаците за нарушена функция на костния мозък могат да бъдат: повишена податливост към инфекции, язви в устата и гърлото, повишено кървене, умора и недобро психично и физическо състояние
- Нисък брой на белите кръвни клетки в кръвните Ви изследвания (левкопения), което може да причини инфекция
- Инфекции при трансплантирани пациенти, които приемат Јауетрi в комбинация с други имуносупресори

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Нисък брой на тромбоцитите в кръвта (тромбоцитопения), което може да причини лесно образуване на синини или кървене
- Гадене, понякога в комбинация с повръщане

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Нисък брой на червените кръвни клетки (анемия), което може да доведе до умора, главоболие, задух при физическо натоварване, замайване и пребледняване
- Възпаление на панкреаса, особено при трансплантирани пациенти и при пациенти с възпалително заболяване на червата
- Инфекции при пациенти, които не са приемали други имуносупресори в комбинация с азатиоприн
- Реакции на свръхчувствителност. В много редки случаи са настъпили фатални реакции на свръхчувствителност
- Чернодробни проблеми, които могат да причинят светли фецеси, потъмняване на урината, сърбеж и пожълтяване на кожата и очите
- Запушени жлъчни пътища
- Влошаване на стойностите на чернодробните функционални показатели.

Увреждането на черния дроб и запушването на жлъчните пътища зависят от дозата и обикновено намаляват след прекратяване на лечението.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Различни видове рак, включително рак на кръвта, лимфната система и кожата (злокачествени нарушения на кръвта, като остра миелоидна левкемия и миелодисплазия, които са типични при потискане на имунната система).
- Костномозъчна недостатъчност, водеща до намаляване на броя на определени бели или червени кръвни клетки (агранулоцитоза, апластична анемия), на всички кръвни клетки (панцитопения), повишена честота на абнормни, необичайно големи незрели червени кръвни клетки (мегалобластна анемия) и на малки червени кръвни клетки в кръвта. Въпреки че обикновено промени в броя на кръвните клетки настъпват в началото на лечението, те могат да настъпят и по-късно, по време на лечението. Поради това се препоръчва редовна проверка на броя на кръвните клетки дори при пациенти, които остават стабилни, по време на дългосрочно лечение.

- Тежко увреждане на черния дроб, което може да бъде животозастрашаващо, особено при трансплантирани пациенти, които получават продължително лечение. В някои случаи прекъсването на лечението с Јауепри може да подобри симптомите.
- Косопад. В много случаи той може да се подобри, въпреки че продължавате да приемате азатиоприн. Връзката между косопада и употребата на азатиоприн е неясна.

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Анемия, дължаща се на повишено разграждане на червените кръвни клетки (хемолитична анемия)
- Тежки кожни реакции с образуване на мехури и отделяне на кожата, особено по крайниците, в устата, очите и гениталната област, свързани с лошо общо състояние и повишена температура (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза) Съобщени са различни реакции от евентуално алергичен произход. Признаците на такива реакции на свръхчувствителност могат да бъдат неразположение, замаяност, сънливост, гадене, повръщане, диария, повишена температура, втрисане, кожен обрив, възпаление на кръвоносните съдове, болки в мускулите и ставите, спад на кръвното налягане, проблеми с бъбреците и черния дроб и запушване на жлъчните пътища (билиарна обструкция). В много редки случаи се съобщават фатални реакции на свръхчувствителност.
- Пневмонията се подобрява след спиране на лечението с Јауепри
- Тежки възпалителни заболявания на дебелото черво (колит, дивертикулит) и перфорация на червата при трансплантираните пациенти
- Тежка диария при пациенти с възпалително заболяване на червата
- Стомашно-чревно нарушение, водещо до диария, абдоминална (коремна) болка, запек, гадене и повръщане
- Определен вид лимфом (хепатоспленален Т-клетъчен лимфом)
- Заболяване на бялото вещество на мозъка (PML), причинено от вируса на Джон Кънингам (JCV)

Ако страдате от гадене с инцидентно повръщане, Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате Јауепри след хранене за намаляване на тези симптоми. Информирайте Вашия лекар, ако имате тежка диария или гадене и повръщане.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Може да получите обрив (надигнати зачервени, розови или виолетови подутини, които са болезнени при докосване), особено по горните крайници, ръцете, пръстите, лицето и шията, които също могат да бъдат придружени от температура (синдром на Sweet, известен още като остра фебрилна неутрофилна дерматоза).
- Чувствителност към слънчева светлина, която може да причини промяна в цвета на кожата или обрив.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Јауепри

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява над 25 °С.

- Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се избегне разваляне на лекарството и да се намали рискът от случайно разливане.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Жауепри

Активното вещество е азатиоприн. Един ml суспензия съдържа 10 mg азатиоприн.

Другите съставки са натриев бензоат (E211), сукралоза (E955), аромат на банан, лимонена киселина монохидрат, микрокристална целулоза и кармелоза натрий, ксантанова гума и пречистена вода. Вижте точка 2 „Жауепри съдържа натриев бензоат“ и „Жауепри съдържа натрий“.

Как изглежда Жауепри и какво съдържа опаковката

Жауепри е жълта, вискозна, перорална суспензия. Предлага се в стъклени бутилки от 200 ml, затворени със защитена от деца запушалка. Всяка опаковка съдържа една бутилка, адаптер за бутилка и две спринцовки за перорални форми (спринцовка с червено бутало, градуирана до 3 ml, и спринцовка с бяло бутало, градуирана до 12 ml).

Вашият лекар или фармацевт ще Ви каже коя спринцовка да използвате в зависимост от предписаната доза.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

За измерване на дозата в ml съгласно предписаната дозировка в опаковката са включени две спринцовки за перорални форми, 3 ml (с червено бутало) и 12 ml (с бяло бутало). Спринцовките за перорални форми са градуирани съответно на деления по 0,1 ml (1 mg) и 0,25 ml (2,5 mg).

Таблицата по-долу показва, за диапазона възраст, тегло и дози, превръщането на дозата (mg) в обем (ml), посредством двете спринцовки за перорални форми.

Таблица 1: Превръщане на доза (mg) в обем (ml) посредством двете спринцовки за перорални форми

Възраст (години)	Тегло* (kg)	Доза†									
		1mg/kg		2mg/kg		3mg/kg		4mg/kg		5mg/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 месец	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 месеца	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 месеца	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 месеца	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 месеца	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 месеца	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-ти перцентил за момчета, извлечен от графики на растежа на СЗО (0—10 години) и на Обединеното кралство (11—18 години)

†Дози, по-малки от или равни на 30 mg, които следва да се вземат чрез 3 ml (червена) спринцовка за перорални форми, с 0,1 ml деления. Дози, по-големи от 30 mg, които следва да се вземат чрез 12 ml (бяла) спринцовка за перорални форми с 0,25 ml деления (затъмнени клетки).

Медицинският специалист трябва да посъветва пациента или лицето, полагащо грижи за него, коя спринцовка да използва, за да се гарантира, че се прилага правилният обем.