

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jayempi 10 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml suspensie bevat 10 mg azathioprine.

Hulpstoffen met bekend effect

De suspensie bevat 1,5 mg natriumbenzoaat (E211) per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik

Gele, viskeuze suspensie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Jayempi is in combinatie met andere immunosuppressieve middelen geïndiceerd voor de profylaxe van transplantaatafstoting bij patiënten die een allogeen nier-, lever-, hart-, long- of alvleeskliertransplantaat krijgen. Azathioprine is geïndiceerd bij immunosuppressieve regimes als aanvullende behandeling naast immunosuppressieve middelen die de hoeksteen van de behandeling vormen (basisimmunosuppressie).

Jayempi wordt alleen of, vaker, in combinatie met andere middelen (doorgaans corticosteroïden) en/of procedures die de immuunrespons beïnvloeden, gebruikt als een immunosuppressieve antimetabool.

Jayempi is geïndiceerd bij patiënten die geen glucocorticosteroïden kunnen verdragen of wanneer de therapeutische respons ondanks behandeling met hoge doses glucocorticosteroïden ontoereikend is, bij de volgende aandoeningen:

- ernstige actieve reumatoïde artritis (chronische polyartritis) die niet onder controle kan worden gehouden met minder toxische middelen (ziektomodificerende geneesmiddelen tegen reuma – DMARD's)
- auto-immuunhepatitis
- systemische lupus erythematoses
- dermatomyositis
- polyarteriitis nodosa
- pemphigus vulgaris en bulleus pemfigoïd
- ziekte van Behçet
- refractaire auto-immune hemolytische anemie veroorzaakt door warme IgG-antilichamen
- chronische refractaire idiopathische trombocytopenische purpura

Jayempi wordt gebruikt voor de behandeling van matig ernstige tot ernstige vormen van chronische inflammatoire darmziekte (IBD) (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) bij patiënten bij wie behandeling met glucocorticosteroïden noodzakelijk is, maar bij wie glucocorticosteroïden niet worden verdragen of de aandoening niet kan worden behandeld met andere gebruikelijke methoden van eerste keuze.

Het is ook geïndiceerd bij volwassen patiënten met ‘relapsing’ multipele sclerose, als een immunomodulerende therapie geïndiceerd is maar behandeling met bèta-interferon niet mogelijk is, of als een stabiel verloop is bereikt met eerdere behandeling met azathioprine.

Jayempi is geïndiceerd voor de behandeling van gegeneraliseerde myasthenia gravis. Afhankelijk van de ernst van de ziekte moet Jayempi in combinatie met glucocorticosteroïden worden toegediend omdat de werking aan het begin van de behandeling traag intreedt, en de dosis glucocorticosteroïden moet na enkele maanden behandeling geleidelijk worden verlaagd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Jayempi moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de toediening en controle van immunosuppressieve geneesmiddelen.

Dosering

Transplantatie

Afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve regime kan op de eerste dag van de behandeling een dosis tot 5 mg/kg lichaamsgewicht/dag worden toegediend.

De onderhoudsdosis kan variëren van 1-4 mg/kg lichaamsgewicht/dag en moet worden aangepast overeenkomstig de klinische vereisten en hematologische tolerantie.

De behandeling met azathioprine moet voor onbepaalde tijd worden voortgezet, zelfs als slechts lage doses nodig zijn, vanwege het risico op transplantaatafstoting.

Multipele sclerose (alleen volwassenen)

De gebruikelijke dosis voor de behandeling van recidiverende vormen van multipele sclerose ligt tussen 2 en 3 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Een behandelingsduur van meer dan 1 jaar kan nodig zijn totdat het effect zich manifesteert en het kan ten minste 2 jaar duren tot de ziekte daadwerkelijk onder controle is.

Myasthenia gravis

De aanbevolen dosis voor de behandeling van myasthenia gravis is 2 tot 3 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Meestal heeft de behandeling op zijn vroegst 2 tot 6 maanden na aanvang van de behandeling succes. Afhankelijk van de ernst van de ziekte moet Jayempi aan het begin van de behandeling in combinatie met glucocorticosteroïden worden gegeven omdat het effect traag intreedt. De dosis glucocorticosteroïden kan in de loop van enkele maanden geleidelijk worden verlaagd.

De behandeling met Jayempi moet ten minste 2 tot 3 jaar worden voortgezet.

Chronische actieve auto-immuunhepatitis

De aanvangsdosis ligt doorgaans tussen 1,0 en 1,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag en de onderhoudsdosis is maximaal 2 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Dosering bij andere aandoeningen

De aanvangsdosis is doorgaans 1 tot 3 mg/kg lichaamsgewicht/dag en moet op basis van de klinische respons (die de eerste weken of maanden mogelijk niet duidelijk is) en de hematologische tolerantie worden aangepast.

Wanneer de therapeutische respons duidelijk is, moet worden overwogen de onderhoudsdosis te verlagen tot het laagste niveau waarmee die respons kan worden gehandhaafd. Indien er binnen 3 tot 6 maanden geen verbetering van de toestand van de patiënt optreedt, moet overwogen worden de toediening van het geneesmiddel te staken.

De vereiste onderhoudsdosis kan variëren van minder dan 1 mg/kg/lichaamsgewicht/dag tot 3 mg/kg/lichaamsgewicht/dag, afhankelijk van de klinische aandoening die wordt behandeld en de respons van de individuele patiënt, waaronder de hematologische tolerantie.

Bij patiënten met IBD dient echter een behandelingsduur van ten minste 12 maanden te worden overwogen, waarbij een respons op de behandeling mogelijk pas na 3 tot 4 maanden klinisch herkenbaar is.

Interacties met xanthineoxidaseremmers

Bij gelijktijdig gebruik van xanthineoxidaseremmers, zoals allopurinol, oxipurinol en thiopurinol, moet de dosis azathioprine tot een kwart van de normale dosis worden verlaagd, omdat allopurinol, oxipurinol en thiopurinol het metabolisme van azathioprine verminderen (zie rubriek 4.5).

In onderstaande tabel is per leeftijd, gewicht en dosis aangegeven wat de conversie van dosis (mg) naar volume (ml) is met behulp van de twee orale spuit.

Tabel 1: Conversie van dosis (mg) naar volume (ml) met behulp van de twee orale spuit

Leeftijd (Jaren)	Gewicht* (kg)	Dosis†									
		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 maand	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 maanden	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 maanden	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 maanden	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 maanden	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 maanden	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^e percentiel voor jongens geëxtraheerd uit groeigrafieken van de WHO (0-10 jaar) en het Verenigd Koninkrijk (11-18 jaar)

†Doses lager dan of gelijk aan 30 mg moeten worden opgetrokken met behulp van de orale spuit van 3 ml met een schaalverdeling per 0,1 ml (1 mg). Doses hoger dan 30 mg moeten worden opgetrokken met behulp van de orale spuit van 10 ml met een schaalverdeling per 0,25 ml (2,5 mg) (gearceerde cellen).

Bijzondere populaties

Pediatrische patiënten

Transplantatie

De dosering bij pediatrische patiënten is gelijk aan die bij volwassenen.

Myasthenia gravis

De dosering bij pediatrische patiënten is gelijk aan die bij volwassenen.

Chronische actieve auto-immuunhepatitis

De dosering bij pediatrische patiënten is gelijk aan die bij volwassenen.

Dosering bij andere aandoeningen

De dosering bij pediatrische patiënten is gelijk aan die bij volwassenen.

Juveniele idiopathische artritis

De veiligheid en werkzaamheid van Jayempi bij kinderen (0-16 jaar) zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Multipele sclerose

Er is geen relevante toepassing van Jayempi bij pediatrische patiënten voor de indicatie multipele sclerose.

Kinderen met overgewicht

Kinderen met overgewicht moeten mogelijk doses in het bovenste deel van het dosisbereik toegediend krijgen. Daarom wordt aanbevolen de respons op de behandeling nauwlettend te controleren (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Aanbevolen wordt de nier- en leverfunctie te controleren en de dosis te verlagen in het geval van een verminderde functie (zie rubriek 5.2). De gebruikte dosis moet zich in het onderste deel van het normale dosisbereik bevinden. Voor controle van het bloedbeeld, zie rubriek 4.4.

Nier- en leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lever- en/of nierfunctiestoornis moet de dosis worden verlaagd tot het onderste deel van het normale dosisbereik (zie rubriek 4.4).

Patiënten met TPMT-deficiëntie

Patiënten met erfelijke thiopurine-S-methyltransferase-deficiëntie (weinig of geen TPMT-activiteit) lopen een verhoogd risico op ernstige azathioprine-toxiciteit als gevolg van conventionele doses azathioprine en hebben doorgaans een substantiële dosisverlaging nodig. De optimale aanvangsdosis voor homozygote TPMT-deficiënte patiënten is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4 en 5.2).

De meeste patiënten met heterozygote TPMT-deficiëntie kunnen de aanbevolen doses azathioprine verdragen, maar bij sommige patiënten is mogelijk een dosisverlaging nodig. Er zijn genotypische en fenotypische tests voor TPMT beschikbaar (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Patiënten met de NUDT15-variant

Patiënten met een erfelijk gemuteerd NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige azathioprine-toxiciteit (zie rubriek 4.4). Deze patiënten hebben doorgaans een dosisverlaging nodig, met name wanneer ze homozygoot zijn voor de NUDT15-variant. Genotypische tests voor NUDT15-varianten kunnen worden overwogen voordat de behandeling met azathioprine wordt gestart. Nauwlettende controle van het bloedbeeld wordt in alle gevallen aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Jayempi is voor oraal gebruik en moet vóór toediening worden geredispergeerd door te schudden.

Om de dosis in ml af te meten overeenkomstig de voorgeschreven dosering zijn in de verpakking twee orale spuitjes opgenomen: 3 ml en 10 ml. De orale spuitjes hebben een schaalverdeling in stappen van respectievelijk 0,1 ml (1 mg) en 0,25 ml (2,5 mg).

De professionele zorgverlener dient de patiënt of verzorger te adviseren welke spuit hij of zij moet gebruiken om ervoor te zorgen dat het juiste volume wordt toegediend.

Voor volwassenen die geen moeite met slikken hebben, zijn de vaste orale formuleringen mogelijk geschikter en handiger.

Jayempi moet ten minste 1 uur vóór of 2 uur na een maaltijd of melk worden ingenomen.

Na elke dosis moet water worden gedronken om ervoor te zorgen dat de dosis op nauwkeurige en consistente wijze in de maag terechtkomt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof azathioprine, 6-mercaptopurine (metaboliet van azathioprine) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Levend vaccin, vooral BCG, pokken, gele koorts (zie rubriek 4.5).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Controle

De behandeling met Jayempi bij reeds bestaande ernstige infecties, bij ernstige aandoeningen van de lever- en beenmergfunctie en wanneer sprake is van pancreatitis mag alleen worden gestart na een zorgvuldige baten-risicoanalyse en de onderstaande voorzorgsmaatregelen.

Er moet speciale aandacht worden besteed aan de controle van het bloedbeeld. Indien nodig moet de onderhoudsdosis zo veel mogelijk worden verlaagd, mits er sprake is van een klinische respons.

Azathioprine mag alleen worden voorgeschreven als de patiënt gedurende de hele behandeling adequaat kan worden gecontroleerd op hematologische en hepatische effecten.

Tijdens de eerste 8 weken van de behandeling moet ten minste eenmaal per week een volledige controle van het bloedbeeld worden uitgevoerd, met inbegrip van het aantal bloedplaatjes. Er moet vaker worden gecontroleerd:

- als er hoge doses worden toegediend;
- bij oudere patiënten;
- als de nierfunctie verminderd is. Indien hematologische toxiciteit optreedt, moet de dosis worden verlaagd (zie ook rubriek 4.2 en 5.2);
- als de leverfunctie verminderd is. In dit geval moet de leverfunctie regelmatig worden gecontroleerd en als lever- of hematologische toxiciteit optreedt, moet de dosis worden verlaagd (zie ook rubriek 4.2 en 5.2).

Met name patiënten met een leverfunctiestoornis moeten extra worden gecontroleerd wanneer ze azathioprine gebruiken, aangezien levensbedreigende leverschade is gemeld (zie rubriek 4.8). Dit is met name belangrijk bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie; azathioprine mag dan alleen worden gebruikt na een zorgvuldige baten-risicoanalyse.

Azathioprine is hepatotoxisch. Daarom dienen tijdens de behandeling standaard leverfunctietests te worden uitgevoerd. Bij patiënten met een reeds bestaande leverziekte of bij patiënten die een andere potentieel hepatotoxische behandeling krijgen, kan het raadzaam zijn vaker controles uit te voeren. Er zijn gevallen van niet-cirrotische portale hypertensie/porto-sinusoïdale vasculaire ziekte gemeld. Vroege klinische tekenen zijn onder meer leverenzymafwijkingen, lichte geelzucht, trombocytopenie en splenomegalie (zie rubriek 4.8). De patiënt dient te worden geïnformeerd over de symptomen van leverschade en te worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met zijn of haar arts indien deze symptomen optreden.

Na 8 weken kan de frequentie waarmee het bloedbeeld wordt gecontroleerd, worden verlaagd en kan de controle maandelijks of ten minste met tussenpozen van niet langer dan 3 maanden (maximaal eenmaal per kwartaal) worden herhaald.

Bij het eerste teken van een abnormale verandering in het bloedbeeld moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet omdat het aantal leukocyten en bloedplaatjes na afloop van de behandeling mogelijk blijft afnemen.

Patiënten die azathioprine gebruiken, moet worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als er tekenen van infectie, onverwachte blauwe plekken, bloedingen of andere tekenen van myelosuppressie optreden.

De myelosuppressie is reversibel als de toediening van azathioprine onmiddellijk wordt gestaakt.

Thiopurinemethyltransferase (TPMT)

Ongeveer 10% van de patiënten vertoont een verminderde activiteit van het enzym thiopurinemethyltransferase (TPMT) als gevolg van genetisch polymorfisme. Vooral bij homozygote personen is de afbraak van azathioprine verstoord, waardoor er een hoger risico op myelotoxische effecten bestaat.

Dit effect kan worden versterkt door gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die het enzym TPMT remmen, zoals olsalazine, mesalazine en sulfasalazine (zie rubriek 4.5). Ook is een mogelijk verband tussen verminderde TPMT-activiteit en secundaire leukemie en myelodysplasie gemeld bij individuele patiënten die 6-mercaptopurine (de actieve metaboliet van azathioprine) toegediend kregen in combinatie met andere cytotoxica (zie rubriek 4.8).

Het wordt aanbevolen voorafgaand aan de behandeling te testen op TPMT-deficiëntie, vooral bij azathioprine-therapie in hoge doses en bij een snelle verslechtering van het bloedbeeld.

Patiënten met de NUDT15-variant

Patiënten met een erfelijk gemuteerd NUDT15-gen lopen bij conventionele doses thiopurine een verhoogd risico op ernstige azathioprine-toxiciteit, zoals vroege leukopenie en alopecie. De dosis moet bij deze patiënten doorgaans worden verlaagd, met name wanneer ze homozygote dragers van de NUDT15-variant zijn (zie rubriek 4.2). De frequentie van NUDT15 c.415C>T vertoont een etnische variabiliteit van ongeveer 10% bij Oost-Aziaten, 4% bij Latijns-Amerikanen, 0,2% bij Europeanen en 0% bij Afrikanen. In alle gevallen is nauwgezette controle van het bloedbeeld noodzakelijk.

Syndroom van Lesch-Nyhan

Beperkte gegevens wijzen erop dat azathioprine niet werkzaam is bij patiënten met erfelijke hypoxanthineguaninesfosforibosyltransferasedeficiëntie (syndroom van Lesch-Nyhan). Azathioprine mag daarom niet worden gebruikt bij deze patiënten.

Varicellazostervirusinfectie

Infectie met varicellazostervirus (VZV; waterpokken en herpes zoster) kan ernstig worden tijdens de toediening van immunosuppressiva (zie rubriek 4.8).

Voordat met de toediening van immunosuppressiva wordt begonnen, dient de voorschrijver te controleren of de patiënt een voorgeschiedenis van VZV heeft. Serologische tests kunnen nuttig zijn bij het bepalen van eerdere blootstelling.

Patiënten zonder voorgeschiedenis van blootstelling moeten contact met personen met waterpokken of herpes zoster vermijden. Indien de patiënt aan VZV wordt blootgesteld, is extra voorzichtigheid geboden om te voorkomen dat patiënten waterpokken of herpes zoster ontwikkelen, en kan passieve immunisatie met varicellazosterimmunoglobuline (VZIg) worden overwogen.

Indien de patiënt met VZV geïnfecteerd is, moeten passende maatregelen worden genomen, zoals antivirale therapie, stopzetting van de behandeling met azathioprine en ondersteunende zorg.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

PML, een door het JC-virus veroorzaakte opportunistische infectie, is gemeld bij patiënten die azathioprine in combinatie met andere immunosuppressieve middelen toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Bij de eerste klachten of symptomen die wijzen op PML moet een immunosuppressieve therapie worden gestaakt en moet een passende beoordeling worden uitgevoerd om een diagnose te stellen.

Mutageniciteit

Zowel bij mannelijke als vrouwelijke patiënten die met azathioprine werden behandeld, zijn chromosomale afwijkingen aangetoond. Het is moeilijk om de rol van azathioprine bij de ontwikkeling van deze afwijkingen te beoordelen.

Er zijn chromosomale afwijkingen, die na verloop van tijd verdwijnen, aangetoond in lymfocyten van nakomelingen van patiënten die met azathioprine werden behandeld. Behalve in uiterst zeldzame gevallen is er geen duidelijk fysiek bewijs van afwijkingen waargenomen bij nakomelingen van patiënten die met azathioprine werden behandeld.

Azathioprine en langgolvig ultraviolet licht (uv-licht) bleek een synergetisch clastogeen effect te hebben bij patiënten die voor verschillende aandoeningen met azathioprine werden behandeld.

Carcinogeniteit

Patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen, waaronder azathioprine, lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, met name huidkanker (melanomen en niet-melanomen), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en *in situ*-baarmoederhalskanker (zie rubriek 4.8). Het verhoogde risico lijkt verband te houden met de mate en duur van de immunosuppressie. Er is gemeld dat het staken van de immunosuppressie kan leiden tot partiële regressie van de lymfoproliferatieve aandoening.

Een behandelregime met meerdere immunosuppressiva (waaronder thiopurinen) moet daarom met voorzichtigheid worden toegepast, aangezien het zou kunnen leiden tot lymfoproliferatieve aandoeningen, waarvan sommige met gemelde overlijdensgevallen. Een combinatie van meerdere gelijktijdig toegediende immunosuppressiva verhoogt het risico op met Epstein-Barr-virus (EBV) geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen.

Er zijn meldingen gedaan van hepatosplenisch T-cellymfoom bij IBD-patiënten die azathioprine gelijktijdig met anti-TNF-geneesmiddelen gebruiken.

Patiënten die meerdere immunosuppressiva toegediend krijgen, lopen mogelijk een risico op overmatige immunosuppressie. Bij een dergelijke behandeling dient daarom het laagste werkzame dosisniveau te worden gehandhaafd.

Net als bij patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van huidkanker dient blootstelling aan zonlicht en uv-licht beperkt te worden en moeten patiënten beschermende kleding dragen en een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor gebruiken om het risico op huidkanker en fotosensibiliteit tot een minimum te beperken (zie ook rubriek 4.8).

Macrofaagactivatiesyndroom

Macrofaagactivatiesyndroom (MAS) is een bekende, levensbedreigende aandoening die zich kan ontwikkelen bij patiënten met auto-immuunaandoeningen, in het bijzonder met inflammatoire darmziekte (IBD), en bij het gebruik van azathioprine is mogelijk sprake van een verhoogde gevoeligheid voor het ontwikkelen van de aandoening. Als MAS optreedt, of wordt vermoed, moeten de beoordeling en behandeling zo vroeg mogelijk worden gestart en moet de behandeling met azathioprine worden stopgezet. Artsen dienen te letten op symptomen van infectie met bijvoorbeeld EBV en cytomegalovirus (CMV), aangezien dit bekende initiatoren voor MAS zijn.

Teratogeniciteit/anticonceptiemiddelen

In preklinische onderzoeken was azathioprine mutageen en teratogeen (zie rubriek 5.3). Aangezien er tegenstrijdige bevindingen zijn met betrekking tot het teratogene potentieel van azathioprine bij mensen, moeten zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd tijdens de behandeling met azathioprine en tot ten minste 6 maanden na afloop van de behandeling met azathioprine anticonceptiemiddelen gebruiken. Dit geldt ook voor patiënten met verminderde vruchtbaarheid als gevolg van chronische uremie, aangezien de vruchtbaarheid na transplantatie doorgaans tot normale waarden terugkeert. Er is gemeld dat azathioprine de werkzaamheid van intra-uteriene anticonceptiemiddelen (spiraaltje of T-vormig ‘koperspiraaltje’) vermindert. Daarom wordt aanbevolen andere of aanvullende anticonceptiemiddelen te gebruiken (zie ook rubriek 4.6).

Neuromusculaire blokkers

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer azathioprine gelijktijdig met neuromusculaire blokkers zoals atracurium, rocuronium, cisatracurium of suxamethonium (ook bekend als succinylcholine) wordt toegediend (zie rubriek 4.5). Anesthesisten dienen voorafgaand aan de operatie te controleren of hun patiënten azathioprine toegediend krijgen.

Vaccinatie

Vaccinatie met levende vaccins kan infecties veroorzaken bij immuungecompromitteerde patiënten. Daarom wordt aanbevolen tot ten minste 3 maanden na afloop van de behandeling met azathioprine geen levend vaccin aan patiënten toe te dienen (zie rubriek 4.5).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

De toediening van purine-analogen (azathioprine en mercaptopurine) kan mogelijk de niacineroute verstoren. Dit kan leiden tot nicotinezuurdeficiëntie/pellagra. Hiervan zijn enkele gevallen gemeld bij het gebruik van azathioprine, met name bij patiënten met chronische inflammatoire darmziekte. De diagnose pellagra moet worden overwogen bij patiënten met gelokaliseerde gepigmenteerde uitslag, gastro-enteritis en uitgebreide neurologische defecten, waaronder cognitieve achteruitgang. Er moet passende medische zorg met niacine-/nicotinamidesuppletie worden geïnitieerd, en er moet worden overwogen de dosis azathioprine te verlagen of de behandeling met azathioprine te staken.

Ribavirine

Gelijktijdig gebruik van ribavirine en azathioprine wordt niet aanbevolen. Ribavirine kan de werkzaamheid van azathioprine verminderen en de toxiciteitsniveaus van azathioprine verhogen (zie rubriek 4.5).

Myelosuppressiva

Bij gelijktijdig gebruik van azathioprine en myelosuppressiva moet de dosis worden verlaagd.

Posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES)

Er zijn gevallen van posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES) gemeld bij patiënten die azathioprine gebruiken. Als bij patiënten die azathioprine gebruiken sprake is van symptomen die duiden op PRES, zoals hoofdpijn, een veranderde mentale toestand, epileptische aanvallen, hypertensie en visusstoornissen, moet er een diagnostisch beeldvormend onderzoek plaatsvinden. Indien de diagnose PRES wordt gesteld, wordt geadviseerd de bloeddruk en epileptische aanvallen voldoende te controleren en onmiddellijk te stoppen met azathioprine. In de meeste gemelde gevallen verdween PRES na stopzetting van azathioprine en een gepaste behandeling.

Hulpstoffen

Natriumbenzoaat

Dit middel bevat 1,5 mg natriumbenzoaat in elke ml, overeenkomend met 300 mg/200 ml.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccins

De immunosuppressieve werking van azathioprine kan leiden tot een atypische en mogelijk schadelijke respons op levende vaccins. Daarom wordt aanbevolen tot ten minste 3 maanden na afloop van de behandeling met azathioprine geen levende vaccins aan patiënten toe te dienen (zie rubriek 4.4).

Immunosuppressieve patiënten mogen niet worden gevaccineerd met levende vaccins, aangezien zij een risico lopen op infectie door het levende vaccin (zie rubriek 4.4).

Een verminderde immuunrespons op geïnactiveerde of toxoïdvaccins is waarschijnlijk. Dit werd bij het hepatitis B-vaccin waargenomen bij patiënten die werden behandeld met een combinatie van azathioprine en corticosteroïden. Daarom dient het succes van de vaccinatie altijd door middel van een titerbepaling te worden gecontroleerd.

Uit een klein klinisch onderzoek kwam naar voren dat standaard therapeutische doses azathioprine de immuunrespons op een polyvalent pneumokokkenvaccin (beoordeeld op basis van de gemiddelde concentratie specifieke anti-capsulaire antilichamen) niet aantast.

Effecten van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op azathioprine

Ribavirine

Ribavirine remt het enzym inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH), waardoor de productie van actieve 6-thioguaninenucleotiden afneemt. Ernstige myelosuppressie is gemeld na gelijktijdige toediening van azathioprine en ribavirine; gelijktijdige toediening wordt derhalve niet aangeraden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Cytostatische/myelosuppressieve middelen

Waar mogelijk moet gelijktijdige toediening van cytostatische geneesmiddelen of geneesmiddelen die een myelosuppressief effect kunnen hebben, zoals penicillamine, worden vermeden (zie rubriek 4.4). Er zijn tegenstrijdige klinische rapporten over interacties tussen azathioprine en trimethoprim/sulfamethoxazol die leiden tot ernstige hematologische afwijkingen.

Er zijn meldingen gedaan die erop wijzen dat hematologische afwijkingen kunnen ontstaan door gelijktijdige toediening van azathioprine en ACE-remmers.

Er is op gewezen dat cimetidine en indometacine myelosuppressieve effecten kunnen hebben, die versterkt kunnen worden door gelijktijdige toediening van azathioprine.

Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol en andere xanthineoxidaseremmers

De xanthineoxidase-activiteit wordt geremd door allopurinol, oxipurinol en thiopurinol, waardoor minder biologisch actief 6-thio-inosinezuur in biologisch inactief 6-thio-urinezuur wordt omgezet. Wanneer allopurinol, oxipurinol en/of thiopurinol gelijktijdig met 6-mercaptopurine of azathioprine worden toegediend, moet de dosis 6-mercaptopurine en azathioprine worden verlaagd tot een kwart van de oorspronkelijke dosis (zie rubriek 4.2). Er zijn fatale gevallen gemeld bij patiënten die gelijktijdig met azathioprine en allopurinol werden behandeld.

Op basis van niet-klinische gegevens kunnen andere xanthineoxidaseremmers, zoals febuxostat, de activiteit van azathioprine verlengen en mogelijk leiden tot versterkte beenmergsuppressie.

Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen omdat er onvoldoende gegevens zijn om een adequate dosisverlaging van azathioprine te kunnen bepalen.

Aminosalicylaatderivaten

Er is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat aminosalicylaatderivaten (zoals olsalazine, mesalazine en sulfasalazine) het TPMT-enzym remmen. Wanneer azathioprine gelijktijdig met aminosalicylaatderivaten wordt toegediend, moeten daarom lagere doses azathioprine worden overwogen (zie ook rubriek 4.4).

Methotrexaat

20 mg/m² oraal methotrexaat verhoogde de AUC van 6-mercaptopurine met ongeveer 31% en 2 of 5 g/m² intraveneus methotrexaat verhoogde de AUC van 6-mercaptopurine met respectievelijk 69% en 93%. Wanneer azathioprine gelijktijdig met hoge doses methotrexaat wordt toegediend, moet de dosis derhalve worden aangepast om een geschikte concentratie witte bloedcellen te handhaven.

Infliximab

Er is een interactie waargenomen tussen azathioprine en infliximab. Bij patiënten die doorlopend azathioprine kregen, traden in de eerste weken na infusie van infliximab voorbijgaande stijgingen op van de thioguanine-nucleotidenspiegel (een actieve metabooliet van azathioprine) en een daling van de gemiddelde leukocytentelling. Na 3 maanden waren deze teruggekeerd naar de eerdere waarden.

Effecten van azathioprine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Anticoagulantia

Na gelijktijdig gebruik van azathioprine werd een vermindering van het anticoagulatie-effect van warfarine beschreven.

Neuromusculaire blokkers

Er is klinisch bewijs dat azathioprine het effect van niet-depolariserende spierverslappers tegengaat. Experimentele gegevens bevestigen dat azathioprine de door niet-depolariserende middelen geproduceerde neuromusculaire blokkade omkeert en laten zien dat azathioprine de door depolariserende middelen geproduceerde neuromusculaire blokkade versterkt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In dierexperimenten deden zich misvormingen voor als gevolg van azathioprine. In dieronderzoek was azathioprine teratogeen en embryotoxisch (zie rubriek 5.3). Er zijn tegenstrijdige bevindingen met betrekking tot het teratogene potentieel van azathioprine bij mensen. Azathioprine mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt na een zorgvuldige baten-risicoanalyse.

Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd dienen anticonceptiemiddelen te gebruiken tijdens het gebruik van azathioprine. Mannen mogen tijdens de behandeling en tot ten minste 6 maanden daarna geen kinderen verwekken. Dit geldt ook voor patiënten met verminderde vruchtbaarheid als gevolg van chronische uremie, aangezien de vruchtbaarheid na transplantatie doorgaans tot normale waarden terugkeert.

Meldingen wijzen erop dat intra-uteriene middelen (IUD) (spiraaltje of T-vormig ‘koperspiraaltje’) kunnen falen bij behandeling met azathioprine. Daarom dienen andere of aanvullende anticonceptiemethoden te worden aanbevolen.

Het is bekend dat aanzienlijke hoeveelheden azathioprine en de metabolieten ervan de placenta en de vruchtzak passeren en zo worden overgedragen van de moeder op de foetus.

Bij een aantal pasgeborenen van wie de moeder tijdens de zwangerschap azathioprine toegediend kreeg, zijn veranderingen in het bloedbeeld (leukopenie en/of trombocytopenie) gemeld. Extra zorgvuldigheid bij hematologische controle van de moeder tijdens de zwangerschap wordt geadviseerd.

Bij pasgeborenen werd tijdelijke vermindering van de immuunrespons vastgesteld door intra-uteriene blootstelling aan een combinatie van azathioprine en prednison. Er zijn meldingen gedaan van intra-uteriene groeivertraging, vroeggeboorte en een laag geboortegewicht in verband met azathioprine, vooral in combinatie met corticosteroiden. Bovendien zijn er gegevens beschikbaar over spontane abortussen, zowel na blootstelling van de moeder als de vader.

Er zijn chromosomale afwijkingen, die na verloop van tijd verdwijnen, aangetoond in lymfocyten van nakomelingen van patiënten die met azathioprine waren behandeld. Behalve in uiterst zeldzame gevallen is er geen duidelijk fysiek bewijs van afwijkingen waargenomen bij nakomelingen van patiënten die met azathioprine waren behandeld.

Er zijn incidentele gevallen van zwangerschapscholestase gemeld die in verband werden gebracht met behandeling met azathioprine. Door vroegtijdige diagnose en staking van de behandeling met azathioprine kunnen de effecten op de foetus mogelijk tot een minimum worden beperkt. Het voordeel voor de moeder en de effecten op de foetus dienen echter zorgvuldig te worden beoordeeld indien er zwangerschapscholestase wordt vastgesteld.

Borstvoeding

6-mercaptapurine, de actieve metaboliet van azathioprine, is aangetroffen in het colostrum en de moedermelk van vrouwen die met azathioprine werden behandeld. Borstvoeding en gelijktijdig gebruik van azathioprine zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Als de behandeling met azathioprine onvermijdelijk is, moet de borstvoeding worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen preklinische of klinische gegevens beschikbaar over de mogelijke invloed van azathioprine op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Jayempi heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De belangrijkste bijwerkingen zijn beenmergdepressie, die meestal tot uiting komt als leukopenie en trombocytopenie, virale, schimmel- en bacteriële infecties, levensbedreigende leverschade, overgevoeligheid, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Virale, schimmel- en bacteriële infecties (bij transplantatiepatiënten die worden behandeld met azathioprine in combinatie met andere immunosuppressiva)
	Soms	Virale, schimmel- en bacteriële infecties (bij andere patiënten)
	Zeer zelden	Gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) veroorzaakt door het JC-virus zijn gemeld na gebruik van azathioprine in combinatie met andere immunosuppressiva (zie rubriek 4.4).
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Zelden	Neoplasmata, waaronder lymfoproliferatieve aandoeningen, huidkanker (maligne melanomen en niet-melanomen), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen), baarmoederkanker, cervixcarcinoom, acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom (zie ook rubriek 4.4)
	Zeer zelden	Hepatosplenisch T-cellymfoom (bij IBD-patiënten die gelijktijdig andere anti-TNF-geneesmiddelen gebruiken)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Leukopenie, beenmergdepressie
	Vaak	Trombocytopenie
	Soms	Anemie
	Zelden	Agranulocytose, pancytopenie, aplastische anemie, megaloblastaire anemie en erytroïde hypoplasie
	Zeer zelden	Hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
	Zeer zelden	Syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES), tremor
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Pellagra (zie rubriek 4.4)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Pneumonitis (reversibel)
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid, braken
	Soms	Pancreatitis
	Zeer zelden	Colitis, diverticulitis en darmperforatie bij transplantatiepatiënten, (ernstige) diarree bij patiënten met inflammatoire darmziekte
	Niet bekend	Sialoadenitis
Lever- en galaandoeningen	Soms	Cholestase
	Zelden	Leverschade
	Niet bekend	Niet-cirrotische portale hypertensie, porto-sinusoïdale vasculaire ziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Haaruitval
	Niet bekend	Acute febriele neutrofiele dermatose (syndroom van Sweet), fotosensitiviteitsreactie
Onderzoeken	Soms	Afwijkende leverfunctietestwaarden

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen

Patiënten die azathioprine alleen of in combinatie met andere immunosuppressiva, met name corticosteroiden, toegediend kregen, bleken een verhoogde gevoeligheid te hebben voor virale, schimmel- en bacteriële infecties, waaronder ernstige of atypische infecties met varicella, herpes zoster en andere infectieuze pathogenen (zie rubriek 4.4).

Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Het risico op het ontstaan van non-hodgkinlymfoom en andere maligniteiten, met name huidkanker (melanomen en niet-melanomen), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en *in situ*-baarmoederhalskanker, is verhoogd bij patiënten die immunosuppressiva toegediend krijgen, vooral bij transplantatiepatiënten die een agressieve behandeling ondergaan; bij een dergelijke behandeling dient het laagste werkzame niveau te worden gehandhaafd (zie rubriek 4.4). Het verhoogde risico op het ontwikkelen van non-hodgkinlymfoom bij immunosuppressieve patiënten met reumatoïde artritis ten opzichte van de algemene populatie lijkt ten minste gedeeltelijk verband te houden met de ziekte zelf.

Er zijn zeldzame meldingen gedaan van acute myeloïde leukemie en myelodysplasie (sommige in verband met chromosomale afwijkingen).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

De meest voorkomende bijwerking van azathioprine is een dosisgerelateerde, doorgaans reversibele, depressie van de beenmergfunctie, die meestal tot uiting komt als leukopenie, maar soms ook als trombocytopenie en anemie, en zelden als agranulocytose, pancytopenie en aplastische anemie. Deze bijwerkingen komen vooral voor bij patiënten met een aanleg voor myelosuppressie, zoals patiënten met TPMT-deficiëntie en een nier- of leverfunctiestoornis, en bij patiënten bij wie de dosis azathioprine niet wordt verlaagd wanneer ze gelijktijdig een behandeling met allopurinol krijgen (zie rubriek 4.2 en 4.5).

In verband met het gebruik van azathioprine is melding gemaakt van reversibele, dosisgerelateerde macrocytose en een stijging van het hemoglobinegehalte in rode bloedcellen. Er werden ook megaloblastaire beenmergveranderingen waargenomen, maar ernstige megaloblastaire anemie en erythroïde hypoplasie komen zelden voor.

Immuunsysteemaandoeningen

Na toediening van azathioprine zijn incidenteel verschillende klinische syndromen, die idiosyncratische manifestaties van overgevoeligheid lijken te zijn, beschreven. Klinische kenmerken zijn onder meer algehele malaise, duizeligheid, misselijkheid, braken, diarree, koorts, rillingen, exantheem, erythema nodosum, vasculitis, myalgie, artralgie, hypotensie, cardiale disfunctie, nierfunctiestoornis, leverfunctiestoornis en cholestase. In veel gevallen heeft rechallengen een verband met azathioprine bevestigd.

Overgevoeligheidsreacties en andere duidelijke onderliggende pathologie hebben mogelijk bijgedragen aan de zeer zeldzame gevallen van overlijden die werden gemeld.

Het onmiddellijk stopzetten van azathioprine en het instellen van circulatieondersteuning waar nodig leidden in de meeste gevallen tot herstel. Na een overgevoeligheidsreactie op azathioprine moet op individuele basis zorgvuldig worden overwogen of de toediening van azathioprine moet worden voortgezet.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Maagdarmsstelselaandoeningen treden voornamelijk op in de vorm van misselijkheid na inname van orale azathioprine.

Een klein aantal patiënten heeft last van misselijkheid wanneer zij voor het eerst azathioprine toegediend krijgen. Om misselijkheid te verminderen moet de dosis na een maaltijd worden ingenomen.

Pancreatitis is gemeld bij patiënten die azathioprine toegediend kregen, met name bij niertransplantatiepatiënten en bij patiënten bij wie inflammatoire darmziekte is vastgesteld. Het is moeilijk pancreatitis toe te schrijven aan de toediening van één bepaald geneesmiddel, hoewel rechallengen in sommige gevallen een verband met azathioprine heeft bevestigd.

Bij transplantatiepatiënten die een immunosuppressieve therapie kregen, zijn ernstige complicaties gemeld, waaronder colitis, diverticulitis en darmperforatie. Een causaal verband is echter niet duidelijk vastgesteld en hoge doses corticosteroïden kunnen een rol spelen.

Ernstige diarree die terugkeerde na herhaalde blootstelling is gemeld bij patiënten met inflammatoire darmziekte die met azathioprine werden behandeld. Als er sprake is van een exacerbatie van symptomen bij deze patiënten, moet rekening worden gehouden met een mogelijk causaal verband.

Lever- en gelaatsaandoeningen

Dosisafhankelijke cholestase en verslechtering van de leverfunctie zijn incidenteel gemeld in verband met de behandeling met azathioprine en zijn gewoonlijk reversibel bij stopzetting van de behandeling. Deze bijwerkingen kunnen in verband worden gebracht met kenmerken van een overgevoeligheidsreactie.

Er is zeldzame, maar levensbedreigende leverschade in verband met chronische toediening van azathioprine beschreven. Histologische bevindingen zijn onder meer sinusoidale dilatatie, peliosis hepatis, veno-occlusieve ziekte en nodulaire regeneratieve hyperplasie. In sommige gevallen heeft stopzetting van de toediening van azathioprine geleid tot een tijdelijke of permanente verbetering van de histologie van de lever en de symptomen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Alopecia is beschreven bij zowel monotherapie als combinatietherapie met azathioprine. In veel gevallen verdween de aandoening spontaan ondanks voortgezette behandeling. Het verband tussen alopecia en de behandeling met azathioprine is nog onduidelijk.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Het meest voorkomende effect van overdosering met azathioprine is myelosuppressie met stoornissen in het bloedbeeld, die na 9 tot 14 dagen maximaal kunnen zijn. De belangrijkste symptomen van myelosuppressie zijn mond- en keelulceratie, blauwe plekken, koorts met onbekende etiologie en onverklaarbare infectie.

Verder kunnen spontane bloedingen en extreme vermoeidheid optreden. De kans op deze symptomen is groter na langdurige lichte overdosering dan na één acute overdosis.

Er is een geval gemeld van een patiënt die één enkele dosis van 7,5 g azathioprine innam. De acute symptomen daarbij waren misselijkheid, braken en diarree, gevolgd door matige leukopenie en een licht verminderde leverfunctie. De patiënt herstelde zonder nasleep.

Behandeling

Aangezien er geen specifiek antidotum is, moet het bloedbeeld nauwlettend worden gecontroleerd, moet zo nodig een passende symptomatische behandeling worden ingesteld en moeten passende bloedtransfusies worden toegediend.

In het geval van overdosering zullen actieve maatregelen (zoals het gebruik van geactiveerde kool) waarschijnlijk alleen effectief zijn als deze binnen 60 minuten na inname worden toegepast.

Azathioprine is gedeeltelijk dialyseerbaar. Niettemin is het voordeel van dialyse bij patiënten die een overdosis hebben gebruikt, niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, overige immunosuppressiva,
ATC-code: L04AX01

Werkingsmechanisme

Azathioprine is een inactieve prodrug van 6-mercaptopurine (6-MP) die werkt als purine-antagonist maar die voor immunosuppressie cellulaire opname en intracellulair anabolisme tot thioguaninenucleotiden (TGN's) nodig heeft. TGN's en andere metabolieten (bijvoorbeeld 6-methylmercaptopurineribonucleotiden) remmen de *de novo* purinesynthese en purinenucleotide-interconversie. De TGN's worden ook in nucleïnezuren opgenomen en dit draagt bij aan de immunosuppressieve effecten van het geneesmiddel.

Andere potentiële mechanismen van azathioprine zijn:

- de remming van veel routes in de biosynthese van nucleïnezuur, waardoor de proliferatie en activiteit van cellen die een rol spelen bij de immuunrespons (B- en T-lymfocyten) worden voorkomen.

Door deze mechanismen is het therapeutische effect van azathioprine mogelijk pas duidelijk na enkele weken of maanden behandeling (zie rubriek 4.2).

In tegenstelling tot 6-MP is de activiteit van de azathioprine-metaboliet 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazol niet duidelijk vastgesteld. Ten opzichte van 6-MP lijkt het echter de activiteit van azathioprine in verschillende systemen te modifieren.

In een gecontroleerd onderzoek bij patiënten met myasthenia gravis bleek azathioprine (2,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag) in combinatie met prednisolon wat betreft behandelingsfalen significant beter te zijn dan prednisolon en placebo. Bovendien werd na 15 maanden een glucocorticosteroidsparend effect waargenomen. Na 36 maanden had 63% in de azathioprinegroep geen glucocorticosteroiden meer nodig, ten opzichte van slechts 20% in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Azathioprine wordt onvolledig en variabel geabsorbeerd. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van 6-MP na toediening van azathioprine 50 mg is 47% (bereik: 27-80%). De mate van absorptie van azathioprine is in het hele maag-darmkanaal, waaronder de maag, het jejunum en het caecum, vergelijkbaar. De mate van absorptie van 6-MP na toediening van azathioprine varieert echter afhankelijk van de plaats waar de absorptie plaatsvindt, waarbij het hoogste niveau in het jejunum optreedt, gevolgd door de maag en het caecum.

In een vergelijkend onderzoek naar de biologische beschikbaarheid bij gezonde volwassen vrijwilligers (n=29) bleek 50 mg azathioprine orale suspensie wat betreft de AUC biologisch gelijkwaardig te zijn aan de referentietablet van 50 mg, maar niet wat betreft de C_{max} . De gemiddelde (90% BI) C_{max} voor de orale suspensie was 12% (93 - 135%) hoger dan die voor de tablet, hoewel het bereik van de C_{max} -waarnemingen voor de orale suspensie en de tablet min of meer hetzelfde was; respectievelijk 5,7 – 40,0 en 4,4 – 39,5 ng/ml.

Hoewel interacties met voedsel niet werden onderzocht, zijn er farmacokinetische onderzoeken met 6-mercaptopurine uitgevoerd die relevant zijn voor azathioprine. De gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid van 6-mercaptopurine was ongeveer 26% lager na toediening met voedsel en melk dan na toediening in nuchtere toestand.

6-mercaptopurine is door de aanwezigheid van xanthine-oxidase niet stabiel in melk (30% afbraak binnen 30 minuten) (zie “Biotransformatie”). Azathioprine moet ten minste 1 uur vóór of 2 uur na een maaltijd of melk worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

Er is geen correlatie tussen de plasmaconcentraties van azathioprine en 6-mercaptopurine en de therapeutische werkzaamheid of toxiciteit van azathioprine.

Distributie

Azathioprine wordt snel in het lichaam verspreid. Het steady-state distributievolume (V_{dss}) van azathioprine is onbekend. Het gemiddelde ($\pm$ SD) schijnbare V_{dss} van 6-MP is 0,9 ($\pm$ 0,8) l/kg, hoewel deze waarde waarschijnlijk te laag is, aangezien 6-MP in het hele lichaam wordt gemetaboliseerd en niet alleen in de lever.

Ongeveer 30% van de azathioprine is aan plasmaproteïnen gebonden.

Azathioprine en de metabolieten ervan passeren het centrale zenuwstelsel. De concentratie 6-MP in de cerebrospinale vloeistof na intraveneus of oraal gebruik is laag of verwaarloosbaar.

Biotransformatie

Azathioprine wordt *in vivo* snel door glutathion-S-transferase gemetaboliseerd tot de metabolieten 6-MP en 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazol. 6-MP passeert celmembranen snel en wordt in talrijke uit meerdere stappen bestaande metabole processen uitgebreid gemetaboliseerd tot actieve en inactieve metabolieten zonder dat één bepaald enzym daarbij actiever is dan de andere. Vanwege het complexe metabolisme kunnen geen van de gevallen van niet-werkzaamheid en/of myelosuppressie worden verklaard door de remming van één enkel enzym. De enzymen die voornamelijk verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van 6-MP en de metabolieten ervan zijn het polymorfe enzym thiopurinemethyltransferase (TPMT) (zie rubriek 4.4 en 4.5), xanthineoxidase (zie rubriek 4.5 en 5.2), inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH) (zie rubriek 4.5) en hypoxanthineguaninesyltransferase (HPT). Andere enzymen die een rol spelen bij de vorming van actieve en inactieve metabolieten zijn guanosinemonofosfaatsynthetase (GMPS, dat TGN's vormt) en inosinetrifosfaatpyrofosfatase (ITPase). Azathioprine wordt door aldehyde-oxidase ook gemetaboliseerd tot het waarschijnlijk actieve 8-hydroxy-azathioprine. Daarnaast worden in verdere metabole processen diverse inactieve metabolieten gevormd.

Er zijn aanwijzingen dat aan de hand van polymorfismen in de genen die coderen voor de verschillende enzymsystemen die een rol spelen bij het metabolisme van azathioprine, bijwerkingen bij de behandeling met azathioprine kunnen worden voorspeld.

Thiopurinemethyltransferase (TPMT)

De TPMT-activiteit is omgekeerd evenredig met de concentratie thioguaninenucleotiden afgeleid van 6-mercaptopurine in rode bloedcellen, waarbij hogere concentraties thioguaninenucleotiden leiden tot sterkere dalingen van het aantal witte bloedcellen en neutrofielen. Personen met TPMT-deficiëntie ontwikkelen zeer hoge cytotoxische concentraties TGN.

Door het genotype te onderzoeken kan het allelische patroon van een patiënt worden bepaald. Momenteel bestrijken 3 allelen – TPMT*2, TPMT*3A en TPMT*3C – 95% van de personen met een verminderde TPMT-activiteit. Ongeveer 0,3% van de patiënten (1:300) heeft twee niet-functionele allelen (homozygoot-deficiënt) van het TPMT-gen en heeft weinig of geen detecteerbare enzymactiviteit. Ongeveer 10% van de patiënten heeft één niet-functioneel TPMT-allel (heterozygoot), wat leidt tot lage of middelmatige TPMT-activiteit, terwijl 90% van de personen een normale TPMT-activiteit heeft met twee functionele allelen. Voor een groep van ongeveer 2% kan dit ook leiden tot zeer hoge TPMT-activiteit. Door middel van onderzoek naar het fenotype kan de concentratie thiopurinenucleotiden of de TPMT-activiteit in rode bloedcellen worden bepaald en kan ook andere informatie worden verkregen (zie rubriek 4.4).

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd is 3 tot 5 uur. Na orale toediening van 100 mg ³⁵S-azathioprine wordt 50% van de radioactiviteit binnen 24 uur uitgescheiden in de urine en 12% binnen 48 uur in de feces. De belangrijkste component in de urine was de inactieve geoxideerde metaboliet thio-ureum. Minder dan 2% werd uitgescheiden in de urine, in de vorm van azathioprine of 6-MP. Bij gezonde proefpersonen wordt azathioprine snel geëlimineerd met een totale klaring van meer dan 3 l/min. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de renale eliminatie of halfwaardetijd van azathioprine. De renale klaring en de halfwaardetijd van 6-MP zijn respectievelijk 191 ml/min/m² en 0,9 uur.

6-mercaptopurine is aangetroffen in het colostrum en de moedermelk van vrouwen die werden behandeld met azathioprine (6-mercaptopurine wordt in de moedermelk uitgescheiden in concentraties van 3,4 ng/ml tot 18 ng/ml).

Bijzondere populaties

Oudere patiënten

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij ouderen (zie rubriek 4.2).

Kinderen met overgewicht

In een klinisch onderzoek in de Verenigde Staten werden 18 kinderen van 3 tot 14 jaar oud gelijkmatig verdeeld in twee groepen; de cruciale factor was of de verhouding gewicht-lengte hoger of lager was dan het 75e percentiel. Elk kind kreeg een onderhoudsbehandeling met 6-MP, waarbij het lichaamsoppervlak de basis vormde voor de dosisberekening. De gemiddelde AUC (0- ∞) van 6-MP in de groep boven het 75e percentiel was 2,4 keer zo klein als die in de groep onder het 75e percentiel. Daarom hebben kinderen met overgewicht onder bepaalde omstandigheden doses azathioprine in het bovenste deel van het dosisspectrum nodig en moet hun respons op de behandeling nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

In onderzoeken met azathioprine werd geen verschil in farmacokinetiek van 6-MP aangetoond tussen uremische patiënten en patiënten met een niertransplantaat. Aangezien er weinig bekend is over de actieve metabolieten van azathioprine bij een nierstoornis, moet bij patiënten met een verminderde nierfunctie een dosisverlaging worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Azathioprine en/of de metabolieten ervan worden door hemodialyse verwijderd, waarbij ongeveer 45% van de radioactieve metabolieten tijdens een 8 uur durende dialysesessie wordt verwijderd.

Leverfunctiestoornis

Bij leverfunctiestoornis is het metabolisme van azathioprine gewijzigd. Omzetting in de actieve metabolieten is beperkt. De eliminatie van metabolieten is echter verminderd (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Er werd een onderzoek met azathioprine uitgevoerd bij een groep niertransplantatiepatiënten. De patiënten werden verdeeld in drie groepen: patiënten zonder leverziekte, patiënten met een leverfunctiestoornis (maar zonder cirrose) en patiënten met een leverfunctiestoornis en cirrose. Uit het onderzoek bleek dat de concentratie 6-mercaptopurine bij patiënten met een leverfunctiestoornis (maar zonder cirrose) 1,6 keer zo hoog was als bij patiënten zonder leverziekte en bij patiënten met een leverfunctiestoornis en cirrose 6 keer zo hoog was als bij patiënten zonder leverziekte. Daarom moet bij patiënten met een leverfunctiestoornis een dosisverlaging worden overwogen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Voortplantingstoxiciteit

In embryotoxiciteitsonderzoeken bleek bij gebruik van azathioprine bij verschillende diersoorten teratogeniciteit of embryonale sterfte op te treden. Bij konijnen veroorzaakte een dosis van 5-15 mg/kg lichaamsgewicht/dag skeletafwijkingen. Bij muizen en ratten waren doses van 1-2 mg/kg lichaamsgewicht/dag dodelijk voor embryo's.

Mutageniciteit

In een aantal genotoxiciteitstests *in vitro* en *in vivo* was azathioprine mutageen.

Carcinogeniteit

In langlopende carcinogeniciteitsonderzoeken met azathioprine bij muizen en ratten die doses kregen die tot tweemaal zo hoog waren als de therapeutische dosis voor mensen en bij lagere doses toegediend aan immunogecompromitteerde muizen, werd een verhoogde incidentie van lymfosarcomen (muizen) en plaveiselceltumoren en -carcinomen (ratten) waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumbenzoaat (E211)
Sucralose (E955)
Bananensmaak
Citroenzuurmonohydraat
Microkristallijne cellulose en natriumcarboxymethylcellulose
Xanthaangom
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
Na de eerste opening: 12 weken

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
De fles zorgvuldig gesloten houden (zie rubriek 6.6).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van amberkleurig type III-glas met een knoeibestendige en kindveilige sluiting (HDPE met afdeklaag van geëxpandeerd polyethyleen) met 200 ml suspensie voor oraal gebruik.

Elke verpakking bevat één fles, een flesadapter van LDPE, een doseerspuit van 3 ml (schaalverdeling per 0,1 ml) en een doseerspuit van 10 ml (schaalverdeling per 0,25 ml).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Iedereen die Jayempi hanteert, moet vóór en na toediening van een dosis de handen wassen. Om het risico van blootstelling te verkleinen, moeten ouders en verzorgers tijdens het hanteren van Jayempi wegwerphandschoenen dragen.

Contact met de huid of slijmvliezen moet worden vermeden. Als Jayempi in aanraking komt met de huid of slijmvliezen, moeten deze onmiddellijk grondig met water en zeep worden gewassen. Gemorst materiaal moet onmiddellijk worden weggeveegd.

Vrouwen die zwanger zijn, zwanger willen worden of borstvoeding geven, mogen Jayempi niet hanteren.

Ouders/verzorgers en patiënten moet worden geadviseerd Jayempi buiten het zicht en bereik van kinderen te houden, bij voorkeur in een afgesloten kast. Onbedoelde inname kan voor kinderen dodelijk zijn.

De fles moet zorgvuldig gesloten worden gehouden ter bescherming van de integriteit van het geneesmiddel en om het risico van onbedoeld morsen tot een minimum te beperken.
De fles moet worden geschud om ervoor te zorgen dat de orale suspensie goed gemengd wordt.

Verwijdering

Jayempi is cytotoxisch. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1557/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juni 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jayempi 10 mg/ml suspensie voor oraal gebruik
azathioprine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén ml suspensie bevat 10 mg azathioprine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumbenzoaat (E211). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor oraal gebruik

Eén fles

Eén flesadapter

Eén doseerspuit van 3 ml

Eén doseerspuit van 10 ml

200 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Innemen volgens de aanwijzingen van uw arts met gebruikmaking van de meegeleverde doseerspuiten.

Schud de fles vóór gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch: voorzichtig hanteren.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Twaalf weken na eerste opening verwijderen.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

De fles zorgvuldig gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1557/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jayempi

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jayempi 10 mg/ml suspensie voor oraal gebruik
azathioprine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén ml suspensie bevat 10 mg azathioprine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumbenzoaat (E211). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor oraal gebruik
200 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Innemen volgens de aanwijzingen van uw arts met gebruikmaking van de meegeleverde
doseerspuiten.
Schud de fles vóór gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch: voorzichtig hanteren.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Twaalf weken na eerste opening verwijderen.
Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
De fles zorgvuldig gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1557/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Jayempi 10 mg/ml suspensie voor oraal gebruik azathioprine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Jayempi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Jayempi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Jayempi 10 mg/ml suspensie voor oraal gebruik bevat de werkzame stof azathioprine. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen die immunosuppressiva worden genoemd.

Deze geneesmiddelen verminderen de activiteit van uw immuunsysteem (het afweersysteem van het lichaam).

Dit middel wordt gebruikt:

- om te voorkomen dat uw lichaam een getransplanteerd orgaan afstoot. Dit middel wordt doorgaans gebruikt in combinatie met andere immunosuppressiva voor dit doeleinde;
- voor de behandeling van enkele langdurige ziekten waarbij het immuunsysteem zich tegen uw lichaam keert. Dit middel wordt doorgaans gebruikt in combinatie met steroïden of andere ontstekingsremmende geneesmiddelen. Deze ziekten zijn onder meer:
 - ernstige reumatoïde artritis of chronische polyartritis (langdurige chronische ontsteking van meerdere gewrichten) die niet met andere geneesmiddelen onder controle kan worden gehouden;
 - chronische inflammatoire darmziekten (darmziekten zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa);
 - chronische hepatitis (auto-immuunhepatitis), een leverziekte;
 - systemische lupus erythematoses (een ziekte waarbij het immuunsysteem verschillende organen aanvalt);
 - dermatomyositis (verergerende spierontsteking in combinatie met huiduitslag);
 - polyarteriitis nodosa (ontsteking van de bloedvaten);
 - pemphigus vulgaris en bulleus pemfigoïd (ziekten waarbij blaren op de huid ontstaan);
 - de ziekte van Behçet (terugkerende ontsteking, vooral van de ogen en de orale en genitale slijmvliezen);
 - refractaire auto-immune hemolytische anemie (een bloedziekte waarbij de rode bloedcellen worden vernietigd);
 - chronische refractaire idiopathische trombocytopenische purpura (onderhuidse bloedingen veroorzaakt door beschadiging van de bloedplaatjes en daling van het aantal bloedplaatjes);
- voor de behandeling van ‘relapsing’ multiple sclerose;

- voor de behandeling van gegeneraliseerde myasthenia gravis (een ziekte die zenuwen aantast en spierzwakte veroorzaakt). In sommige gevallen wordt dit middel aan het begin van de behandeling toegediend in combinatie met een steroïde.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor azathioprine, een ander geneesmiddel genaamd mercaptopurine of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding.
- U bent onlangs gevaccineerd met een levend vaccin, zoals tuberculose (BCG), waterpokken, BMR of gele koorts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt:

- als u een ernstige infectie heeft;
- als u een ernstige leverziekte heeft;
- als u een ziekte van het beenmerg of de alvleesklier heeft;
- als u een aandoening heeft die wordt aangeduid als het syndroom van Lesch-Nyhan (erfelijke deficiëntie van het enzym hypoxanthineguaninesforibosyltransferase);
- als u een aandoening heeft waarbij uw lichaam te weinig van het enzym thiopurinemethyltransferase (TPMT) of NUDT15 (nudixhydrolase 15) aanmaakt;
- als u geneesmiddelen zoals mesalazine, olsalazine of sulfasalazine gebruikt (voor de behandeling van inflammatoire darmziekte);
- als u geneesmiddelen gebruikt die van invloed zijn op de beenmergfunctie (voor de aanmaak van bloedcellen), zoals penicillamine en cytotoxische geneesmiddelen.

Als u tijdens de behandeling onverklaarbare blauwe plekken of bloedingen krijgt of als u tekenen van infectie heeft, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts.

Infecties

De behandeling met dit middel verhoogt het risico op infecties en de infecties kunnen ernstiger worden (zie ook rubriek 4).

Omdat waterpokken (veroorzaakt door het varicellazostervirus, VZV) ernstig kunnen zijn wanneer u dit middel gebruikt, moet u ieder contact met personen die lijden aan waterpokken (varicella) of gordelroos (herpes zoster) vermijden.

Neem contact op met uw arts als u in contact komt met personen die waterpokken of gordelroos hebben.

Uw arts zal bepalen of u een antivirale behandeling nodig heeft en of u de behandeling met dit middel moet staken.

Bloedonderzoeken

Tijdens de eerste 8 weken van de behandeling moet het bloedbeeld ten minste eenmaal per week worden gecontroleerd. Mogelijk moet uw bloed vaker worden gecontroleerd als u:

- hoge doses van dit middel gebruikt
- ouder bent
- een nier- of leveraandoening heeft

Na 8 weken moet uw bloedbeeld eenmaal per maand of ten minste elke 3 maanden worden gecontroleerd.

TPMT- en NUDT15-genvarianten

Als u erfelijke varianten van het TPMT- en/of het NUDT15-gen (deze genen zijn betrokken bij de afbraak van azathioprine in het lichaam) heeft, loopt u een hoger risico op infecties en haaruitval en kan uw arts u een lagere dosis voorschrijven.

Mogelijk zal uw arts u ook vragen om een test te ondergaan om te controleren hoe goed uw lichaam dit geneesmiddel zal kunnen afbreken. Afhankelijk van de resultaten kan uw arts uw dosis aanpassen.

Vitamine B3-tekort (pellagra)

Overleg onmiddellijk met uw arts als u diarree, plaatselijke uitslag met pigment en problemen met uw geheugen en redenerings- en denkvermogen heeft. Deze verschijnselen kunnen komen door een vitamine B3-tekort (tekort aan nicotinezuur/pellagra).

Leverschade

De behandeling met Jayempi kan van invloed zijn op de lever. Uw arts zal uw leverfunctie daarom regelmatig controleren. Vertel het uw arts als u symptomen van leverschade opmerkt (zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”).

Door het gebruik van dit middel loopt u mogelijk een groter risico op:

- het ontwikkelen van een ernstige aandoening die macrofaagactivatiesyndroom wordt genoemd (overmatige activatie van witte bloedcellen gepaard gaand met ontsteking), die gewoonlijk optreedt bij mensen die bepaalde soorten artritis hebben;
- het ontwikkelen van tumoren, met name als u hoge doses of langdurig immunosuppressieve therapie krijgt;
- het ontwikkelen van vormen van kanker zoals huidkanker veroorzaakt door blootstelling aan de zon. Daarom dient u onnodige blootstelling aan zonlicht en uv-licht te vermijden, beschermende kleding te dragen en een zonnebrandmiddel te gebruiken (minimale zonbeschermingsfactor (SPF) 30);
- lymfoproliferatieve aandoeningen (waarbij het lichaam op ongecontroleerde wijze witte bloedcellen genaamd lymfocyten aanmaakt).
- Bij behandelingen die verschillende immunosuppressiva bevatten (waaronder thiopurinen zoals azathioprine), kan de aandoening leiden tot overlijden;
- virale infecties van het lymfestelsel (met Epstein-Barr-virus geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen), met name als tegelijkertijd meerdere immunosuppressiva worden toegediend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Jayempi nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. De reden hiervoor is dat dit middel de werking van bepaalde geneesmiddelen kan beïnvloeden. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen de werking van dit middel beïnvloeden:

- **ribavirine**, gebruikt voor de behandeling van virale infecties;
- **allopurinol, oxipurinol of thiopurinol** of andere xanthineoxidaseremmers zoals **febuxostat** (voornamelijk gebruikt voor de behandeling van jicht);
- **mesalazine, olsalazine en sulfasalazine** (behandelingen voor chronische inflammatoire darmziekte zoals de ziekte van Crohn);
- **anticoagulantia** (bloedverdunners) zoals **warfarine**;
- **ACE-remmers** (zoals enalapril, lisinopril, perindopril en ramipril, behandelingen voor hoge bloeddruk of hartfalen);
- **trimethoprim met sulfamethoxazol** (antibioticum);
- **cimetidine** (behandeling voor zweren in het spijsverteringskanaal);
- **indometacine** (behandeling van reumatoïde artritis);
- **penicillamine** (vooral gebruikt bij de behandeling van reumatoïde artritis);
- **cytotoxische geneesmiddelen** (voor de behandeling van tumoren, zoals **methotrexaat**);

- **vaccinatie met levende vaccins** tijdens de behandeling met dit middel kan schadelijk zijn en moet worden vermeden;
- **atracurium** of **suxamethoniumchloride**, gebruikt als spierverslappers tijdens een operatie;
- **infiximab** (gebruikt voor de behandeling van ontstekingsaandoeningen zoals reumatoïde artritis, colitis ulcerosa, ziekte van Crohn en psoriasis).

Vertel het uw arts vóór een operatie dat u azathioprine gebruikt, omdat spierverslappers die tijdens anesthesie worden gebruikt, een wisselwerking met azathioprine kunnen hebben.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vrouwen die dit middel gebruiken of de vrouwelijke partners van mannen die dit middel gebruiken mogen tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden daarna niet zwanger worden. Zowel mannen als vrouwen die dit middel gebruiken, moeten tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden daarna effectieve anticonceptie gebruiken. Intra-uteriene middelen (spiraaltjes) zijn niet geschikt voor anticonceptie bij vrouwen die dit middel gebruiken (of bij vrouwen van wie de mannelijke partners dit middel gebruiken).

Wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts.

Als u zwanger bent, mag u dit middel alleen innemen als uw arts zegt dat u dit moet doen. **Als u zwanger bent of vermoedt dat u zwanger bent, moet u onmiddellijk uw arts daarvan op de hoogte stellen.**

Overleg onmiddellijk met uw arts als u tijdens uw zwangerschap last krijgt van erge jeuk zonder uitslag. U kunt ook misselijk zijn en minder eetlust hebben. Deze verschijnselen kunnen worden veroorzaakt door zwangerschapscholestase. Dit is een aandoening aan de lever die tijdens de zwangerschap kan optreden. Deze aandoening kan schadelijk zijn voor uw ongeboren kind.

Bij pasgeboren baby's van moeders die tijdens de zwangerschap azathioprine toegediend kregen, kunnen veranderingen in het bloedbeeld optreden. Regelmatige controle van het bloedbeeld tijdens de zwangerschap wordt aanbevolen.

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met dit middel. De reden hiervoor is dat kleine hoeveelheden van het middel kunnen worden uitgescheiden in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bestuur geen voertuigen en bedien geen machines als u bijwerkingen krijgt of als u last heeft van duizeligheid terwijl u dit geneesmiddel inneemt.

Jayempi bevat natriumbenzoaat (E211)

Dit middel bevat 1,5 mg natriumbenzoaat (E211) in elke ml. Natriumbenzoaat kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren.

Jayempi bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dosering

De dosis van dit middel hangt af van uw gewicht, de te behandelen aandoening, hoe goed de aandoening onder controle wordt gehouden en uw algehele gezondheid. Uw arts zal berekenen welke dosis geschikt voor u is en kan deze tijdens de behandeling aanpassen. Uw arts zal u vertellen hoe lang u het geneesmiddel moet innemen.

Voor het voorkomen van orgaanafstoting na transplantatie is de gebruikelijke aanvangsdosis 5 mg per kg lichaamsgewicht per dag, waarna de dosis na enkele weken of maanden wordt verlaagd naar 1 tot 4 mg per kg lichaamsgewicht per dag.

De dosis voor andere aandoeningen ligt doorgaans tussen 1 en 3 mg per kg lichaamsgewicht per dag.

Nier-/leverziekte

Uw dosis kan worden verlaagd als u een nier- of leverziekte heeft.

Gebruik bij kinderen

De dosis voor kinderen en jongeren tot 18 jaar is gelijk aan die voor volwassenen.

De veiligheid en werkzaamheid van azathioprine bij kinderen zijn nog niet vastgesteld voor de behandeling van chronische gewrichtsontsteking (juvenile idiopathische artritis) en multipele sclerose. Het gebruik van dit middel voor deze aandoeningen bij kinderen wordt daarom niet aanbevolen.

Gebruik bij oudere patiënten

Een lagere dosis kan noodzakelijk zijn.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

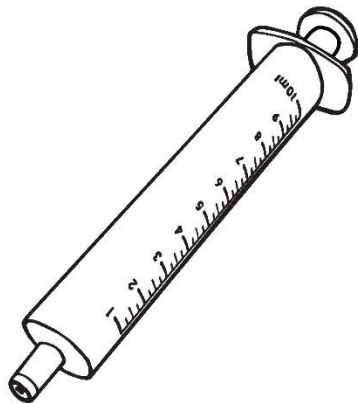
Dit middel moet ten minste 1 uur vóór of 2 uur na een maaltijd of melk worden ingenomen. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Drink na elke dosis wat water. Dit helpt ervoor te zorgen dat de volledige dosis van het geneesmiddel in uw spijsverteringsstelsel terechtkomt.

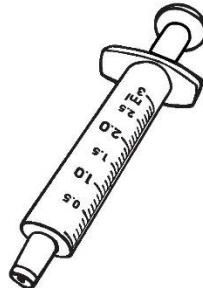
Hantering

De verpakking bevat een fles met geneesmiddel van 200 ml, een dop, een flesadapter en twee doseerspuiten (een spuit van 3 ml en een spuit van 10 ml). Gebruik altijd de meegeleverde spuiten om uw geneesmiddel in te nemen.

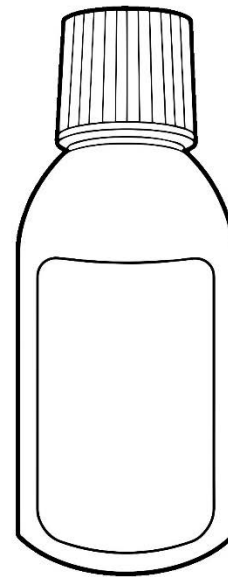
**Inhoud van de
verpakking**



Spuit van 10 ml
(voor doses van meer dan 3 ml)



Spuit van 3 ml
(voor doses van 3 ml of minder)



Fles

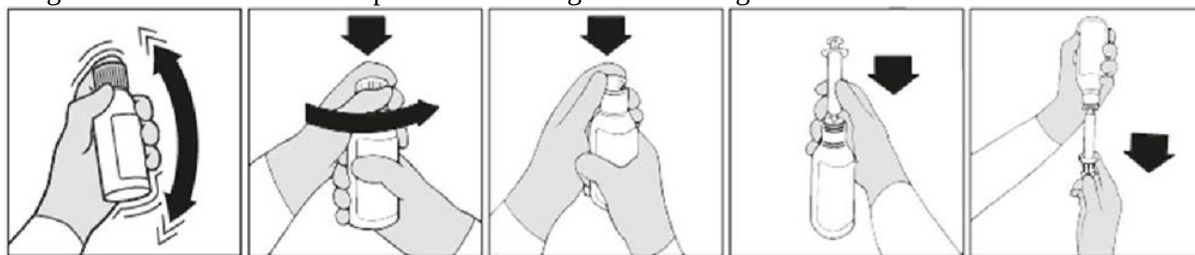
- **De kleine** orale spuit van 3 ml heeft een schaalverdeling per 0,1 ml lopend van 0,5 ml tot 3 ml. Deze spuit wordt gebruikt voor het afmeten van doses tot 30 mg in stappen van 1 mg (0,1 ml).
Bijvoorbeeld:
 - als de voorgeschreven dosis 14 mg is, gebruikt u de spuit van 3 ml om een volume van 1,4 ml op te zuigen;
 - als de voorgeschreven dosis 26 mg is, gebruikt u de spuit van 3 ml om een volume van 2,6 ml op te zuigen.
- **De grote** orale spuit van 10 ml heeft een schaalverdeling per 0,25 ml lopend van 1 ml tot 10 ml. Deze spuit wordt gebruikt voor het afmeten van doses tot 30 mg in stappen van 2,5 mg (0,25 ml).
Bijvoorbeeld:
 - als de voorgeschreven dosis 32 mg is, gebruikt u de spuit van 10 ml om een volume van 3,25 ml op te zuigen;
 - als de voorgeschreven dosis 54 mg is, gebruikt u de spuit van 10 ml om een volume van 5,5 ml op te zuigen;
 - als de voorgeschreven dosis 140 mg is, gebruikt u de spuit van 10 ml om eerst een dosis van 10,0 ml en daarna een dosis van 4,0 ml (in totaal 14 ml) op te zuigen.

Het is belangrijk dat u de juiste doseerspuit gebruikt voor uw geneesmiddel. Uw arts of apotheker zal u vertellen welke spuit u moet gebruiken, afhankelijk van de voorgeschreven dosis.

Was uw handen vóór en na toediening als u het geneesmiddel inneemt of aan een kind of iemand anders toedient. Als u gemorst heeft, moet u dit onmiddellijk wegvegen. Om het risico op contact met het geneesmiddel te verkleinen, moet u wegwerphandschoenen gebruiken tijdens de toediening van dit middel.

Als dit middel in aanraking komt met de huid, ogen of neus, moet u het gebied onmiddellijk grondig wassen met water en zeep.

Volg onderstaande instructies op wanneer u het geneesmiddel gebruikt:



1. Draag wegwerphandschoenen tijdens het gebruik van dit middel.
2. Schud de fles om het geneesmiddel goed te mengen (**afbeelding 1**).
3. Verwijder de dop van de fles (**afbeelding 2**) en duw de flesadapter stevig in de flesopening en laat deze zitten voor verdere doseringen (**afbeelding 3**).
4. Duw de punt van de doseerspuit in de opening in de adapter (**afbeelding 4**). Uw arts of apotheker zal u vertellen welke spuit u moet gebruiken.
5. Houd de fles ondersteboven (**afbeelding 5**).
6. Trek de zuiger van de spuit terug om het geneesmiddel uit de fles in de spuit te zuigen. Trek de zuiger terug tot het punt op de schaal dat overeenkomt met de voorgeschreven dosis (**afbeelding 5**). Twijfelt u over de hoeveelheid van het geneesmiddel die u in de spuit moet zuigen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
7. Draai de fles weer rechtop en verwijder de spuit zorgvuldig uit de adapter, waarbij u de spuit bij de cilinder vasthoudt en niet bij de zuiger.
8. Plaats de punt van de spuit voorzichtig in uw mond en richt de spuit op de binnenzijde van uw wang.
9. Duw de zuiger langzaam en voorzichtig naar binnen om het geneesmiddel voorzichtig tegen de binnenkant van uw wang te spuiten en slik het middel door. Duw de zuiger NIET te krachtig naar binnen en spuit het geneesmiddel NIET achter in uw mond of keel, omdat u zich dan kunt verslikken.
10. Verwijder de spuit uit uw mond.
11. Slik de dosis van de suspensie door en drink daarna wat water, zodat er geen geneesmiddel in uw mond achterblijft.
12. Plaats de dop terug op de fles zonder de adapter te verwijderen. Zorg ervoor dat de dop goed dicht is.
13. Was de spuit met koud of warm kraanwater en spoel de spuit goed af. Houd de spuit onder water en beweeg de zuiger verschillende keren op en neer om ervoor te zorgen dat de binnenkant van de spuit schoon is. Laat de spuit volledig drogen voordat u deze opnieuw gebruikt voor de volgende dosis. Bewaar de spuit samen met het geneesmiddel op een schone plek.

Herhaal het bovenstaande voor elke dosis volgens de instructies van uw arts of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer van dit middel inneemt dan u zou mogen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

Het meest waarschijnlijke effect van een overdosis is beenmergsuppressie (waarbij uw lichaam te weinig bloedcellen aanmaakt) die 9-14 dagen na toediening een maximum bereikt. Beenmergsuppressie leidt tot een verslechtering van het bloedbeeld en leidt in ernstige gevallen tot gevaarlijke infecties en andere ernstige effecten. Enkele verschijnselen van beenmergsuppressie zijn vermoeidheid, zweren in mond en keel, koorts en infectie, en onverklaarbare blauwe plekken en bloedingen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de volgende dosis volgens uw normale schema.

Neem contact op met uw arts als u meer dan één dosis vergeten bent.

Als u stopt met het innemen van dit middel

De behandeling met dit middel moet altijd plaatsvinden onder nauwlettend medisch toezicht. Neem contact op met uw arts als u de behandeling wilt onderbreken of beëindigen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt, stop dan met het innemen van dit middel en neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar het ziekenhuis:

- allergische reactie, de tekenen kunnen zijn algemene vermoeidheid, duizeligheid, misselijkheid, overgeven of diarree, hoge temperatuur (koorts), beven of koude rillingen, roodheid van de huid, knobbeltjes in de huid of huiduitslag, spier- of gewrichtspijn, veranderingen in de kleur van uw urine (nierproblemen), pijn op de borst, kortademigheid of gezwollen benen (hartproblemen), verwardheid, licht gevoel in het hoofd of zwak gevoel (veroorzaakt door lage bloeddruk).
- problemen met uw bloed en beenmerg, die tot uiting kunnen komen als onder andere zwakte, vermoeidheid, bleekheid, snel blauwe plekken krijgen, vreemde bloedingen of infecties (dit zijn zeer vaak voorkomende bijwerkingen, die bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen).
- omkeerbare zwelling van de hersenen met verschijnselen die onder meer ernstige hoofdpijn, veranderingen in het gezichtsvermogen, epileptische aanvallen, verwardheid en een verminderd bewustzijn, met of zonder hoge bloeddruk, kunnen omvatten (posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom of PRES).

Als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar het ziekenhuis:

- koorts of tekenen van infectie, zoals hoofdpijn en pijn in het lichaam, hoesten of ademhalingsproblemen (zoals bij een luchtweginfectie);
- u bent in contact geweest met iemand die waterpokken of gordelroos heeft;
- u merkt een van de volgende tekenen op: zwarte (teerachtige) ontlasting, bloed in de ontlasting, buikpijn of gele verkleuring van de huid en het oogwit;
- u krijgt snel blauwe plekken of merkt een ongebruikelijke bloeding op;
- u voelt zich extreem moe;
- u merkt waar dan ook in uw lichaam knobbels op;
- u merkt veranderingen in uw huid op, zoals blaren of huidafschilfering;
- uw gezondheid verslechtert plotseling.

Andere bijwerkingen zijn:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- lage concentratie witte bloedcellen in uw bloedonderzoek (leukopenie), wat infectie kan veroorzaken;

- infecties bij transplantatiepatiënten die dit middel in combinatie met andere immunosuppressiva gebruiken;

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), waardoor u snel blauwe plekken of bloedingen krijgt;
- misselijkheid, soms in combinatie met overgeven.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- laag aantal rode bloedcellen (anemie), wat kan leiden tot vermoeidheid, hoofdpijn, kortademigheid bij lichaamsbeweging, duizeligheid en bleek zien;
- ontsteking van de alvleesklier, vooral bij transplantatiepatiënten en bij patiënten met inflammatoire darmziekte;
- infecties bij patiënten die geen andere immunosuppressiva in combinatie met hun azathioprine hebben gekregen;
- overgevoeligheidsreacties. In zeer zeldzame gevallen traden overgevoeligheidsreacties met dodelijke afloop op;
- leverproblemen, die kunnen leiden tot lichtgekleurde ontlasting, donkere urine, jeuk en gele verkleuring van uw huid en ogen;
- galstuwung;
- verslechtering van leverfunctiewaarden.

Leverschade en galstuwung zijn dosisafhankelijk en nemen doorgaans af na stopzetting van de behandeling.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- diverse vormen van kanker, waaronder bloed-, lymfe- en huidkanker (kwaadaardige aandoeningen van het bloedstelsel zoals acute myeloïde leukemie en myelodysplasie, die kenmerkend zijn voor immunosuppressie);
- afname van het aantal van bepaalde witte of rode bloedcellen (agranulocytose, aplastische anemie, erytroïde hypoplasie) of van alle bloedcellen (pancytopenie), een verhoogde aanwezigheid van abnormale, ongewoon grote, onvolgroeide rode bloedcellen (megaloblastaire anemie) en van kleine rode bloedcellen in het bloed;
Hoewel veranderingen in het bloedbeeld meestal aan het begin van de behandeling optreden, kunnen ze ook later tijdens de behandeling optreden. Daarom wordt aangeraden het aantal bloedcellen regelmatig te controleren, zelfs voor patiënten die stabiel blijven tijdens langdurige behandeling;
- ernstige leverschade die levensbedreigend kan zijn, vooral bij patiënten die langdurig worden behandeld (zoals leverschade, niet-cirrotische portaalhypertensie, porto-sinusoidale vasculaire ziekte). Vertel het uw arts als u een van de volgende symptomen opmerkt: gele verkleuring van de huid en het oogwit (geelzucht), snel blauwe plekken krijgen, buikklachten, verminderde eetlust, vermoeidheid, misselijkheid of braken;
In sommige gevallen nemen de symptomen af na stopzetting van de behandeling met dit middel;
- haaruitval. In veel gevallen neemt de haaruitval na verloop van tijd af, ook al blijft u azathioprine innemen. Het verband tussen haaruitval en het gebruik van azathioprine is niet duidelijk.

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- bloedarmoede door een verhoogde afbraak van rode bloedcellen (hemolytische anemie);

- ernstige huidreacties met blaarvorming en loslating van de huid, vooral op de armen of benen, in de mond, de ogen en de geslachtsdelen, gepaard gaand met een slechte algehele conditie en koorts (syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse);
Er zijn verschillende reacties van mogelijk allergische oorsprong gemeld. Teken van zulke overgevoeligheidsreacties zijn: gevoel van onwel zijn, duizeligheid, sufheid, misselijkheid, overgeven, diarree, koorts, koude rillingen, huiduitslag, vaatontsteking, spier- en gewrichtspijn, daling van de bloeddruk, nier- en leverproblemen en verstopping van het galkanaal (biliaire obstructie). In zeer zeldzame gevallen zijn overgevoeligheidsreacties gemeld met een dodelijke afloop;
- longontsteking neemt af na stopzetting van de behandeling met dit middel;
- ernstige ontstekingsziekten van de dikke darm (colitis, diverticulitis) en darmperforatie bij transplantatiepatiënten;
- ernstige diarree bij patiënten met inflammatoire darmziekte;
- maag-darmstoornissen die leiden tot diarree, buikpijn, verstopping (obstipatie), misselijkheid en overgeven;
- een bepaald type lymfoom (hepatosplenisch T-cellymfoom);
- een ziekte van de witte stof in de hersenen (PML), veroorzaakt door het JC-virus.

Als u last heeft van misselijkheid en af en toe moet overgeven, kan uw arts u vragen dit middel na een maaltijd in te nemen om deze verschijnselen te verminderen. Vertel het uw arts als u last heeft van ernstige diarree, misselijkheid en overgeven.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Vitamine B3-tekort (pellagra) waarbij plaatselijke uitslag met pigment, diarree en problemen met het geheugen en het redenerings- en denkvermogen kunnen optreden.
- u kunt last krijgen van huiduitslag (gezwollen rode, roze of paarse knobbels, die pijnlijk zijn bij aanraking), met name op uw armen, handen, vingers, gezicht en nek, die ook gepaard kan gaan met koorts (syndroom van Sweet, ook wel acute febrile neutrofiele dermatose genoemd);
- gevoeligheid voor zonlicht, wat huidverkleuring of huiduitslag kan veroorzaken;
- ontsteking van een speekselklier (sialoadenitis);
- beven.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum
- Bewaren beneden 25°C.
- De fles zorgvuldig gesloten houden om bederf van het geneesmiddel te voorkomen en het risico op onbedoeld morsen te verkleinen.
- Ongebruikt geneesmiddel weggooien 12 weken nadat u de fles voor het eerst heeft geopend.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is azathioprine. Eén ml suspensie bevat 10 mg azathioprine.

De andere stoffen in dit middel zijn natriumbenzoaat (E211), sucralose (E955), bananensmaak, citroenzuurmonohydraat, microkristallijne cellulose en natriumcarboxymethylcellulose, xanthaangom en gezuiverd water. Zie rubriek 2 “Jayempi bevat natriumbenzoaat” en “Jayempi bevat natrium”.

Hoe ziet Jayempi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Jayempi is een gele, viskeuze suspensie voor oraal gebruik. Het wordt geleverd in glazen flessen van 200 ml, voorzien van een kindveilige sluiting. Elke verpakking bevat één fles, een flesadapter en twee doseerspuiten (een spuit met een met een schaalverdeling tot 3 ml en een spuit met een met een schaalverdeling tot 10 ml).

Uw arts of apotheker zal u adviseren welke spuit u het beste kunt gebruiken, afhankelijk van de voorgeschreven dosis.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Om de dosis in ml af te meten overeenkomstig de voorgeschreven dosering zijn in de verpakking twee orale spuiten opgenomen: 3 ml en 10 ml. De orale spuiten hebben een schaalverdeling in stappen van respectievelijk 0,1 ml (1 mg) en 0,25 ml (2,5 mg).

In onderstaande tabel is per leeftijd, gewicht en dosis aangegeven wat de conversie van dosis (mg) naar volume (ml) is met behulp van de twee orale spuiten.

Tabel 1: Conversie van dosis (mg) naar volume (ml) met behulp van de twee orale spuit

Leeftijd (Jaren)	Gewicht* (kg)	Dosis†									
		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 maand	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 maanden	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 maanden	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 maanden	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 maanden	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 maanden	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^e percentiel voor jongens geëxtraheerd uit groeigrafieken van de WHO (0-10 jaar) en het Verenigd Koninkrijk (11-18 jaar)

†Doses lager dan of gelijk aan 30 mg moeten worden opgetrokken met behulp van de orale spuit van 3 ml met een schaalverdeling per 0,1 ml. Doses hoger dan 30 mg moeten worden opgetrokken met behulp van de orale spuit van 10 ml met een schaalverdeling per 0,25 ml (gearceerde cellen).

De professionele zorgverlener dient de patiënt of verzorger te adviseren welke spuit hij of zij moet gebruiken om ervoor te zorgen dat het juiste volume wordt toegediend.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor azathioprine, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Cardiale disfunctie (als onderdeel van overgevoelighedsreacties)

Gezien de beschikbare gegevens over cardiale disfunctie (als onderdeel van overgevoelighedsreacties) afkomstig uit de literatuur, waaronder in zeven gevallen een nauw temporeel verband, een positieve de-challenge en/of re-challenge, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, acht het PRAC een causaal verband tussen azathioprine en cardiale disfunctie (als onderdeel van overgevoelighedsreacties) ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die azathioprine bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Zwangerschapscholestase

Gezien de beschikbare gegevens over zwangerschapscholestase afkomstig uit de literatuur, van spontane meldingen, waaronder in acht gevallen een nauw temporeel verband en een positieve de-challenge, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, acht het PRAC een causaal verband tussen azathioprine en zwangerschapscholestase ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die azathioprine bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Pellagra/nicotinezuurtekort

Gezien de beschikbare gegevens over pellagra afkomstig uit de literatuur, waaronder 8 gevallen uit de literatuur met een nauw temporeel verband en een positieve de-challenge, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, acht het PRAC een causaal verband tussen azathioprine en pellagra ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die azathioprine bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Posterieuze-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES)

Gezien de beschikbare gegevens over het posterieuze-reversibele-encefalopathiesyndroom afkomstig uit de literatuur, van spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw temporeel verband en een positieve de-challenge, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, acht het PRAC een causaal verband tussen azathioprine en het posterieuze-reversibele-encefalopathiesyndroom ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die azathioprine bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Sialoadenitis

Gezien de beschikbare gegevens over sialoadenitis afkomstig uit de literatuur, waaronder 5 gevallen met een nauw temporeel verband, en een positieve de-challenge en re-challenge, acht het PRAC een causaal verband tussen azathioprine en sialoadenitis ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die azathioprine bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Tremor

Gezien beschikbare gegevens over tremor afkomstig uit de literatuur en van spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw temporeel verband en een positieve de-challenge en/of re-challenge, acht het PRAC een causaal verband tussen azathioprine en tremor ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die azathioprine bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Geneesmiddeleninteractie tussen azathioprine en allopurinol

Gezien beschikbare gegevens over de interactie tussen azathioprine en allopurinol afkomstig van spontane meldingen, acht het PRAC een aanpassing van de bestaande bewoording gerechtvaardigd. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die azathioprine bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor azathioprine is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) azathioprine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.