

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jayempi 10 mg/ml oral suspension

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml suspension indeholder 10 mg azathioprin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på  
Suspensionen indeholder 1,5 mg natriumbenzoat (E211) i hver ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Oral suspension

Gul viskøs suspension

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Jayempi er indiceret i kombination med andre immunsuppressive stoffer til forebyggelse af organafstødning hos patienter, der transplanteres med en allogen nyre, lever, hjerte, lunge eller bugspytkirtel. Azathioprin er indiceret i immunsuppressive behandlingsregimer som et supplement til immunsuppressive stoffer, der udgør hovedbehandlingen (grundlæggende immunsuppression).

Jayempi anvendes som en immunsuppressiv antimetabolit enten alene eller (oftere) i kombination med andre stoffer (typisk kortikosteroider) og/eller procedurer med indvirkning på immunresponsen.

Jayempi er indiceret hos patienter, der er intolerante over for glukokortikosteroider, eller hvis det terapeutiske respons er utilstrækkeligt trods behandling med høje doser af glukokortikosteroider, ved følgende sygdomme:

- svær aktiv reumatoid arthritis (kronisk polyarthritis), der ikke kan holdes under kontrol med mindre toksiske stoffer (sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler — DMARD'er)
- autoimmun hepatitis
- systemisk lupus erythematosus
- dermatomyositis
- polyarteritis nodosa
- pemfigus vulgaris og bulløs pemfigoid
- Behçets sygdom
- refraktær autoimmun hæmolytisk anæmi, forårsaget af varme IgG-antistoffer
- kronisk refraktær idiopatisk trombocytopenisk purpura

Jayempi anvendes til behandling af moderat svære til svære former af kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD) (Crohns sygdom eller colitis ulcerosa) hos patienter, der har brug for behandling med glukokortikosteroider, men som ikke tåler glukokortikosteroider, eller hvis sygdom ikke kan behandles med andre gængse førstevalgsmidler.

Jayempi er også indiceret hos voksne patienter med recidiverende multipel sklerose, hvis immunmodulerende behandling er indiceret, men behandling med betainterferon ikke er mulig, eller et stabilt forløb tidligere er opnået ved behandling med azathioprin.

Jayempi er indiceret til behandling af generaliseret myasthenia gravis. Alt efter sygdommens sværhedsgrad bør Jayempi gives i kombination med glukokortikosteroider ved behandlingsstart, da virkningen indtræder langsomt. Glukokortikosteroiddosen bør reduceres gradvist efter flere måneders behandling.

## 4.2 Dosering og administration

Behandling med Jayempi bør indledes af en læge med erfaring i administration og overvågning af immunsuppressive lægemidler.

### Dosering

#### *Transplantation*

Alt efter det valgte immunsuppressive behandlingsregime kan der gives en dosis på op til 5 mg/kg legemsvægt/dag på den første dag af behandlingen.

Vedligeholdelsesdosen kan være 1-4 mg/kg legemsvægt/dag og skal justeres i henhold til kliniske krav og hæmatologisk tolerance.

Behandlingen med azathioprin bør vedligeholdes på ubestemt tid, også hvis der kun er brug for lave doser, på grund af risikoen for organafstødning.

#### *Multipel sklerose (kun voksne)*

Den anbefalede dosis til behandling af recidiverende former af multipel sklerose er 2-3 mg/kg legemsvægt/dag.

Der kan gå mere end 1 år, før der ses en effekt af behandlingen, og mindst 2 år, inden sygdommen reelt kommer under kontrol.

#### *Myasthenia gravis*

Den anbefalede dosis ved behandling af myasthenia gravis er 2-3 mg/kg legemsvægt/dag.

Tegn på vellykket behandling ses normalt tidligst 2-6 måneder efter behandlingsstart. Alt efter sygdommens sværhedsgrad bør Jayempi gives i kombination med glukokortikosteroider ved behandlingsstart, fordi virkningen indtræder langsomt. Glukokortikosteroiddosen kan reduceres gradvist over flere måneder.

Behandling med Jayempi bør fortsættes i mindst 2-3 år.

#### *Kronisk aktiv autoimmun hepatitis*

Startdosen er normalt 1,0-1,5 mg/kg legemsvægt/dag, og vedligeholdelsesdosen er op til 2 mg/kg legemsvægt/dag.

#### *Dosis ved andre tilstande*

Startdosen er almindeligvis 1-3 mg/kg legemsvægt/dag og bør justeres i henhold til det kliniske respons (der kan være fraværende i flere uger eller måneder) og hæmatologisk tolerance.

Når det terapeutiske respons er åbenbart, bør det overvejes at reducere vedligeholdelsesdosen til det lavest mulige niveau, der er foreneligt med vedligeholdelsen af dette respons. Hvis der ikke ses en bedring af patientens tilstand inden for 3-6 måneder, bør det overvejes at seponere lægemidlet.

Vedligeholdelsesdosen kan variere fra under 1 mg/kg legemsvægt/dag til 3 mg/kg legemsvægt/dag alt efter den behandlede klinisk tilstand og den enkelte patients respons, herunder hæmatologisk tolerance.

Hos patienter med inflammatoriske tarmsygdomme bør en behandlingsvarighed på mindst 12 måneder dog overvejes, idet et behandlingsrespons typisk først kan konstateres klinisk efter tre-fire måneder.

### Interaktioner med xanthinoxidasehæmmere

Ved samtidig anvendelse af xanthinoxidasehæmmere som f.eks. allopurinol, oxipurinol og thiopurinol bør azathiopridosen reduceres til en fjerdedel af den normale dosis, da allopurinol, oxipurinol og thiopurinol reducerer metaboliseringen af azathioprin (se pkt. 4.5).

Tabellen nedenfor viser konverteringen fra dosis (mg) til mængde (ml), i forhold til alder, vægt og dosisstørrelse, under anvendelse af de to mundsprøjter.

**Table 1: Konvertering fra dosis (mg) til mængde (ml) vha. de to mundsprøjter**

Alder (år)	Vægt (kg)	Dosis†									
		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 måned	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 måneder	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 måneder	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 måneder	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 måneder	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 måneder	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 for drenge uddraget af vækstdiagrammer fra WHO (0-10 år) og Det Forenede

Kongerige (11-18 år)

†Doser op til og med 30 mg trækkes op vha. 3 ml-mundsprøjten (rød) med 0,1 ml (1 mg)-gradueringer. Doser over 30 mg trækkes op vha. 12 ml-mundsprøjten (hvid) med 0,25 ml (2,5 mg)-gradueringer (tonede felter).

### Særlige populationer

#### Pædiatrisk population

##### Transplantation

Doseringen i den pædiatriske population er den samme som hos voksne.

##### Myasthenia gravis

Doseringen i den pædiatriske population er den samme som hos voksne.

##### Kronisk aktiv autoimmun hepatitis

Doseringen i den pædiatriske population er den samme som hos voksne.

##### Dosis ved andre tilstande

Doseringen i den pædiatriske population er den samme som hos voksne.

### Juvenil idiopatisk arthritis

Jayempis sikkerhed og virkning hos børn (0 til 16 år) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Multipel sklerose

Det er ikke relevant at anvende Jayempi hos den pædiatriske population i indikationen multipel sklerose.

### Overvægtige børn

Børn, der vurderes at være overvægtige, kan have brug for doser i den højere ende af dosisintervallet. Derfor anbefales det at overvåge behandlingsresponsen tæt (se pkt. 5.2).

### Ældre

Det anbefales at overvåge nyre- og leverfunktion og reducere dosen i tilfælde af nedsat funktion (se pkt. 4.2). Den anvendte dosis bør ligge i den lavere ende af det normale interval. For kontrol af blodtal, se pkt. 4.4.

### Nedsat nyre- og leverfunktion

Hos patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion bør dosen reduceres til den lavere ende af det normale interval (se pkt. 4.4).

### Patienter med TPMT-insufficiens

Patienter med arveligt betinget lav eller manglende thiopurin-S-methyltransferase (TPMT)-aktivitet har forhøjet risiko for svær azathioprintoksicitet ved konventionelle doser azathioprin og har almindeligvis brug for væsentlig dosisreduktion. Den optimale startdosis hos patienter med homozygot insufficiens er ikke fastlagt (se pkt. 4.4 og 5.2).

De fleste patienter med heterozygot TPMT-insufficiens kan godt tåle de anbefalede azathioprindoser, men hos nogle kan dosisreduktion være nødvendig. Der findes geno- og fænotypetest for TPMT (se pkt. 4.4 og 5.2).

### Patienter med NUDT15-varianten

Patienter med arveligt betinget muteret NUDT15-gen har forhøjet risiko for svær azathioprintoksicitet (se pkt. 4.4). Hos disse patienter er det almindeligvis nødvendigt med dosisreduktion, navnlig hos patienter med en homozygot NUDT15-variant. Genotypetest af NUDT15-varianter kan overvejes inden igangsættelse af behandling med azathioprin. Det er under alle omstændigheder nødvendigt at overvåge blodtallet tæt (se pkt. 4.4).

## Administration

Jayempi er til oral anvendelse og kræver gendispergering ved omrystning inden dosering.

Pakningen indeholder to mundsprøjter: én 3 ml-sprøjte (med rødt stempel) og én 12 ml-sprøjte (med hvidt stempel). Dette muliggør udmåling af dosen i ml i henhold til den ordinerede dosering. Mundsprøjterne er graderet i hhv. 0,1 ml-trin (1 mg) og 0,25 ml-trin (2,5 mg).

Sundhedspersonen bør vejlede patienten eller omsorgspersonen i, hvilken sprøjte der skal anvendes, så det sikres, at den rigtige mængde administreres.

Hos voksne patienter, der ikke har svært ved at synke, kan en fast oral formulering være mere hensigtsmæssig og bekvem.

Jayempi bør tages mindst 1 time før eller 2 timer efter indtagelse af et måltid eller mælk.

Patienten bør drikke vand efter hver dosis for at sikre, at hele dosen kommer ordentligt ned i maven.

### 4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof azathioprin, 6-mercaptopurin (metabolit af azathioprin) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Alle levende vacciner, navnlig BCG, kopper, gul feber (se pkt. 4.5)
- Amning (se pkt. 4.6).

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Overvågning

Ved eksisterende svære infektioner, ved svært nedsat lever- eller knoglemarvsfunktion og ved pankreatitis bør behandling med Jayempi kun indledes efter omhyggelig analyse af benefit/risk-forholdet og under iagttagelse af nedenstående forsigtighedsregler.

Særlig vægt bør lægges på at overvåge blodtallet. Om nødvendigt, bør vedligeholdelsesdosen reduceres til den mindst mulige dosis, forudsat at der opnås klinisk respons.

Azathioprin bør kun ordineres, hvis patienten kan overvåges tilstrækkeligt for hæmatologiske og hepatiske bivirkninger under hele behandlingsforløbet.

Under de første 8 ugers behandling skal der udføres komplet blodtælling, herunder blodpladetælling, mindst en gang om ugen. Dette bør ske oftere:

- hvis der anvendes høje doser
- hos ældre patienter
- ved nedsat nyrefunktion. Hvis der ses hæmatologisk toksicitet, skal dosen reduceres (se også pkt. 4.2 og 5.2)
- ved nedsat leverfunktion. I dette tilfælde bør leverfunktionen overvåges regelmæssigt, og hvis der ses hepatisk eller hæmatologisk toksicitet, skal dosen reduceres (se også pkt. 4.2 og 5.2).

Navnlig patienter med nedsat leverfunktion kræver særlig overvågning ved brug af azathioprin, da der er rapporteret om livstruende leverskade (se pkt. 4.8). Dette er især vigtigt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og azathioprin bør kun anvendes efter omhyggelig analyse af benefit/risk-forholdet.

Azathioprin er hepatotoksisk, og derfor bør der regelmæssigt udføres gentagne leverfunktionstest under behandlingen. Mere hyppige test anbefales hos patienter med leversygdom og patienter, der får behandling med mulige hepatotoksiske bivirkninger. Patienterne bør rådes til at holde op med at tage azathioprin med det samme, hvis de får gulsot.

Hyppigheden af blodtællinger kan reduceres efter 8 uger, så der udføres blodtælling en gang om måneden eller med højst 3 måneders mellemrum (dvs. mindst en gang i kvartalet).

Ved første tegn på unormale ændringer i blodtallet bør behandlingen afbrydes med det samme, da antallet af leukocytter og blodplader kan fortsætte med at falde efter endt behandling.

Patienter, der får azathioprin, skal have at vide, at de skal underrette lægen med det samme, hvis de oplever tegn på infektion, uforklarlige blå mærker eller blødninger eller andre tegn på myelosuppression.

Myelosuppression er reversibelt, hvis azathioprin seponeres med det samme.

#### Thiopurinmethyltransferase (TPMT)

Ca. 10 % af patienterne oplever nedsat aktivitet af enzymet thiopurinmethyltransferase (TPMT) som følge af genetisk polymorfi. Navnlig hos homozygote individer er nedbrydningen af azathioprin nedsat, så der er højere risiko for myelotoksisk effekt.

Denne effekt kan blive forstærket ved samtidig administration af lægemidler, der hæmmer enzymet TPMT, f.eks. olsalazin, mesalazin og sulfasalazin (se pkt. 4.5). Der er også rapporteret om en mulig sammenhæng mellem nedsat TPMT-aktivitet og sekundær leukæmi og myelodysplasi hos enkelte patienter i behandling med 6-mercaptopurin (den aktive metabolit af azathioprin) i kombination med andre cytotoxika (se pkt. 4.8).

Det anbefales at teste for TPMT-insufficiens inden behandling, navnlig ved azathioprinbehandling i høje doser samt ved hurtig forværring af blodtallet.

#### Patienter med NUDT15-varianten

Patienter med det arveligt betingede muterede NUDT15-gen har forhøjet risiko for svær azathioprintoksicitet, f.eks. i form af hurtig leukopeni og alopeci, ved konventionelle doser thiopurinbehandling. Hos dem er der generelt brug for dosisreduktion, navnlig hos personer, der er homozygote bærere af NUDT15-varianter (se pkt. 4.2). Hvad angår hyppigheden af NUDT15 c.415C>T, ses en etnisk variabilitet på ca. 10 % blandt østasiater, 4 % blandt latinamerikanere, 0,2 % blandt europæere og 0 % blandt afrikanere. Det er under alle omstændigheder nødvendigt at overvåge blodtallet tæt.

#### Lesch-Nyhans syndrom

Af begrænsede data fremgår det, at azathioprin ikke er effektivt hos patienter med arvelig mangel på hypoxanthin-guanin-fosforibosyltransferase (Lesch-Nyhans syndrom). Derfor bør azathioprin ikke anvendes hos disse patienter.

#### Varicella zoster-virusinfektion

Infektion med varicella zoster-virus (VZV (skoldkopper og herpes zoster)) kan blive alvorlig under administration af immunsuppressiva (se pkt. 4.8).

Inden påbegyndelse af behandling med immunsuppressiva bør den ordinerende læge tjekke, om patienten har VZV i anamnesen. Serologisk testning kan være nyttigt til bestemmelse af tidligere eksponering.

Patienter, der ikke tidligere har været eksponeret, bør undgå kontakt med personer med skoldkopper eller herpes zoster. Hvis en patient eksponeres for VZV, skal der træffes særlige foranstaltninger for at forebygge udvikling af skoldkopper eller herpes zoster hos patienten, og passiv immunisering med varicella zoster-immunglobulin (VZIG) kan overvejes.

Hvis en patient er smittet med VZV, bør der træffes relevante foranstaltninger, f.eks. antiviral behandling, seponering af azathioprin og understøttende behandling.

#### Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er rapporteret om PML, en opportunistisk infektion, der er forårsaget af JC-virus, hos patienter i behandling med azathioprin samtidig med andre immunsuppressive stoffer (se pkt. 4.8).

Immunsuppressiv behandling bør tilbageholdes ved de første tegn eller symptomer på PML, og en relevant vurdering bør foretages for at stille en diagnose.

#### Mutagenicitet

Der er påvist kromosomale afvigelser hos både mandlige og kvindelige patienter i behandling med azathioprin. Det er vanskeligt at vurdere azathioprins rolle i udviklingen af disse afvigelser.

Kromosomale afvigelser, der fortager sig med tiden, er set i lymfocytter hos børn af patienter i behandling med azathioprin. Der er ikke set åbenbar fysisk evidens for afvigelser hos børn af patienter i behandling med azathioprin, bortset fra i meget sjældne tilfælde.

Det er påvist, at azathioprin og ultraviolet langbølget lys (UV-lys) har en synergistisk klastogen effekt hos patienter i behandling med azathioprin for en række sygdomme.

## Karcinogenicitet

Patienter i immunsuppressiv behandling, herunder med azathioprin, har forhøjet risiko for at udvikle lymfoproliferative sygdomme og andre maligniteter, navnlig hudkræft (melanom og non-melanom), sarkomer (Kaposi og non-Kaposi) og cervixcancer *in situ* (se pkt. 4.8). Den øgede risiko synes at være relateret til intensiteten og varigheden af den immunsuppressive behandling. Det er rapporteret, at seponering af den immunsuppressive behandling kan medføre partiel regression af den lymfoproliferative sygdom.

Et behandlingsregime bestående af flere immunsuppressiva, herunder thiopuriner, bør derfor anvendes med forsigtighed, da det kan medføre lymfoproliferative sygdomme, i nogle rapporterede tilfælde med dødelig udgang. En kombination af flere immunsuppressiva administreret samtidigt øger risikoen for Epstein-Barr-virus (EBV)-relaterede lymfoproliferative sygdomme.

Der er rapporter om hepatosplenisk T-cellelymfom hos patienter med inflammatoriske tarmsygdomme, der bruger azathioprin samtidig med anti-TNF-lægemidler.

Patienter i behandling med flere immunsuppressive stoffer kan have risiko for overimmunsuppression. Derfor bør sådan behandling holdes på det laveste effektive dosisniveau.

Ligesom for patienter med høj risiko for at udvikle hudkræft bør eksponering for sol- og UV-lys begrænses, og patienter bør bruge beskyttende påklædning og solcreme med høj faktor for at minimere risikoen for hudkræft og lysfølsomhed (se også pkt. 4.8).

## Makrofagaktiveringssyndrom

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) er en kendt, livstruende tilstand, der kan udvikles hos patienter med autoimmune sygdomme, navnlig inflammatoriske tarmsygdomme, og der ses potentielt øget følsomhed for udvikling af lidelsen ved brug af azathioprin. Hvis MAS opstår eller formodes, bør vurdering og behandling indledes så hurtigt som muligt, og behandlingen med azathioprin bør afbrydes. Læger bør være opmærksomme på symptomer på infektion såsom Epstein-Barr-virus (EBV) og cytomegalovirus (CMV), da disse kan udløse MAS.

## Teratogenicitet/prævention

I non-kliniske studier var azathioprin mutagent og teratogent (se pkt. 5.3). Da der er modstridende fund, hvad angår azathioprins teratogene potentiale hos mennesker, skal både kvindelige og mandlige patienter i den reproduktive alder bruge prævention under behandling med azathioprin og i mindst seks måneder efter endt azathioprinbehandling. Dette gælder også patienter med nedsat fertilitet som følge af kronisk uræmi, da fertiliteten typisk bliver normal igen efter transplantation. Der er rapporteret om, at azathioprin påvirker effektiviteten af intrauterine indlæg (spiraler eller t-formede kobberspiraler). Det anbefales derfor at bruge andre eller supplerende præventionsmetoder (se også pkt. 4.6).

## Neuromuskulære blokkere

Der skal udvises særlig forsigtighed, når azathioprin gives samtidig med neuromuskulære blokkere som f.eks. atracurium, rocuronium, cisatracurium eller suxamethonium (også kaldet succinylkolin) (se pkt. 4.5). Inden kirurgi bør anæstesiologer tjekke, om deres patienter får azathioprin.

## Vaccination

Vaccination med levende vacciner kan medføre infektioner hos immunsvækkede patienter. Det anbefales derfor, at patienterne ikke får levende vacciner i mindst 3 måneder efter endt behandling med azathioprin (se pkt. 4.5).



## Ribavirin

Samtidig brug af ribavirin og azathioprin frarådes. Ribavirin kan reducere den effektive virkning af azathioprin og øge azathioprins toksicitetsniveau (se pkt. 4.5).

## Myelosuppressive stoffer

Dosen bør reduceres ved samtidig anvendelse af azathioprin og myelosuppressive stoffer.

## Hjælpesoffer

### *Natriumbenzoat*

Dette lægemiddel indeholder 1,5 mg natriumbenzoat pr. ml, svarende til 300 mg/200 ml.

### *Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis og er således stort set natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Vacciner

Azathioprins immunsuppressive aktivitet kan medføre et atypisk og potentielt skadeligt respons på levende vacciner. Det anbefales derfor, at patienterne ikke får levende vacciner før mindst 3 måneder efter endt behandling med azathioprin (se pkt. 4.4).

Immunsupprimerede patienter må ikke vaccineres med levende vacciner, da de kan risikere at få en infektion fra den levende vaccine (se pkt. 4.4).

Et øget immunrespons over for inaktiverede eller toksoide vacciner er sandsynligt. Dette er set ved hepatitis B-vaccine hos patienter i behandling med en kombination af azathioprin og kortikosteroider. Vaccinationens virkning bør derfor altid kontrolleres ved hjælp af titerbestemmelse.

Et lille klinisk studie har vist, at gængse terapeutiske doser af azathioprin ikke har skadelig indvirkning på immunresponsen over for en polyvalent pneumokokvaccine (som vurderet ud fra den gennemsnitlige koncentration af specifikke antikapsulære antistoffer).

### Samtidigt administrerede lægemidlers indvirkning på azathioprin

#### *Ribavirin*

Ribavirin hæmmer enzymet inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH), hvilket medfører lavere produktion af aktive 6-thioguaninnukleotider. Der er rapporteret om svær myelosuppression efter samtidig administration af azathioprin og ribavirin, hvilket derfor frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Cytostatiske/myelosuppressive stoffer*

Samtidig administration af cytostatiske lægemidler eller lægemidler, der kan have myelosuppressiv effekt, f.eks. penicillamin, bør om muligt undgås (se pkt. 4.4). Der er modstridende kliniske rapporter om interaktionerne mellem azathioprin og trimethoprim/sulfamethoxazol, hvad angår alvorlige hæmatologiske anomalier.

Hændelsesrapporter tyder på, at der kan udvikles hæmatologiske anomalier ved samtidig administration af azathioprin og ACE-hæmmere.

Man har peget på, at cimetidin og indometacin kan have myelosuppressiv effekt, som kan forstærkes ved samtidig administration af azathioprin.

#### *Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol og andre xanthinoxidasehæmmere*

Xanthinoxidases aktivitet hæmmes af allopurinol, oxipurinol og thiopurinol, hvilket resulterer i reduceret konvertering af biologisk aktiv 6-thioinosinsyre til biologisk inaktiv 6-thiourinsyre. Når

allopurinol, oxipurinol og/eller thiopurinol gives samtidig med 6-mercaptopurin eller azathioprin, bør dosen af 6-mercaptopurin og azathioprin reduceres til en fjerdedel af den oprindelige dosis (se pkt. 4.2).

Non-kliniske data tyder på, at andre xanthinoxidasehæmmere som f.eks. febuxostat kan forlænge azathioprins aktivitet, hvilket kan medføre kraftigere knoglemarvssuppression. Samtidig administration anbefales ikke, da dataene er utilstrækkelige til at bestemme en passende dosisreduktion af azathioprin.

#### *Aminosalicylatderivater*

Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at aminosalicylatderivater (f.eks. olsalazin, mesalazin og sulfasalazin) hæmmer TPMT-enzymet. Derfor bør lavere doser af azathioprin overvejes ved samtidig administration af aminosalicylatderivater (se også pkt. 4.4).

#### *Methotrexat*

20 mg/m<sup>2</sup> oralt methotrexat øgede AUC for 6-mercaptopurin med ca. 31 %, og 2 eller 5 g/m<sup>2</sup> intravenøst methotrexat øgede AUC for 6-mercaptopurin med hhv. 69 % og 93 %. Når azathioprin administreres samtidig med methotrexat i høj dosis, bør dosen derfor justeres, så en tilstrækkelig mængde hvide blodlegemer kan opretholdes.

#### Azathioprins indvirkning på samtidigt administrerede lægemidler

##### *Antikoagulanter*

En reduktion af warfarins antikoagulerende effekt er beskrevet efter samtidig anvendelse af azathioprin.

##### *Neuromuskulære blokkere*

Der er klinisk dokumentation for, at azathioprin modvirker effekten af ikke-depolariserende muskelafslappende midler. Forsøgsdata bekræfter, at azathioprin reverterer den neuromuskulære blokade ved ikke-depolariserende stoffer, og viser, at azathioprin forstærker den neuromuskulære blokade ved depolariserende stoffer (se pkt. 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

I dyrestudier er der set misdannelser forårsaget af azathioprin. I dyrestudier var azathioprin teratogent og embryotoksisk (se pkt. 5.3). Der er modstridende resultater, hvad angår azathioprins teratogene potentiale hos mennesker. Azathioprin må kun anvendes under graviditet efter omhyggelig analyse af benefit/risk-forholdet.

Såvel mandlige som kvindelige patienter i den reproduktive alder bør bruge prævention under behandling med azathioprin. Mænd bør ikke sætte børn i verden under og i mindst 6 måneder efter endt behandling. Dette gælder også patienter med nedsat fertilitet som følge af kronisk uræmi, da fertiliteten typisk bliver normal igen efter transplantation.

Hændelsesrapporter viser, at intrauterine indlæg (spiraler eller t-formede kobberspiraler) kan fejle under behandling med azathioprin. Det anbefales derfor at bruge andre eller supplerende præventionsmetoder.

Man ved, at betydelige mængder af azathioprin og dets metabolitter passerer gennem placenta og amnionhulen og dermed overføres fra moder til foster.

Der er rapporteret om ændringer i blodtal (leukopeni og/eller trombocytopeni) hos en række nyfødte, hvis mødre fik azathioprin under graviditeten. Ved graviditet anbefales særligt omhyggelig hæmatologisk overvågning af moderen.

Et midlertidigt nedsat immunrespons er set hos nyfødte efter intrauterin eksponering for en kombination af azathioprin og prednison. Der har været rapporter om intrauterin vækstretardering, for tidlig fødsel og lav fødselsvægt i forbindelse med azathioprin, navnlig i kombination med kortikosteroider. Desuden foreligger der data om spontane aborter efter både maternel og paternel eksponering.

Kromosomale afvigelser, der fortager sig med tiden, er set i lymfocytter hos børn af patienter i behandling med azathioprin. Der er ikke åbenbar fysisk evidens for afvigelser hos børn af patienter i behandling med azathioprin, bortset fra i meget sjældne tilfælde.

### Amning

6-mercaptopurin, azathioprins aktive metabolit, er fundet i colostrum og humanmælk hos kvinder i behandling med azathioprin. Anvendelse af azathioprin under amning er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Hvis behandling med azathioprin er uundgåeligt, bør amning afbrydes.

### Fertilitet

Der foreligger ingen non-kliniske eller kliniske data om azathioprins mulige indvirkning på fertiliteten hos mænd og kvinder (se pkt. 4.4).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Jayempi påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger omfatter knoglemarvsdepression, oftest udtrykt som leukopeni og trombocytopeni; virus-, svampe- og bakterieinfektioner; livstruende leverskade; overfølsomhed, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

### Oversigt over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ) (herunder isolerede tilfælde) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Virus-, svampe- og bakterieinfektioner (hos transplanterede patienter i behandling med azathioprin i kombination med andre immunsuppressiva)
	Ikke almindelig	Virus-, svampe- og bakterieinfektioner (hos andre patienter)
	Meget sjælden	Der er rapporteret om tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) forårsaget af JC-virus efter brug af azathioprin i kombination med andre immunsuppressiva (se pkt. 4.4)

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Sjælden	Tumorer, herunder lymfoproliferative forstyrrelser, hudkræft (ondartet melanom og ikke-melanom), sarkomer (Kaposi og non-Kaposi), uterus-cancer, cervixkarcinom, akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom (se også pkt. 4.4)
	Meget sjælden	Hepatosplenisk T-cellelymfom (hos patienter med inflammatoriske tarmsygdomme, der samtidig bruger andre anti-TNF-lægemidler)
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Leukopeni
	Almindelig	Trombocytopeni
	Ikke almindelig	Anæmi
	Sjælden	Agranulocytose, pancytopeni, aplastisk anæmi, megaloblastisk anæmi og knoglemarvsinsufficiens
	Meget sjælden	Hæmolytisk anæmi
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed
	Meget sjælden	Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget sjælden	Pneumonitis (reversibel)
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme, opkastning
	Ikke almindelig	Pankreatitis
	Meget sjælden	Colitis, divertikulitis og intestinal perforation hos transplanterede patienter, diarré (svær) hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Kolestase
	Sjælden	Lever-skade
Hud og subkutane væv	Sjælden	Alopeci
	Ikke kendt	Akut febril neutrofil dermatose (Sweets syndrom), lysfølsomhedsreaktion
Undersøgelser	Ikke almindelig	Unormal leverfunktionstest

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Infektioner og parasitære sygdomme*

Patienter i behandling med azathioprin alene eller i kombination med andre immunsuppressiva, navnlig kortikosteroider, har udvist øget følsomhed over for virus-, svampe- og bakterieinfektioner, herunder svære eller atypiske infektioner med varicella, herpes zoster og andre infektiøse patogener (se pkt. 4.4).

#### *Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)*

Risikoen for at udvikle non-Hodgkins lymfom og andre maligniteter, navnlig hudkræft (melanom og ikke-melanom), sarkomer (Kaposi og non-Kaposi) og cervixcancer *in situ*, er forhøjet hos patienter, der får immunsuppressiva, især hos transplanterede patienter, der får aggressiv behandling, og sådan behandling bør holdes på det laveste effektive dosisniveau (se pkt. 4.4). Den øgede risiko for at immunsupprimerede patienter med reumatoid arthritis udvikler non-Hodgkins lymfomer synes at være i hvert fald delvist relateret til selve sygdommen sammenholdt med den generelle befolkning. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af akut myeloid leukæmi og myelodysplasi (i nogle tilfælde forbundet med kromosomale afvigelse).

### *Blod og lymfesystem*

Den hyppigste bivirkning ved azathioprin er en dosisrelateret, generelt reversibel knoglemarvsdepression, oftest udtrykt som leukopeni, men også indimellem som trombocytopeni og anæmi og i sjældne tilfælde som agranulocytose, pancytopeni og aplastisk anæmi. Disse tilstande ses navnlig hos patienter med prædisposition for myelosuppression, f.eks. patienter med TPMT-insufficiens og nedsat nyre- og leverfunktion, og hos patienter, hvor dosen af azathioprin ikke reduceres ved samtidig behandling med allopurinol.

Reversibel, dosisrelateret makrocytose og forhøjet indhold af hæmoglobin i de røde blodlegemer er set ved behandling med azathioprin. Der er også set megaloblastiske knoglemarvsændringer, men svær megaloblastisk anæmi og erytroid hypoplasi er sjældent.

### *Immunsystemet*

Forskellige kliniske syndromer, der synes at være idiosynkratiske manifestationer af overfølsomhed, er indimellem rapporteret efter administration af azathioprin. Kliniske tegn omfatter generel utilpashed, svimmelhed, kvalme, opkastning, diarré, feber, rysten, hududslæt, erythema nodosum, vaskulitis, myalgi, artralgi, hypotension, nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion og kolestase. I mange tilfælde har rechallengen bekræftet en sammenhæng med azathioprin.

Overfølsomhedsreaktioner og anden udtalt underliggende patologi kan have bidraget til de meget sjældne dødsfald, der er rapporteret om.

Umiddelbar seponering af azathioprin og om nødvendigt iværksættelse af kredsløbsstøtte har medført restitution i størstedelen af tilfældene. Efter en overfølsomhedsreaktion over for azathioprin bør behovet for fortsat administration af azathioprin overvejes omhyggeligt i hvert enkelte tilfælde.

### *Mave-tarm-kanalen*

Gastrointestinale forstyrrelser forekommer primært i form af kvalme efter indtagelse af oralt azathioprin.

Et lille antal patienter oplever kvalme, når de får azathioprin første gang. For at reducere kvalmen bør dosen tages efter et måltid.

Der er rapporteret om pankreatitis hos patienter i behandling med azathioprin, navnlig nyretransplanterede patienter og patienter med inflammatorisk tarmsygdom. Det er vanskeligt at forbinde pankreatitis med administration af ét bestemt lægemiddel, selvom rechallengen i nogle tilfælde har bekræftet en sammenhæng med azathioprin.

Der er rapporteret om alvorlige komplikationer, herunder colitis, divertikulitis og tarmperforation, hos transplanterede patienter i behandling med immunsuppressiva. Årsagssammenhængen er imidlertid ikke klarlagt, og kortikosteroider i høj dosis kan have betydning.

Der er rapporteret om svær diarré, som recidiverede ved geneksponering, hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom i behandling med azathioprin. Ved forværring af symptomerne hos disse patienter bør det overvejes, om der er en mulig årsagssammenhæng med azathioprinbehandlingen.

### *Lever og galdeveje*

Der er indimellem rapporteret om dosisafhængig kolestase og nedsat leverfunktion ved behandling med azathioprin, hvilket normalt er reversibelt ved seponering af behandlingen. Dette kan være forbundet med en overfølsomhedsreaktion.

Sjældent, men livstruende leverskade ved kronisk administration af azathioprin er blevet beskrevet, fortrinsvis hos transplanterede patienter. Histologiske fund omfatter sinusdilatation, peliosis hepatis, veneokklusiv sygdom og nodulær regenerativ hyperplasi. I nogle tilfælde medførte seponering af azathioprin en enten midlertidig eller permanent bedring af leverhistologien og symptomerne.

### *Hud og subkutane væv*

Alopeci er beskrevet for både monoterapi og kombinationsbehandling med azathioprin. I mange tilfælde fortog tilstanden sig spontant på trods af fortsat behandling. Sammenhængen mellem alopeci og behandling med azathioprin er stadig uklar.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Den hyppigste effekt ved overdosering af azathioprin er myelosuppression med blodtalsrelaterede lidelser, der når et maksimum efter 9-14 dage. De væsentligste symptomer på myelosuppression er sårdannelse i mund og svælg, blå mærker, feber af ukendt ætiologi og uforklarlig infektion.

Der kan også forekomme spontan blødning og ekstrem træthed. Disse symptomer er mere sandsynlige ved længerevarende mild overdosering end efter en enkelt akut overdosis.

Der er rapporteret om en patient, der indtog en enkelt dosis på 7,5 g azathioprin. Akutte symptomer omfattede kvalme, opkastning og diarré efterfulgt af moderat leukopeni og let nedsat leverfunktion. Patienten kom sig uden følgevirkninger.

### Behandling

Da der ikke findes nogen specifik antidot, bør man overvåge blodtallet tæt, iværksætte relevant symptomatisk behandling (om nødvendigt) og give passende blodtransfusioner.

I tilfælde af overdosering vil aktive foranstaltninger (f.eks. brug af aktivt kul) sandsynligvis kun være effektive, hvis de iværksættes inden for 60 minutter efter indtagelse.

Azathioprin er delvist dialyserbart. Hvorvidt dialyse hos patienter, der har taget en overdosis, er gavnligt, vides imidlertid ikke.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, andre immunsuppressiva,  
ATC-kode: L04AX01

### Virkningsmekanisme

Azathioprin er et aktivt prodrug for 6-mercaptopurin (6-MP), der virker som en purinantagonist, men som kræver celleoptagelse og intracellulær anabolisme for thioguaninnukleotider (TGN'er) med henblik på immunsuppression. TGN'er og andre metabolitter (f.eks. 6-methylmercaptopurinribonukleotider) hæmmer *de novo*-purinsyntesen og purinnukleotidernes interkonvertering. TGN'erne er også inkorporeret i nukleinsyrer, og dette bidrager til lægemidlets immunsuppressive virkning.

Andre potentielle mekanismer ved azathioprin omfatter:

- Hæmning af mange signalveje i nukleinsyrebiosyntesen, hvorved proliferation og aktivitet af celler, der indgår i immunresponset (B- og T-lymfocytter), hindres.

På grund af disse mekanismer kan den terapeutiske effekt af azathioprin muligvis først ses efter flere ugers eller måneders behandling (se pkt. 4.2).

Til forskel fra 6-MP er aktiviteten af azathioprinmetabolitten 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazol ikke helt klarlagt. Sammenholdt med 6-MP synes den imidlertid at modificere aktiviteten af azathioprin i flere systemer.

I et kontrolleret studie med patienter med myasthenia gravis blev det påvist, at azathioprin (2,5 mg/kg legemsvægt/dag) i kombination med prednisolon var signifikant bedre end prednisolon og placebo i forhold til behandlingssvigt. Desuden sås en glukokortikosteroidbesparende effekt efter 15 måneder. Efter 36 måneder havde 63 % i azathioprin-gruppen ikke brug for supplerende glukokortikosteroider mod kun 20 % i placebogruppen.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Azathioprin absorberes ufuldstændigt og variabelt. 6-MP's gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed efter administration af azathioprin 50 mg er 47 % (interval: 27-80 %). Azathioprins absorptionsgrad er den samme gennem hele fordøjelseskanalen, herunder mavesæk, jejunum og cøcum. 6-MP's absorptionsgrad efter anvendelse af azathioprin varierer imidlertid, alt efter hvor absorptionen sker, idet den største absorption ses i jejunum, efterfulgt af mavesæk og cøcum.

I et komparativt biotilgængelighedsstudie hos raske voksne ( $n = 29$ ) blev det påvist, at 50 mg azathioprin som oral suspension var bioækvivalent med 50 mg-referencetabletten, hvad angår AUC, men ikke  $C_{max}$ . Den gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdi (90 %-KI) for den orale suspension var 12 % (93 %-135 %) højere end for tabletten, selvom intervallet for  $C_{max}$ -værdierne var mere eller mindre det samme for den orale suspension som for tabletten, dvs. hhv. 5,7-40,0 og 4,4-39,5 ng/ml.

Der er ikke udført interaktionsstudier, men der er udført farmakokinetiske studier med 6-mercaptopurin, som har relevans for azathioprin. 6-mercaptopurins gennemsnitlige relative biotilgængelighed var ca. 26 % lavere ved administration sammen med mad og mælk end ved administration efter faste.

6-mercaptopurin er ikke stabilt sammen med mælk på grund af tilstedeværelse af xanthinoxidase (30 % nedbrydning inden for 30 minutter) (se "Biotransformation"). Azathioprin bør tages mindst 1 time før og 2 timer efter indtagelse af et måltid eller mælk (se pkt. 4.2).

Der er ingen korrelation mellem plasmakoncentrationen af azathioprin og 6-mercaptopurin og den terapeutiske effekt eller toksicitet ved azathioprin.

### Fordeling

Azathioprin fordeles hurtigt i kroppen. Azathioprins fordelingsvolumen ved *steady state* ( $V_{dss}$ ) kendes ikke. 6-MP's gennemsnitlige ( $\pm$  SD) tilsyneladende  $V_{dss}$  er 0,9 ( $\pm$  0,8) l/kg, selvom denne værdi sandsynligvis er for lav, da 6-MP metaboliseres i hele kroppen og ikke kun i leveren. Ca. 30 % af azathioprin er bundet til plasmaproteiner.

Azathioprin og dets metabolitter passerer gennem centralnervesystemet. 6-MP's koncentration i cerebrospinalvæsken er lav eller ubetydelig efter intravenøs eller oral anvendelse.

### Biotransformation

Azathioprin metaboliseres hurtigt *in vivo* af glutation-S-transferase til metabolitterne 6-MP og 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazol. 6-MP passerer hurtigt gennem cellemembranerne og metaboliseres i udstrakt grad i mange flertrinnede metaboliske processer til aktive og inaktive metabolitter, uden at et enkelt enzym er dominerende aktivt. På grund af den komplekse metabolisering kan alle tilfælde af manglende effekt og/eller myelosuppression ikke forklares med hæmning af et enkelt enzym. De enzymer, der hovedsagelig er ansvarlige for metaboliseringen af 6-MP og dets metabolitter, er det

polymorfe enzym thiopurinmethyltransferase (TPMT) (se pkt. 4.4 og 4.5), xanthinoxidase (se pkt. 4.5 og 5.2), inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH) (se pkt. 4.5) og hypoxanthin-guanin-fosforibosyltransferase (HPR1). Andre enzymer, der medvirker til dannelse af aktive og inaktive metabolitter, er guanosinmonofosfatsyntetase (GMPS, der danner TGN'er) og inosintrifosfatpyrofosfatase (ITPase).

Azathioprin metaboliseres også af aldehydoxidase til det sandsynligvis aktive 8-hydroxy-azathioprin. Desuden dannes der også diverse inaktive metabolitter i yderligere metaboliske processer.

Noget tyder på, at polymorfier i de gener, der koder for de forskellige enzymsystemer, som indgår i metaboliseringen af azathioprin, muligvis kan forudsige bivirkningerne ved behandling med azathioprin.

### *Thiopurinmethyltransferase (TPMT)*

TPMT-aktiviteten er inverst relateret til koncentrationen af 6-mercaptopurin-afledt thioguaninnukleotid i de røde blodlegemer, idet en højere koncentration af thioguaninnukleotid medfører en større reduktion i antallet af hvide blodlegemer og neutrofiler. Personer med TPMT-insufficiens udvikler meget høje cytotoxiske TGN-koncentrationer.

Ved genotypetest kan en patients allelmønster bestemmes. 3 alleler — TPMT\*2, TPMT\*3A og TPMT\*3C — er aktuelt ansvarlige for 95 % af de personer, der har nedsat TPMT-aktivitetsniveau. Ca. 0,3 % af patienterne (1:300) har to ikke-funktionelle alleler (homozygot insufficiens) i TPMT-genet og har kun lav eller ingen detekterbar enzymaktivitet. Ca. 10 % af patienterne har én ikke-funktionel TPMT-allel (heterozygot), hvilket medfører lav eller mellemhøj TPMT-aktivitet, mens 90 % af patienterne har normal TPMT-aktivitet med to funktionelle alleler. For en gruppe på ca. 2 % kan det også medføre meget høj TPMT-aktivitet. Ved fænotypetest kan niveauet af thiopurinnukleotider eller TPMT-aktivitet i røde blodlegemer bestemmes, ligesom yderligere oplysninger kan opnås (se pkt. 4.4).

### Elimination

Plasmahalveringstiden er 3-5 timer. Efter oral administration af 100 mg <sup>35</sup>S-azathioprin udskilles 50 % af radioaktiviteten i urinen inden for 24 timer og 12 % i fæces inden for 48 timer. Hovedkomponenten i urinen var den inaktive oxiderede metabolit thiourinstof. Under 2 % blev udskilt i urinen i form af azathioprin eller 6-MP. Hos raske personer elimineres azathioprin hurtigt med en total clearance på over 3 l/min. Der foreligger ingen data om azathioprins renale elimination eller halveringstid. 6-MP's renale clearance og halveringstid er hhv. 191 ml/min/m<sup>2</sup> og 0,9 timer.

6-mercaptopurin er blevet detekteret i colostrum og humanmælk hos kvinder i behandling med azathioprin (6-mercaptopurin udskilles i humanmælk i koncentrationer på 3,4-18 ng/ml).

### Særlige populationer

#### *Ældre patienter*

Der er ikke udført specifikke studier med ældre (se pkt. 4.2).

#### *Overvægtige børn*

I et klinisk studie i USA blev 18 børn i alderen 3-14 år inddelt ligeligt i to grupper; den afgørende faktor var, om ratioen for vægt og højde var større eller mindre end den 75. percentil. Hvert barn fik vedligeholdelsesbehandling med 6-MP, idet legemsoverfladen var grundlaget for beregning af dosis. Gennemsnitlig AUC (0-∞) for 6-MP i den gruppe, der lå over den 75. percentil, var 2,4 gange mindre end i den gruppe, der lå under den 75. percentil.

Under visse omstændigheder har overvægtige børn derfor brug for azathioprindoser i den øverste ende af dosisspektret samt tæt overvågning af deres respons på behandlingen (se pkt. 4.2).



### *Nedsat nyrefunktion*

Studier med azathioprin viste ingen forskel i 6-MP's farmakokinetik hos uræmiske patienter sammenholdt med patienter med en transplanteret nyre. Da man kun har begrænset viden om azathioprins aktive metabolitter ved nedsat nyrefunktion, bør det overvejes at reducere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Azathioprin og/eller dets metabolitter fjernes ved hæmodialyse, idet ca. 45 % af de radioaktive metabolitter fjernes under en 8-timers dialysesession.

### *Nedsat leverfunktion*

Ved nedsat leverfunktion ændres metaboliseringen af azathioprin. Konverteringen til aktive metabolitter begrænses. Eliminationen af metabolitter er imidlertid reduceret (se pkt. 4.2 og 4.4).

Et studie med azathioprin blev udført hos en gruppe nyretransplanterede patienter. De blev opdelt i tre grupper: patienter uden leversygdom, patienter med nedsat leverfunktion uden cirrose og patienter med nedsat leverfunktion plus cirrose. Studiet viste, at niveauet af 6-mercaptopurin var 1,6 gange højere hos patienter med nedsat leverfunktion uden cirrose og 6 gange højere hos patienter med nedsat leverfunktion plus cirrose end hos patienter uden leversygdom. Derfor bør det overvejes at reducere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

### Reproduktionstoksicitet

I embryotoksicitetsstudier med azathioprin sås teratogenicitet eller embryodødelighed hos forskellige dyrearter. Hos kaniner medførte en dosis på 5-15 mg/kg legemsvægt/dag skeletanomalier. Hos mus og rotter var en dosis på 1-2 mg/kg legemsvægt/dag dødelig for embryoerne.

### Mutagenicitet

Azathioprin var mutagent i en række genotoksicitetsanalyser *in vitro* og *in vivo*.

### Karcinogenicitet

I langsigtede karcinogenicitetsstudier med azathioprin hos mus og rotter, der fik doser, som var op til 2 gange højere end den terapeutiske dosis hos mennesker, samt ved lavere doser hos immunsvækkede mus, sås øget forekomst af lymfosarkomer (mus) og pladecelletumorer og -karcinomer (rotter).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumbenzoat (E211)  
Sucralose (E955)  
Bananaroma  
Citronsyremonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose og carmellosenatrium  
Xanthangummi  
Renset vand

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

Efter åbning: 12 uger

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Hold flasken tæt lukket (se pkt. 6.6).

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ravgul type III-glasflaske med en forsegleet og børnesikret lukning (HDPE med foring af ekspanderet polyethylen) indeholdende 200 ml oral suspension.

Hver pakning indeholder én flaske, en HDPE-flaskeadapter, en oral 3 ml-doseringsprøjte af polyethylen med rødt stempel (0,1 ml-gradueringer) og en oral 12 ml-doseringsprøjte af polyethylen med hvidt stempel (0,25 ml-gradueringer).

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Alle, der håndterer Jayempi, bør vaske hænder før og efter administration af en dosis. Forældre og omsorgsgivere bør bruge engangshandsker ved håndtering af Jayempi for at undgå risiko for eksponering.

Kontakt med hud og slimhinder skal undgås. Hvis Jayempi kommer i kontakt med huden eller slimhinderne, bør det straks vaskes grundigt af med sæbe og vand. Spild skal straks tørres op.

Kvinder, som er gravide, planlægger graviditet eller ammer, bør ikke håndtere Jayempi.

Forældre/omsorgsgivere og patienter bør rådes til at opbevare Jayempi utilgængeligt for børn, helst i et aflåst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødeligt for børn.

Flasken skal holdes tæt lukket for at beskytte lægemidlets kvalitet og minimere risikoen for utilsigtet spild.

Flasken bør omrystes for at sikre, at den orale suspension er ordentligt blandet.

#### Bortskaffelse

Jayempi er cytotoxisk. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1557/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. juni 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E)  
FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jayempi 10 mg/ml oral suspension  
azathioprin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Én ml suspension indeholder 10 mg azathioprin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også natriumbenzoat (E211). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Oral suspension

Én flaske

Én flaskeadapter

Én 3 ml-doseringsprøjte (rødt stempel)

Én 12 ml-doseringsprøjte (hvidt stempel)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Tages efter lægens anvisninger ved hjælp af de medfølgende doseringsprøjter.

Flasken omrystes før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk — håndteres med forsigtighed.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Kasseres 12 uger efter åbning.

Åbningsdato:



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Flasken holdes tæt lukket.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1557/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Jayempi

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**FLASKEETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jayempi 10 mg/ml oral suspension  
azathioprin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Én ml suspension indeholder 10 mg azathioprin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også natriumbenzoat (E211). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Oral suspension  
200 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Tages efter lægens anvisninger ved hjælp af de medfølgende doseringsprøjter.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Flasken omrystes før brug.  
Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk — håndteres med forsigtighed.

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Kasseres 12 uger efter åbning.  
Åbningsdato:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Flasken holdes tæt lukket.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1557/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Jayempi 10 mg/ml oral suspension azathioprin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Jayempi
3. Sådan skal du tage Jayempi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Jayempi 10 mg/ml oral suspension indeholder det aktive stof azathioprin. Det tilhører en gruppe af lægemidler kaldet immunsuppressiva.

Disse lægemidler reducerer aktiviteten i dit immunsystem (kroppens naturlige forsvar).

Jayempi anvendes til at:

- forhindre, at din krop afstøder et transplanteret organ. Jayempi anvendes typisk sammen med andre immundæmpende lægemidler til dette formål
- behandle visse langvarige sygdomme, hvor dit immunsystem reagerer mod kroppen. Jayempi anvendes typisk i kombination med steroider eller andre antiinflammatoriske lægemidler. Disse sygdomme omfatter:
  - Svær reumatoid arthritis eller kronisk polyarthritis (leddegigt med kronisk betændelse i flere led), der ikke kan reguleres med andre lægemidler
  - Kronisk inflammatorisk tarmsygdom (f.eks. Crohns sygdom og colitis ulcerosa)
  - Kronisk hepatitis (autoimmun hepatitis), en leversygdom
  - Systemisk lupus erythematosus (en sygdom, hvor immunsystemet angriber forskellige organer)
  - Dermatomyositis (tiltagende muskelbetændelse med hududslæt)
  - Polyarteritis nodosa (betændelse i pulsårerne)
  - Pemfigus vulgaris og bulløs pemfigoid (sygdomme med blæredannelse i huden)
  - Behçets sygdom (tilbagevendende betændelse, især i øjne og slimhinder i mund og kønsorganer)
  - Refraktær autoimmun hæmolytisk anæmi (en blodsygdom, hvor de røde blodlegemer ødelægges)
  - Kronisk refraktær idiopatisk trombocytopenisk purpura (blødning under huden forårsaget af skade på blodplader og nedsat antal blodplader)
- behandle tilbagevendende multipel sklerose
- behandle generaliseret myasthenia gravis (en sygdom, der påvirker nerverne og giver muskelsvaghed). I nogle tilfælde gives Jayempi sammen med et steroid ved behandlingsstart.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Jayempi

### Tag ikke Jayempi

- hvis du er **allergisk** over for azathioprin, mercaptopurin (et andet lægemiddel) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Jayempi (angivet i punkt 6)
- hvis du ammer
- hvis du for nylig er blevet vaccineret med en levende vaccine mod f.eks. tuberkulose (BCG), skoldkopper, MMR eller gul feber.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Jayempi:

- hvis du har en alvorlig infektion
- hvis du har en alvorlig leversygdom
- hvis du har en sygdom i knoglemarven eller bugspytkirtlen
- hvis du har sygdommen Lesch-Nyhan syndrom (arvelig mangel på enzymet hypoxanthin--guanin-fosforibosyltransferase)
- hvis du har en tilstand, hvor kroppen producerer for lidt af enzymet thiopurinmethyltransferase (TPMT)
- hvis du tager lægemidler som f.eks. mesalazin, olsalazin eller sulfasalazin (til behandling af -inflammatorisk tarmsygdom)
- hvis du tager lægemidler, der påvirker knoglemarvsfunktionen (dannelse af blodlegemer), f.eks. penicillamin og cytotoxiske lægemidler.

**Hvis du bemærker uforklarlige blå mærker eller blødninger under behandlingen, eller hvis du har tegn på infektion, skal du kontakte lægen med det samme.**

### Infektioner

Behandling med Jayempi øger risikoen for infektioner, og disse infektioner kan blive alvorlige (se også pkt. 4).

Da skoldkopper (forårsaget af varicella zoster-virus) kan være alvorligt, når du tager Jayempi, bør du undgå kontakt med personer, der har skoldkopper (varicella) eller helvedesild (herpes zoster).

Sig det til lægen, hvis du har kontakt med nogen, der har skoldkopper eller helvedesild.

Lægen vil vurdere, om du skal have antiviral behandling, og om du bør holde op med at tage Jayempi.

### Blodprøver

Du skal have taget en blodprøve for at tjekke dit blodtal mindst en gang om ugen i de første 8 uger af behandlingen. Du skal måske have taget blodprøve oftere, hvis du:

- tager høje doser Jayempi
- er ældre
- har en nyre- eller leversygdom.

Efter 8 uger skal dit blodtal tjekkes en gang om måneden eller i hvert fald hver 3. måned.

### NUDT15-genmutation

Hvis du har en arvelig mutation i NUDT15-genet (et gen, der indgår i nedbrydningen af azathioprin i kroppen), har du højere risiko for infektioner og hårtab, og lægen kan i så fald give dig en lavere dosis. Din læge kan også bede dig om at få taget en blodprøve for at tjekke, hvor godt din krop vil være i stand til at nedbryde lægemidlet. Lægen vil måske ændre din dosis efter disse prøver.

## Behandling med Jayempi kan øge din risiko for:

- udvikling af en alvorlig lidelse kaldet makrofag-aktiveringssyndrom (kraftig aktivering af hvide blodlegemer forbundet med betændelse), der typisk ses hos personer med visse typer af gigtsygdomme
- udvikling af tumorer, navnlig hvis du får immundæmpende behandling i høje doser eller i lang tid
- udvikling af kræftsygdomme som f.eks. hudkræft forårsaget af udsættelse for sollys. Derfor bør du undgå unødvendig udsættelse for sollys og UV-lys, gå med beskyttende påklædning og bruge solcreme (mindst solfaktor (SPF) 30)
- lymfoproliferative sygdomme (når kroppen producerer hvide blodlegemer (lymfocytter) på en ukontrolleret måde).
- Ved behandlinger, der omfatter flere immundæmpende lægemidler (herunder thiopuriner som f.eks. azathioprin), kan tilstanden være dødelig
- virusinfektioner i lymfesystemet (Epstein-Barr-virus-relaterede lymfoproliferative sygdomme), navnlig hvis der gives flere immundæmpende lægemidler samtidigt.

## Brug af andre lægemidler sammen med Jayempi

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det skal du gøre, fordi Jayempi kan påvirke den måde, visse andre lægemidler virker på. Nogle lægemidler kan også påvirke den måde, Jayempi virker på:

- **Ribavirin**, til behandling af virusinfektioner
- **Allopurinol, oxipurinol eller thiopurinol** eller andre xanthinoxidasehæmmere, f.eks. **febuxostat** (primært til behandling af urinsyreigt)
- **Mesalazin, olsalazin og sulfasalazin** (til behandling af kronisk inflammatorisk tarmsygdom som f.eks. Crohns sygdom)
- **Antikoagulanter**, f.eks. **warfarin**
- **ACE-hæmmere** (f.eks. enalapril, lisinopril, perindopril og ramipril, til behandling af forhøjet blodtryk eller hjertesvigt)
- **Trimethoprim med sulfamethoxazol** (antibiotikum)
- **Cimetidin** (til behandling af sår i fordøjelseskanalen)
- **Indometacin** (til behandling af leddegigt)
- **Penicillamin** (primært til behandling af leddegigt)
- **Cytotoksiske lægemidler** (til behandling af tumorer, f.eks. **methotrexat**)
- **Vaccination med levende vacciner** under behandling med Jayempi kan være skadeligt og skal undgås.
- **Atracurium** eller **suxamethoniumchlorid** (anvendes som muskelafslappende middel ved kirurgi)
- **Infliximab** (til behandling af inflammatoriske sygdomme som f.eks. leddegigt, colitis ulcerosa, Crohns sygdom og psoriasis).

**Inden en operation skal du fortælle lægen, at du tager azathioprin, da muskelafslappende midler, der anvendes ved bedøvelse, kan interagere med azathioprin.**

## Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Kvinder, der tager Jayempi, eller som har mandlige partnere, der tager Jayempi, må ikke blive gravide, så længe behandlingen varer og i 6 måneder derefter. Både mænd og kvinder, der tager Jayempi, skal bruge sikker prævention, så længe behandlingen varer og i 6 måneder derefter. Intrauterine indlæg er ikke egnede som prævention hos kvinder, der tager Jayempi (eller hos kvinder, hvis mandlige partnere tager Jayempi).

Hvis du planlægger at blive gravid, skal du tale med lægen.

Hvis du er gravid, bør du kun tage Jayempi, hvis lægen siger det. **Hvis du er gravid eller tror, at du er det, skal du fortælle det til lægen med det samme.**

Ændringer i blodtallet kan forekomme hos nyfødte børn af mødre, der fik azathioprin under graviditeten. Det anbefales at tjekke blodtallet regelmæssigt under graviditet.

**Undgå at amme** under behandling med Jayempi. Det skyldes, at små mængder lægemiddel kan udskilles i modermælken.

### **Trafik- og arbejdsikkerhed**

Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler sig påvirket eller svimmel, mens du tager dette lægemiddel.

### **Jayempi indeholder natriumbenzoat (E211)**

Dette lægemiddel indeholder 1,5 mg natriumbenzoat (E211) i hver ml. Natriumbenzoat kan medføre øget gulsot (gulfarvning af hud og øjne) hos nyfødte (indtil 4-ugersalderen).

### **Jayempi indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis og er således stort set natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Jayempi**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Dosis**

Dosen af Jayempi afhænger af din vægt, den behandlede sygdom, hvor godt den reguleres, og dit generelle helbred. Lægen vil vurdere, hvilken dosis, der passer til dig, og kan justere den under behandlingen. Lægen vil fortælle dig, hvor længe du bør fortsætte med at tage lægemidlet.

Til forebyggelse af organafstødning efter transplantation er den normale startdosis 5 mg pr. kg kropsvægt dagligt, hvorefter dosen reduceres efter et par uger eller måneder til 1-4 mg pr. kg kropsvægt dagligt.

Dosen ved andre tilstande er normalt 1-3 mg pr. kg kropsvægt dagligt.

### Nyre-/leversygdom

Din dosis kan reduceres, hvis du har nyre- eller leversygdom.

### Brug til børn

Dosen hos børn og unge er den samme som hos voksne.

Azathioprins sikkerhed og virkning hos børn ved behandling af kronisk ledbetændelse (juvenil idiopatisk arthritis) og multipel sklerose er endnu ikke klarlagt. Derfor frarådes det at anvende Jayempi til behandling af disse sygdomme hos børn.

### Ældre patienter

Det kan være nødvendigt at reducere dosis.

### **Brug af Jayempi sammen med mad og drikke**

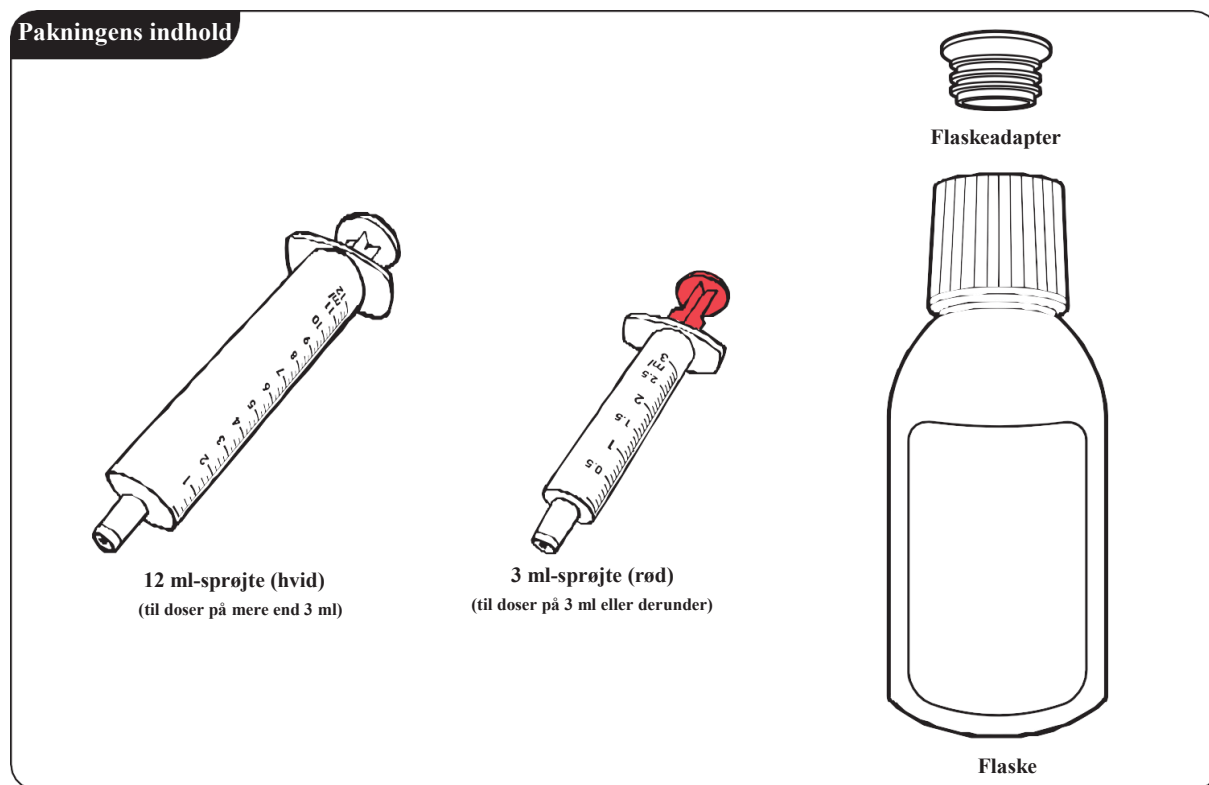
Jayempi bør tages mindst 1 time før eller 2 timer efter indtagelse af et måltid eller mælk. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.



Du bør drikke vand efter hver dosis Jayempi. Derved sikrer du, at den fulde dosis af lægemidlet kommer ned i dit fordøjelsessystem.

## Håndtering

Pakningen rummer en flaske med låg indeholdende 200 ml lægemiddel, en flaskeadapter og to doseringsprøjter (en rød 3 ml-sprøjte og en hvid 12 ml-sprøjte). Brug altid de medfølgende sprøjter til at tage lægemidlet.



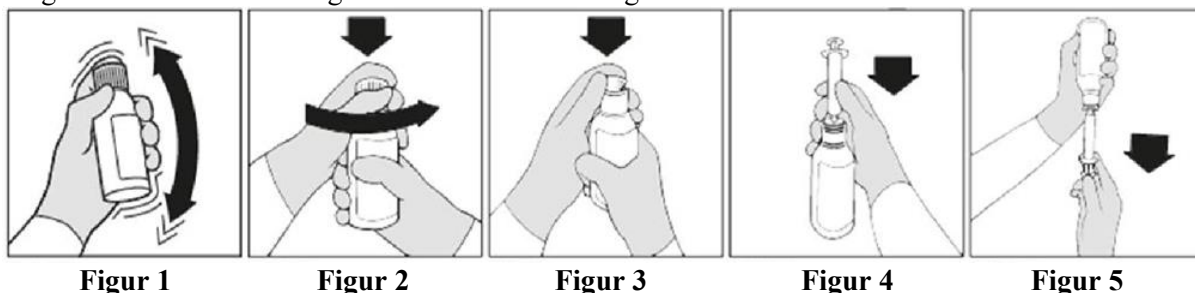
- Den lille 3 ml-mundsprøjte (rødt stempel) går fra 0,5 ml til 3 ml med mindstegradueringer på 0,1 ml. Den anvendes til udmåling af doser på op til 30 mg i trin på 1 mg (0,1 ml).  
Eksempel:
  - Hvis den ordinerede dosis er på 14 mg, skal du bruge 3 ml-sprøjten og trække en mængde på 1,4 ml op af flasken.
  - Hvis den ordinerede dosis er på 26 mg, skal du bruge 3 ml-sprøjten og trække en mængde på 2,6 ml op af flasken.
- Den større 12 ml-mundsprøjte (hvidt stempel) går fra 1 ml til 12 ml med en mindstegraduering på 0,25 ml. Den anvendes til udmåling af doser på over 30 mg i trin på 2,5 mg (0,25 ml).  
Eksempel:
  - Hvis den ordinerede dosis er på 32 mg, skal du bruge 12 ml-sprøjten og trække en mængde på 3,25 ml op af flasken.
  - Hvis den ordinerede dosis er på 54 mg, skal du bruge 12 ml-sprøjten og trække en mængde på 5,5 ml op af flasken.
  - Hvis den ordinerede dosis er på 140 mg, skal du bruge 12 ml-sprøjten to gange og først trække en mængde på 12,0 ml op af flasken og dernæst en mængde på 2,0 ml (14 ml i alt).

Det er vigtigt, at du bruger den rigtige doseringsprøjte til dit lægemiddel. Lægen eller apotekspersonalet vil ud fra den ordinerede dosis fortælle dig, hvilken sprøjte du skal bruge.

Vask hænder før og efter, når du tager lægemidlet eller giver det til et barn eller en anden person. Tør eventuelt spild op med det samme. Brug engangshandsker ved håndtering af Jayempi for ikke at komme i kontakt med lægemidlet.

Vask straks grundigt med vand og sæbe, hvis Jayempi kommer i kontakt med hud, øjne eller næse.

Følg nedenstående anvisninger for anvendelsen af lægemidlet:



1. Brug engangshandsker, når du håndterer Jayempi.
2. Ryst flasken grundigt for at blande lægemidlet (**figur 1**).
3. Tag låget af flasken (**figur 2**), og sæt adapteren godt fast på flaskens top. Lad den sidde med henblik på senere doseringer (**figur 3**).
4. Tryk spidsen af doseringssprøjten ind i hullet i adapteren (**figur 4**). Lægen eller apotekspersonalet vil fortælle dig, hvilken sprøjte du skal bruge.
5. Vend bunden i vejret på flasken (**figur 5**).
6. Træk sprøjtens stempel tilbage, så lægemidlet trækkes ud af flasken og ind i sprøjten. Træk stemplet tilbage til det punkt på skalaen, der svarer til den ordinerede dosis (**figur 5**). Hvis du er i tvivl om, hvor meget lægemiddel du skal trække ind i sprøjten, så spørg altid lægen eller sundhedspersonalet.
7. Vend flasken til opret stilling, og fjern forsigtigt sprøjten fra adapteren ved at holde i sprøjtens cylinder, ikke i stemplet.
8. Før forsigtigt spidsen af sprøjten ind i munden, så den er rettet mod indersiden af kinden.
9. Tryk langsomt og forsigtigt stemplet i bund, så lægemidlet forsigtigt sprøjtes mod indersiden af kinden. Synk lægemidlet. Tryk IKKE for hårdt på stemplet, og sprøjt ikke lægemidlet mod det bagerste af munden eller svælget, da du kan få det galt i halsen.
10. Tag sprøjten ud af munden.
11. Drik lidt vand, når lægemidlet er sunket, så du ikke har rester af det i munden.
12. Sæt låget tilbage på flasken (lad adapteren blive siddende). Sørg for, at låget sidder godt fast.
13. Skyl sprøjten grundigt med koldt eller varmt postevand. Hold sprøjten under vand, mens du bevæger stemplet frem og tilbage flere gange for at sikre, at sprøjtens inderside bliver ren. Lad sprøjten tørre helt, før du bruger den igen til næste dosering. Opbevar sprøjten et rent sted sammen med lægemidlet.

Gentag ovenstående for hver dosis som anvist af lægen eller apotekspersonalet.

### Hvis du har taget for meget Jayempi

Hvis du har taget for meget Jayempi, skal du straks sige det til lægen eller tage på skadestuen. Tag Jayempi-pakningen med.

Den mest sandsynlige bivirkning ved en overdosis er knoglemarvshæmning, der kulminerer 9-14 dage efter indtagelse.

Knoglemarvshæmning reducerer blodtallet og kan i svære tilfælde medføre farlige infektioner og andre alvorlige tilstande. Nogle af symptomerne på knoglemarvshæmning omfatter træthed, sårdannelse i mund og svælg, feber og infektion samt uforklarlige blå mærker og blødninger.

### Hvis du har glemt at tage Jayempi

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du har glemt mere end én dosis, skal du tale med lægen.

#### **Hvis du holder op med at tage Jayempi**

Behandling med Jayempi bør altid ske under tæt lægeligt tilsyn. Tal med lægen, hvis du ønsker at afbryde eller standse behandlingen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger hos nogle.

**Hvis du får en eller flere af nedenstående alvorlige bivirkninger, skal du straks holde op med at tage Jayempi og tale med lægen eller tage på skadestuen:**

- Allergisk reaktion med symptomer som:  
generel træthed, svimmelhed, kvalme, opkastning eller diarré, feber, rysten eller kulderystelser, hudrødme, hudfortykkelser eller hududslæt, muskel- eller ledsmerter, ændret farve på urinen (nyreproblemer), forvirring, ørhed eller svaghed (på grund af lavt blodtryk).

**Du skal straks sige det til lægen eller tage på skadestuen, hvis du oplever en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:**

- hvis du får feber eller tegn på infektion, f.eks. hovedpine og ømhed i kroppen, hoste eller - åndedrætsbesvær (som ved en luftvejsinfektion)
- hvis du kommer i kontakt med en person, der har skoldkopper eller helvedesild
- hvis du bemærker nogen af følgende: sort (tjærefarvet) afføring, blodig afføring, mavesmerter eller gulfarvning af huden/det hvide i øjnene
- hvis du let får blå mærker eller bemærker usædvanlig blødning
- hvis du føler dig meget træt
- hvis du bemærker knuder på din krop
- hvis du bemærker forandringer i huden, f.eks. blæredannelse eller afskalning
- hvis dit helbred pludselig forværres.

#### **Andre bivirkninger:**

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- Nedsat knoglemarvsfunktion, der kan gøre dig utilpas eller fremgå af dine blodprøver
- Nedsat knoglemarvsfunktion vender typisk tilbage til det normale niveau, når dosen justeres. Tegn på unormal knoglemarvsfunktion kan være: øget følsomhed over for infektioner, sår dannelse i mund og svælg, øget blødning, træthed og ringe mental og fysisk ydeevne
- Lavt antal hvide blodlegemer i dine blodprøver (leukopeni), hvilket kan medføre infektion
- Infektioner hos transplanterede patienter, der tager Jayempi i kombination med andre immundæmpende lægemidler

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Lavt antal blodplader (trombocytopeni), hvilket kan medføre øget tendens til blå mærker og blødning
- Kvalme, indimellem ledsaget af opkastning

### **Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Lavt antal røde blodlegemer (anæmi), hvilket kan medføre træthed, hovedpine, åndenød ved fysisk aktivitet, svimmelhed og bleghed
- Betændelse i bugspytkirtlen, navnlig hos transplanterede patienter og hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom
- Infektioner hos patienter, der ikke har fået andre immundæmpende lægemidler i kombination med azathioprin
- Overfølsomhedsreaktioner. I meget sjældne tilfælde er der set overfølsomhedsreaktioner med dødelig udgang
- Leverproblemer, der kan forårsage bleg afføring, mørk urin, kløe og gulfarvning af hud og øjne
- Tilstoppede galdeveje
- Forværede leverværdier

Lever-skade og tilstoppede galdeveje er dosisafhængige tilstande, der typisk bedres efter ophør med behandlingen.

### **Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- Forskellige typer kræft, herunder blodkræft, lymfekræft og hudkræft (ondartede blodsygdomme som f.eks. akut myeloid leukæmi og myelodysplasi, som er typiske i forbindelse med hæmning af immunsystemet)
- Knoglemarvsvigt, der medfører et nedsat antal af visse hvide eller røde blodlegemer (agranulocytose, aplastisk anæmi), af alle blodlegemer (pancytopeni), øget forekomst af unormale, usædvanligt store umodne røde blodlegemer (megaloblastisk anæmi) og af små røde blodlegemer i blodet
- Selvom ændringer i blodtallet typisk ses i starten af behandlingen, kan de også forekomme senere hen i behandlingen. Ved langvarig behandling anbefales det derfor, at blodtallet kontrolleres regelmæssigt selv hos patienter, der er stabile
- Svær leverskade, der kan være livstruende, navnlig hos transplanterede patienter i langvarig behandling
- I nogle tilfælde kan symptomerne forbedres ved at afbryde behandlingen med Jayempi
- Hårtab. I mange tilfælde forbedres tilstanden, selv om du fortsætter med at tage azathioprin. Forbindelsen mellem hårtab og brug af azathioprin er uklar

### **Meget sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer)

- Anæmi som følge af øget nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi)
- Svære hudreaktioner med blæredannelse og afskalning af huden, navnlig på arme og ben, i munden, i øjnene og omkring kønsorganerne, ledsaget af dårlig almentilstand og feber (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)
- Der er rapporteret om en række reaktioner, der muligvis kan skyldes allergi. Tegn på sådanne overfølsomhedsreaktioner kan være utilpashed, svimmelhed, døsighed, kvalme, opkastning, diarré, feber, kulderystelser, hududslæt, karbetændelse, muskel- og ledsmerter, blodtryksfald, nyre- og leverproblemer og blokering af galdevejene (galdevejsobstruktion). I meget sjældne tilfælde er der rapporteret om overfølsomhedsreaktioner med dødelig udgang
- Lungeinfektion, der bedres efter ophør med Jayempi
- Svær betændelse i tyktarmen (colitis, divertikulitis) og tarmperforering hos transplanterede patienter
- Svær diarré hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom
- Mave-tarm-besvær med diarré, mavesmerter, forstoppelse, kvalme og opkastning
- En bestemt type lymfom (hepatosplenisk T-cellelymfom)
- En sygdom i den hvide substans i hjernen (PML), der skyldes JC-virus

Hvis du har kvalme og kaster op indimellem, kan lægen bede dig tage Jayempi efter et måltid for at mindske disse symptomer. Sig det til lægen, hvis du oplever svær diarré eller kvalme og opkastning.

**Ikke kendt** (hyppighed kan ikke udledes af de forhåndenværende data)

- Du kan udvikle udslæt (røde, lyserøde eller lilla knopper, der er ømme at røre ved), navnlig på arme, hænder, fingre, ansigt og hals, evt. ledsaget af feber (Sweets syndrom, også kaldet akut febril neutrofil dermatose).
- Følsomhed over for sollys, der kan give misfarvet hud eller udslæt.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og flasken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
- Flasken skal være tæt lukket for at beskytte lægemidlets kvalitet og nedsætte risikoen for utilsigtet spild.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Jayempi indeholder:**

Aktivt stof: azathioprin. Én ml suspension indeholder 10 mg azathioprin

Øvrige indholdsstoffer: natriumbenzoat (E211), sucralose (E955), bananaroma, citronsyremonohydrat, mikrokrySTALLINSK cellulose, carmellosenatrium, xanthangummi og rensset vand. Se pkt. 2, "Jayempi indeholder natriumbenzoat" og "Jayempi indeholder natrium".

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Jayempi er en gul, tykflydende oral suspension. Det leveres i en glasflaske a 200 ml med børnesikret låg. Hver pakning indeholder én flaske, en flaskeadapter og to doseringsprøjter (en sprøjte med rødt stempel gradueret til 3 ml og en sprøjte med hvidt stempel gradueret til 12 ml).

Lægen eller apotekspersonalet vil ud fra den ordinerede dosis fortælle dig, hvilken sprøjte du skal bruge.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

Pronav Clinical Ltd.  
Unit 5

Dublin Road Business Park  
Carraroe, Sligo  
F91 D439  
Irland

### Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

### Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Pakningen indeholder to mundsprøjter: én 3 ml-sprøjte (med rødt stempel) og én 12 ml-sprøjte (med hvidt stempel). Dette muliggør udmåling af dosen i ml i henhold til den ordinerede dosering. Mundsprøjterne er graderet i hhv. 0,1 ml-trin (1 mg) og 0,25 ml-trin (2,5 mg).

Tabellen nedenfor viser konverteringen fra dosis (mg) til mængde (ml), i forhold til alder, vægt og dosisstørrelse, under anvendelse af de to mundsprøjter.

**Tabel 1: Konvertering fra dosis (mg) til mængde (ml) vha. de to mundsprøjter**

Alder (år)	Vægt (kg)	Dosis†									
		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 måned	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 måneder	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 måneder	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 måneder	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 måneder	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 måneder	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 for drenge uddraget af vækstdiagrammer fra WHO (0-10 år) og Det Forenede Kongerige (11-18 år)

†Doser op til og med 30 mg trækkes op vha. 3 ml-mundsprøjten (rød) med 0,1 ml-gradueringer. Doser over 30 mg trækkes op vha. 12 ml-mundsprøjten (hvid) med 2,5 ml-gradueringer (tonede felter).

Sundhedspersonen bør vejlede patienten eller omsorgspersonen i, hvilken sprøjte der skal anvendes, så det sikres, at den rigtige mængde administreres.