

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Jayempr 10 mg/ml πόσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml εναιωρήματος περιέχει 10 mg αζαθειοπρίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Το εναιώρημα περιέχει 1,5 mg νάτριο βενζοϊκό (E211) ανά ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο εναιώρημα

Κίτρινο ιξώδες εναιώρημα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Jayemprι ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες για την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος σε ασθενείς που έχουν λάβει αλλογενή μοσχεύματα νεφρού, ήπατος, καρδιάς, πνεύμονα ή παγκρέατος. Η αζαθειοπρίνη προορίζεται για χρήση σε θεραπευτικές αγωγές με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ως επικουρικός παράγοντας στα ανοσοκατασταλτικά που αποτελούν τον βασικό άξονα της θεραπείας (βασική ανοσοκαταστολή).

Το Jayemprι χρησιμοποιείται ως ανοσοκατασταλτικός αντιμεταβολίτης, είτε ως μονοθεραπεία ή, συχνότερα, σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες (συνήθως κορτικοστεροειδή) ή/και διαδικασίες που επηρεάζουν την ανοσολογική ανταπόκριση.

Το Jayemprι ενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με δυσανεξία σε γλυκοκορτικοστεροειδή ή σε περιπτώσεις που η θεραπευτική ανταπόκριση είναι ανεπαρκής παρά τη θεραπεία με υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοστεροειδών, οι οποίοι πάσχουν από τις ακόλουθες νόσους:

- σοβαρή ενεργό ρευματοειδής αρθρίτιδα (χρόνια πολυαρθρίτιδα) που δεν μπορεί να τεθεί υπό έλεγχο με λιγότερο τοξικούς παράγοντες (τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φαρμακευτικά προϊόντα – DMARD)
- αυτοάνοση ηπατίτιδα
- συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- δερματομυοσίτιδα
- οξώδης πολυαρθρίτιδα
- κοινή πέμφιγα ή πομφολυγώδες πεμφιγοειδές
- νόσος του Behçet
- ανθεκτική αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, προκαλούμενη από θερμά αντισώματα IgG
- χρόνια ανθεκτική ιδιοπαθής θρομβοκυτταροπενική πορφύρα

Το Jayemprι χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μετρίως σοβαρών έως σοβαρών μορφών χρόνιας φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (νόσος του Crohn ή ελκώδης κολίτιδα) σε ασθενείς για τους οποίους η θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή είναι απαραίτητη αλλά δεν είναι ανεκτή, ή στους οποίους η νόσος είναι μη θεραπεύσιμη με άλλα συνήθη μέσα πρώτης επιλογής.

Επίσης, ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση, εφόσον ενδείκνυται ανοσορρυθμιστική θεραπεία αλλά η θεραπεία με βήτα ιντερφερόνη δεν είναι δυνατή, ή έχει επιτευχθεί σταθερή κατάσταση με προηγούμενη θεραπεία με αζαθειοπρίνη.

Το Jayemprī ενδείκνυται για τη θεραπεία της γενικευμένης μυασθένειας gravis. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου, το Jayemprī πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοστεροειδή λόγω της βραχείας έναρξης της δράσης στην αρχή της θεραπείας, η δε δόση των γλυκοκορτικοστεροειδών πρέπει να μειώνεται σταδιακά μετά από αρκετούς μήνες θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με Jayemprī πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό με εμπειρία στη χορήγηση και παρακολούθηση ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Μεταμόσχευση

Ανάλογα με το επιλεγμένο θεραπευτικό σχήμα ανοσοκαταστολής, την πρώτη ημέρα της θεραπείας μπορεί να χορηγείται δόση έως 5 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα.

Η δόση συντήρησης μπορεί να κυμαίνεται από 1-4 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα και πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις κλινικές απαιτήσεις και την αιματολογική ανοχή.

Λόγω του κινδύνου απόρριψης του μοσχεύματος, η θεραπεία με αζαθειοπρίνη πρέπει να διατηρείται επ' αόριστον, ακόμη και εάν απαιτούνται μόνο μικρές δόσεις.

Πολλαπλή σκλήρυνση (μόνο για ενήλικες)

Η συνήθης δόση για τη θεραπεία των υποτροπιάζουσών μορφών της πολλαπλής σκλήρυνσης κυμαίνεται από 2 έως 3 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα.

Για την εκδήλωση της επίδρασης της θεραπείας ενδέχεται να απαιτείται περισσότερο από 1 έτος και τουλάχιστον 2 έτη έως ότου η νόσος τεθεί ουσιαστικά υπό έλεγχο.

Μυασθένεια gravis

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της μυασθένειας gravis είναι 2 mg/kg έως 3 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα.

Η επιτυχία της θεραπείας παρατηρείται συνήθως το νωρίτερο 2 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου, το Jayemprī πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοστεροειδή κατά την έναρξη της θεραπείας λόγω της βραχείας έναρξης της επίδρασής του. Η δόση των γλυκοκορτικοστεροειδών μπορεί να μειωθεί σταδιακά σε διάστημα αρκετών μηνών. Η θεραπεία με Jayemprī πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 2 με 3 έτη.

Χρόνια ενεργή αυτοάνοση ηπατίτιδα

Η αρχική δόση κυμαίνεται συνήθως από 1,0 έως 1,5 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα και η δόση συντήρησης ανέρχεται σε έως 2 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα.

Δόση σε άλλες παθήσεις

Γενικά, η δόση έναρξης είναι 1 έως 3 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα και πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση (η οποία ενδέχεται να μην είναι εμφανής για εβδομάδες ή μήνες) και την αιματολογική ανοχή.

Όταν η θεραπευτική ανταπόκριση είναι εμφανής, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης συντήρησης στο χαμηλότερο επίπεδο που διασφαλίζει τη διατήρηση της εν λόγω ανταπόκρισης. Εάν δεν παρατηρηθεί καμία βελτίωση στην κατάσταση του ασθενούς εντός 3 έως 6 μηνών, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο απόσυρσης του φαρμακευτικού προϊόντος από τη θεραπεία.

Η δόση συντήρησης που απαιτείται ενδέχεται να κυμαίνεται από λιγότερο από 1 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα έως 3 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα ανάλογα με την προς θεραπεία κλινική πάθηση και την ατομική ανταπόκριση του ασθενούς, περιλαμβανομένης της αιματολογικής ανοχής.

Ωστόσο, σε ασθενείς με ΦΝΕ, η θεραπεία πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 12 μήνες, καθώς η ανταπόκριση σε αυτήν μπορεί να γίνει αντιληπτή κλινικά μόνο μετά από τρεις έως τέσσερις μήνες.

Αλληλεπιδράσεις με αναστολείς οξειδάσης της ξανθίνης

Σε περίπτωση συγχορήγησης με αναστολείς οξειδάσης της ξανθίνης, όπως αλλοπουρινόλη, οξιπουρινόλη και θειοπουρινόλη, η δόση της αζαθειοπρίνης πρέπει να μειώνεται στο ένα τέταρτο της κανονικής δόσης, διότι η αλλοπουρινόλη, η οξιπουρινόλη και η θειοπουρινόλη μειώνουν τον μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ο ακόλουθος πίνακας δείχνει για μεγάλο εύρος ηλικιών, βάρους και δόσεων, τη μετατροπή του βάρους της δόσης (mg) σε όγκο (ml) με τη χρήση δύο συρίγγων για χορήγηση από το στόμα.

Πίνακας 1: Μετατροπή του βάρους της δόσης (mg) σε όγκο (ml) με τη χρήση δύο συρίγγων για χορήγηση από το στόμα

Ηλικία (έτη)	Σωματικό βάρος* (Kg)	Δόση†									
		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 μήνας	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 μήνες	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 μήνες	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 μήνες	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 μήνες	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 μήνες	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^ο εκατοστημόριο για αγόρια σύμφωνα με τα στοιχεία από τις καμπύλες ανάπτυξης του ΠΟΥ (0-10 ετών) και του HB (11-18 ετών)

†Δόσεις μικρότερες από ή ίσες με 30 mg πρέπει να αντλούνται με τη χρήση της σύριγγας των 3 ml για χορήγηση από το στόματος, με διαβαθμίσεις του 0,1 ml (1 mg). Δόσεις μεγαλύτερες από 30 mg πρέπει να αντλούνται με τη χρήση της σύριγγας 10 ml για χορήγηση από το στόματος, με διαβαθμίσεις των 0,25 ml (2,5 mg) (σκιασμένα κελιά).

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μεταμόσχευση

Η δοσολογία στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι ίδια με αυτήν των ενηλίκων.

Μυασθένεια gravis

Η δοσολογία στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι ίδια με αυτήν των ενηλίκων.

Χρόνια ενεργή αυτοάνοση ηπατίτιδα

Η δοσολογία στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι ίδια με αυτήν των ενηλίκων.

Δόση σε άλλες παθήσεις

Η δοσολογία στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι ίδια με αυτήν των ενηλίκων.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Jayemprί σε παιδιά (ηλικίας από 0 έως 16 ετών) δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Πολλαπλή σκλήρυνση

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Jayemprί στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Υπέρβαρα παιδιά

Τα παιδιά που θεωρούνται υπέρβαρα θα πρέπει ενδεχομένως να λάβουν δόσεις στο υψηλότερο εύρος της δοσολογικής κλίμακας. Συνεπώς, συνιστάται στενή παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας και η μείωση της δόσης σε περίπτωση δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2). Η χορηγούμενη δόση πρέπει να είναι η χαμηλότερη του φυσιολογικού εύρους δόσεων. Για τον έλεγχο των αιματολογικών παραμέτρων, βλ. παράγραφο 4.4.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ηπατική ή/και νεφρική δυσλειτουργία η δόση πρέπει να μειώνεται στο χαμηλότερο άκρο του φυσιολογικού εύρους δόσεων (βλ. παράγραφο 4.4.).

Ασθενείς με ανεπάρκεια TPMT

Οι ασθενείς με μειωμένη ή καθόλου κληρονομική δραστηριότητα του ενζύμου S-μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης (TPMT) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής τοξικότητας αζαθειοπρίνης από συμβατικές δόσεις αζαθειοπρίνης και, συνήθως, απαιτείται σημαντική μείωση της δόσης που λαμβάνουν. Η βέλτιστη δόση έναρξης για ομόζυγους ασθενείς με έλλειψη δραστηριότητας του ενζύμου δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Οι περισσότεροι ετερόζυγοι ασθενείς με έλλειψη ενζύμου TPMT παρουσιάζουν ανεκτικότητα στις συνιστώμενες δόσεις αζαθειοπρίνης, ορισμένοι όμως ενδέχεται να χρήζουν μείωσης της δόσης. Φαινοτυπικές και γονοτυπικές εξετάσεις TPMT είναι διαθέσιμες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με παραλλαγή του NUDT15

Οι ασθενείς με κληρονομικό μεταλλαγμένο γονίδιο NUDT15 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής τοξικότητας από αζαθειοπρίνη (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται γενικά μείωση της δόσης, ειδικότερα οι ασθενείς με ομόζυγες παραλλαγές του γονιδίου NUDT15. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με αζαθειοπρίνη θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διενέργειας γονοτυπικών εξετάσεων για τις παραλλαγές του NUDT15. Σε κάθε περίπτωση, απαιτείται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Το Jayemprί προορίζεται για χρήση από το στόμα και απαιτείται η επαναδιασπορά του πριν από τη χορήγηση της δόσης.

Για τη μέτρηση της δόσης σε ml σύμφωνα με τη συνταγογραφούμενη δοσολογία, στη συσκευασία περιλαμβάνονται δύο σύριγγες για χορήγηση από το στόμα: μία σύριγγα των 3 ml και μία σύριγγα των 10 ml. Οι σύριγγες για χορήγηση από το στόμα φέρουν διαβάθμιση 0,1 ml (1 mg) και 0,25 ml (2,5 mg) αντίστοιχα.

Ο επαγγελματίας υγείας πρέπει να υποδεικνύει στον ασθενή ή τον φροντιστή ποια σύριγγα να χρησιμοποιεί ώστε να διασφαλίζεται η χορήγηση της σωστής ποσότητας.

Σε ενήλικες χωρίς δυσκολίες κατάποσης, τα στερεά σκευάσματα χορηγούμενα από το στόμα ενδέχεται να είναι πιο κατάλληλα και βολικά.

Το Jayemprí πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από γεύμα ή ρόφημα γάλακτος.

Μετά από κάθε δόση πρέπει να χορηγείται νερό για να διασφαλίζεται η ακριβής και συνεκτική κατανομή της δόσης στο στομάχι.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία αζαθειοπρίνη, στην 6-μερκαπτοπουρίνη (μεταβολίτης της αζαθειοπρίνης) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Οποιοδήποτε ζωντανό εμβόλιο, ειδικότερα το εμβόλιο BCG, το εμβόλιο της ευλογιάς, το εμβόλιο του κίτρινου πυρετού (βλ. παράγραφο 4.5).
- Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παρακολούθηση

Η χορήγηση θεραπείας με Jayemprí σε ασθενείς με προϋπάρχουσες σοβαρές λοιμώξεις, σοβαρές διαταραχές του ήπατος και της λειτουργίας του μυελού των οστών, καθώς και σε περιπτώσεις παγκρεατίτιδας, πρέπει να πραγματοποιείται μόνο μετά από προσεκτική ανάλυση της σχέσης οφέλους/κινδύνου και των προφυλάξεων που αναφέρονται ακολούθως.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στην παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων. Εφόσον απαιτείται, η δόση συντήρησης πρέπει να μειώνεται όσο το δυνατόν περισσότερο, υπό την προϋπόθεση της ύπαρξης κλινικής ανταπόκρισης.

Η αζαθειοπρίνη πρέπει να συνταγογραφείται μόνο εφόσον ο ασθενής μπορεί να παρακολουθείται επαρκώς για τυχόν αιματολογικές και ηπατικές επιδράσεις καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων της θεραπείας, πλήρης αιματολογικός έλεγχος, περιλαμβανομένης της συγκέντρωσης αιμοπεταλίων, πρέπει να διενεργείται τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα. Οι εξετάσεις πρέπει να είναι συχνότερες σε περίπτωση:

- χορήγησης υψηλότερων δόσεων
- ηλικιωμένων ασθενών
- νεφρικής ανεπάρκειας. Σε περίπτωση αιματολογικής τοξικότητας, η δόση πρέπει να μειώνεται (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 5.2)
- ηπατικής ανεπάρκειας. Σε αυτήν την περίπτωση, η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται τακτικά και, εφόσον παρατηρηθεί ηπατική ή αιματολογική τοξικότητα, η δόση πρέπει να μειώνεται (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ειδικότερα, οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία χρήζουν ειδικής παρακολούθησης όταν λαμβάνουν αζαθειοπρίνη, λόγω των απειλητικών για τη ζωή ηπατικών βλαβών που έχουν αναφερθεί (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και η αζαθειοπρίνη πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική ανάλυση της σχέσης οφέλους/κινδύνου.

Έχει αναφερθεί περιστασιακά χολόσταση της κύησης σχετιζόμενη με θεραπεία αζαθειοπρίνης (βλ. παράγραφο 4.6). Αν εμφανιστεί χολόσταση της κύησης, είναι απαραίτητη η αξιολόγηση κατά περίπτωση, λαμβανομένου υπόψη του προφίλ κινδύνου-οφέλους του προϊόντος (πιθανή διακοπή/μείωση της δόσης).

Η αζαθειοπρίνη είναι ηπατοτοξική και οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συχνότερη παρακολούθηση μπορεί να συνιστάται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή που λαμβάνουν άλλη δυνητικά ηπατοτοξική θεραπεία. Έχουν αναφερθεί περιστασιακά μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης/πυλαιοκολποειδικής αγγειακής νόσου. Τα πρώιμα κλινικά σημεία περιλαμβάνουν ανωμαλίες στα ηπατικά ένζυμα, ήπιο ίκτερο, θρομβοκυτταροπενία και σπληνομεγαλία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα συμπτώματα της ηπατικής βλάβης και να τους δίνεται η οδηγία να επικοινωνούν αμέσως με το γιατρό τους εάν αυτά εμφανιστούν.

Η συχνότητα ελέγχου των αιματολογικών παραμέτρων μπορεί να μειωθεί μετά από 8 εβδομάδες και οι εξετάσεις να επαναλαμβάνονται σε μηνιαία βάση ή τουλάχιστον σε διαστήματα όχι μεγαλύτερα των 3 μηνών (τουλάχιστον ανά τρίμηνο).

Με την πρώτη ένδειξη μη φυσιολογικής αλλαγής στις εξετάσεις αίματος, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται άμεσα, καθώς ο αριθμός των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων μπορεί να συνεχίσει να μειώνεται ακόμη και μετά το τέλος της θεραπείας.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη πρέπει να ενημερώνουν άμεσα τον ιατρό τους σχετικά με οποιαδήποτε ένδειξη λοίμωξης, μη αναμενόμενη εκχύμωση ή αιμορραγία ή άλλες ενδείξεις μυελοκαταστολής.

Η μυελοκαταστολή είναι αναστρέψιμη εάν η αζαθειοπρίνη διακόπτεται αμέσως.

Μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης (TPMT)

Περίπου το 10% των ασθενών έχουν μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης (TPMT) ως αποτέλεσμα γενετικού πολυμορφισμού. Ειδικότερα στα ομόζυγα άτομα, η αποσύνθεση της αζαθειοπρίνης είναι διαταραγμένη και, συνεπώς, υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος μυελοτοξικών επιδράσεων.

Η επίδραση μπορεί να ενισχυθεί από τη συγχρήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν το ένζυμο TPMT, π.χ. ολσαλαζίνη, μεσαλαζίνη και σουλφασαλαζίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Σε μεμονωμένους ασθενείς που έλαβαν 6-μερκαπτοπουρίνη (τον ενεργό μεταβολίτη της αζαθειοπρίνης) σε συνδυασμό με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες, έχει αναφερθεί επίσης πιθανή συσχέτιση μεταξύ μειωμένης δραστηριότητας TPMT και δευτερογενών λευχαιμιών και μυελοδυσπλασίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας συνιστάται ο έλεγχος για ανεπάρκεια TPMT, ειδικότερα πριν από τη χορήγηση αζαθειοπρίνης σε υψηλές δόσεις καθώς και σε περίπτωση ταχείας επιδείνωσης των αιματολογικών παραμέτρων.

Ασθενείς με παραλλαγή του NUDT15

Οι ασθενείς με κληρονομικό μεταλλαγμένο γονίδιο NUDT15 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής τοξικότητας από αζαθειοπρίνη, όπως πρώιμη λευκοπενία και αλωπεκία, με συμβατικές δόσεις θεραπείας με θειοπουρίνη. Γενικά, απαιτείται μείωση της δόσης, ιδίως στους ασθενείς που είναι ομόζυγοι φορείς παραλλαγών του NUDT15 (βλ. παράγραφο 4.2). Η συχνότητα του πολυμορφισμού NUDT15 c.415C>T παρουσιάζει εθνοτική μεταβλητότητα της τάξης περίπου 10% σε ασθενείς από την Ανατολική Ασία, 4% σε Ισπανόφωνους, 0,2% σε Ευρωπαίους και 0% σε Αφρικανούς. Σε κάθε περίπτωση, απαιτείται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων.

Σύνδρομο Lesch-Nyhan

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που υποδεικνύουν ότι η αζαθειοπρίνη δεν είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με κληρονομική ανεπάρκεια φωσφοριβοσυλ-τρανσφεράσης της υποξανθίνης-γουανίνης (σύνδρομο Lesch-Nyhan). Ως εκ τούτου, η αζαθειοπρίνη δεν πρέπει να χορηγείται στους εν λόγω ασθενείς.

Λοίμωξη από τον ιό του έρπητα ζωστήρα- ανεμευλογιάς

Η λοίμωξη από τον ιό του έρπητα ζωστήρα-ανεμευλογιάς (VZV, ιός έρπητα ζωστήρα-ανεμευλογιάς) ενδέχεται να αποβεί σοβαρή κατά τη διάρκεια της χορήγησης ανοσοκατασταλτικών (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν από τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών, ο συνταγογράφος πρέπει να ελέγξει το ιστορικό του ασθενούς για λοίμωξη από τον ιό του έρπητα ζωστήρα-ανεμευλογιάς. Για τη διαπίστωση προηγούμενης έκθεσης ενδέχεται να είναι χρήσιμος ο οροδιαγνωστικός έλεγχος.

Οι ασθενείς χωρίς ιστορικό έκθεσης πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με άτομα με ανεμευλογιά ή έρπητα ζωστήρα. Εάν ο ασθενής εκτεθεί στον ιό VZV, απαιτείται ιδιαίτερη φροντίδα ώστε να αποτραπεί η εκδήλωση ανεμευλογιάς ή έρπητα ζωστήρα και να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο παθητικής ανοσοποίησης με ανοσοσφαιρίνη έναντι του έρπητα ζωστήρα (VZIG).

Σε περίπτωση μόλυνσης του ασθενή από τον ιό VZV, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα όπως αντιική θεραπεία, διακοπή της θεραπείας με αζαθειοπρίνη και υποστηρικτική φροντίδα.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)

Η ΠΠΛ, μια ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό JC, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.8). Η ανοσοκατασταλτική αγωγή πρέπει να αναστέλλεται με τα πρώτα σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ΠΠΛ και να πραγματοποιείται κατάλληλη αξιολόγηση για την τεκμηρίωση της διάγνωσης.

Μεταλλαξιогένεση

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες έχουν καταδειχθεί τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αζαθειοπρίνη. Είναι δύσκολο να αξιολογηθεί ο ρόλος της αζαθειοπρίνης στην ανάπτυξη των εν λόγω ανωμαλιών.

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες, οι οποίες εξαφανίζονται με την πάροδο του χρόνου, έχουν διαπιστωθεί σε λεμφοκύτταρα νεογνών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αζαθειοπρίνη. Εκτός από εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, κανένα εμφανές αποδεικτικό στοιχείο ανωμαλίας δεν έχει παρατηρηθεί σε νεογνά ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αζαθειοπρίνη.

Η αζαθειοπρίνη και το μακροκυματικό υπεριώδες (UV) φως έχει αποδειχθεί ότι έχουν συνεργιστική κλαστογόνο επίδραση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αζαθειοπρίνη για μεγάλο εύρος διαταραχών.

Καρκινογένεση

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία, όπως αζαθειοπρίνη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών και λοιπών κακοηθειών, ιδιαίτερα καρκίνων του δέρματος (μελάνωμα και μη μελάνωμα), σαρκωμάτων (Kaposi και μη Kaposi) και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας *in situ* (βλ. παράγραφο 4.8). Ο αυξημένος κίνδυνος φαίνεται ότι σχετίζεται με τον βαθμό και τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής. Έχει αναφερθεί ότι η διακοπή της ανοσοκαταστολής μπορεί να οδηγήσει σε μερική υποτροπή της λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής.

Συνεπώς, ένα θεραπευτικό σχήμα που περιέχει πολλαπλά ανοσοκατασταλτικά (περιλαμβανομένης της θειοπουρίνης) πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, καθώς θα μπορούσε να προκαλέσει λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές, ορισμένες με αναφερθείσα θνητότητα. Ένας συνδυασμός πολλαπλών ανοσοκατασταλτικών, που χορηγούνται ταυτόχρονα αυξάνει τον κίνδυνο λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών που σχετίζονται με τον ιό Epstein-Barr (EBV).

Υπάρχουν αναφορές ηπατοσπληνικού λεμφώματος T-κυττάρων σε ασθενείς με ΦΝΕ οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα αζαθειοπρίνη με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα κατά του TNF.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο υπερ-ανοσοκαταστολής. Συνεπώς, η θεραπεία αυτή πρέπει να διατηρείται με τη χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση.

Το ίδιο ισχύει για τους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνων του δέρματος. Η έκθεση στην ηλιακή και την υπεριώδη ακτινοβολία πρέπει να είναι περιορισμένη και οι ασθενείς πρέπει να φορούν προστατευτικά ενδύματα και να χρησιμοποιούν αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου καρκίνου του δέρματος και φωτοευαισθησίας (βλ. επίσης παράγραφο 4.8.)

Σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων

Το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων είναι μια γνωστή, απειλητική για τη ζωή διαταραχή που ενδέχεται να εμφανιστεί σε ασθενείς με αυτοάνοσες παθήσεις, ειδικότερα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΦΝΕ), ενώ ενδέχεται να υπάρχει αυξημένη ευαισθησία στην ανάπτυξη της πάθησης με τη χρήση αζαθειοπρίνης. Εάν προκληθεί σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων, ή υπάρχει υποψία εμφάνισής του, η αξιολόγηση της κατάστασης και η χορήγηση θεραπείας πρέπει να πραγματοποιηθούν το συντομότερο δυνατόν, η δε θεραπεία με αζαθειοπρίνη πρέπει να διακόπτεται. Οι ιατροί πρέπει να προσέχουν για οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, όπως από τον ιό EBV και τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), καθώς είναι γνωστό ότι προκαλούν σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων.

Τερατογένεση/μέτρα αντισύλληψης

Στις προκλινικές μελέτες, η αζαθειοπρίνη ήταν μεταλλαξιογόνος και τερατογόνος (βλ. παράγραφο 5.3). Καθώς τα ευρήματα σχετικά με τη δυνητική τερατογόνο δράση της αζαθειοπρίνης σε ανθρώπους είναι αντικρουόμενα, μέτρα αντισύλληψης πρέπει να λαμβάνονται τόσο από άνδρες όσο και από γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αζαθειοπρίνη και για τουλάχιστον έξι μήνες μετά την ολοκλήρωση της αγωγής με αζαθειοπρίνη. Το ίδιο ισχύει επίσης για τους ασθενείς με υπογονιμότητα λόγω χρόνιας ουραιμίας, καθώς η γονιμότητα συνήθως επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη μεταμόσχευση. Έχει αναφερθεί αλληλεπίδραση της αζαθειοπρίνης στην αποτελεσματικότητα των ενδομήτριων συσκευών αντισύλληψης (ενδομήτριο σπείραμα ή σπινάλι). Ως εκ τούτου, συνιστάται η χρήση άλλων ή πρόσθετων αντισυλληπτικών μέτρων (βλ. επίσης παράγραφο 4.6.).

Παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν η αζαθειοπρίνη χορηγείται ταυτόχρονα με παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, όπως ατρακούριο, ροκουρόνιο, cis-ατρακούριο ή σουξαμεθόνιο (γνωστό επίσης ως σουκινιλοχολίνη) (βλ. παράγραφο 4.5). Οι αναισθησιολόγοι πρέπει να ελέγχουν πριν από τη χειρουργική επέμβαση εάν οι ασθενείς τους λαμβάνουν αζαθειοπρίνη.

Εμβολιασμός

Ο εμβολιασμός με ζωντανά εμβόλια μπορεί να προκαλέσει λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Συνεπώς, συνιστάται οι ασθενείς να μην λαμβάνουν κανένα ζωντανό εμβόλιο για τουλάχιστον 3 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας με αζαθειοπρίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές

Η χορήγηση αναλόγων πουρίνης (αζαθειοπρίνης και μερκαπτοπουρίνης) μπορεί να επηρεάσει την οδό πρόσληψης νιασίνης, με ενδεχόμενο αποτέλεσμα την έλλειψη νικοτινικού οξέος/πελάγρα. Έχουν αναφερθεί ορισμένα περιστατικά με τη χρήση αζαθειοπρίνης, ιδίως σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (νόσος του Crohn, ελκώδης κολίτιδα). Η διάγνωση της πελάγρας θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με τοπικό μελαγχρωματικό εξάνθημα (δερματίτιδα), γαστρεντερίτιδα (διάρροια) και εκτεταμένα νευρολογικά ελλείμματα, συμπεριλαμβανομένης της γνωστικής έκπτωσης (άνοια). Πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση κατάλληλης ιατρικής φροντίδας με συμπληρώματα νιασίνης/νικοτιναμιδίου και να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της αζαθειοπρίνης.

Ριμπαβιρίνη

Η ταυτόχρονη χρήση ριμπαβιρίνης και αζαθειοπρίνης δεν συνιστάται. Η ριμπαβιρίνη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της αζαθειοπρίνης και να αυξήσει τα επίπεδα τοξικότητας της αζαθειοπρίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Μυελοκατασταλτικοί παράγοντες

Η δόση πρέπει να μειώνεται σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης αζαθειοπρίνης και μυελοκατασταλτικών παραγόντων.

Έκδοχα

Νάτριο βενζοϊκό

Το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1,5 mg νάτριο βενζοϊκό σε κάθε 1 ml που ισοδυναμούν με 300 mg/ 200 ml.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Εμβόλια

Η ανοσοκατασταλτική δράση της αζαθειοπρίνης μπορεί να οδηγήσει σε μη τυπική και πιθανόν επιβλαβή ανταπόκριση σε ζωντανά εμβόλια. Ως εκ τούτου, συνιστάται οι ασθενείς να μην λαμβάνουν ζωντανά εμβόλια για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με αζαθειοπρίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς δεν πρέπει να εμβολιάζονται με ζωντανά εμβόλια, καθώς διατρέχουν κίνδυνο λοίμωξης από το ζωντανό εμβόλιο (βλ. παράγραφο 4.4). Υπάρχει πιθανότητα μειωμένης ανοσολογικής ανταπόκρισης σε αδρανοποιημένα ή τοξοειδή εμβόλια. Κάτι τέτοιο έχει παρατηρηθεί με το εμβόλιο ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού αζαθειοπρίνης και κορτικοστεροειδών. Συνεπώς, η επιτυχία του εμβολιασμού πρέπει πάντα να ελέγχεται με βάση τον τίτλο αντισωμάτων.

Μια μικρή κλινική μελέτη κατέδειξε ότι οι συνήθεις θεραπευτικές δόσεις της αζαθειοπρίνης δεν επηρεάζουν αρνητικά την ανοσολογική ανταπόκριση σε πολυδύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (όπως αξιολογήθηκε με βάση τη μέση συγκέντρωση ειδικών αντισωμάτων κατά του καψιδίου).

Επιδράσεις ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην αζαθειοπρίνη

Ριμπαβιρίνη

Η ριμπαβιρίνη αναστέλλει το ένζυμο αφυδρογονάση της μονοφωσφορικής ινόςίνης (IMPDH), με αποτέλεσμα τη χαμηλότερη παραγωγή ενεργών νουκλεοτιδίων 6-θειογουανίνης. Έχει αναφερθεί σοβαρή μυελοκαταστολή μετά από ταυτόχρονη χορήγηση αζαθειοπρίνης και ριμπαβιρίνης. Συνεπώς, η συγχρήγηση δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Κυτταροστατικοί/μυελοκατασταλτικοί παράγοντες

Όπου αυτό είναι εφικτό, η ταυτόχρονη χορήγηση κυτταροστατικών φαρμακευτικών προϊόντων, ή φαρμακευτικών προϊόντων με δυνητική μυελοκατασταλτική δράση, όπως η πενικιλλαμίνη, πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4). Υπάρχουν αντικρουόμενες κλινικές αναφορές αλληλεπιδράσεων μεταξύ αζαθειοπρίνης και τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης που να οδηγούν σε σοβαρές αιματολογικές ανωμαλίες.

Υπήρξαν αναφορές περιστατικών που υποδήλωναν ότι αιματολογικές ανωμαλίες μπορεί να εμφανιστούν λόγω της ταυτόχρονης χορήγησης αζαθειοπρίνης και αναστολέων ACE.

Έχει αναφερθεί ότι η σιμετιδίνη και η ινδομεθακίνη ενδέχεται να έχουν μυελοκατασταλτικές επιδράσεις, οι οποίες μπορεί να ενισχύονται με την ταυτόχρονη χορήγηση αζαθειοπρίνης.

Αλλοπουρινόλη/οξιπουρινόλη/θειοπουρινόλη και λοιποί αναστολείς οξειδάσης της ξανθίνης

Η δραστηριότητα της οξειδάσης της ξανθίνης αναστέλλεται από την αλλοπουρινόλη, την οξιπουρινόλη και τη θειοπουρινόλη, με αποτέλεσμα τη μειωμένη μετατροπή του βιολογικά ενεργού 6-θειοϊνόςινικού οξέος σε βιολογικά ανενεργό 6-θειουρικό οξύ. Όταν η αλλοπουρινόλη, η οξιπουρινόλη ή/και η θειοπουρινόλη χορηγούνται ταυτόχρονα με 6-μερκαπτοπουρίνη ή αζαθειοπρίνη, η δόση της 6-μερκαπτοπουρίνης και της αζαθειοπρίνης πρέπει να μειώνεται στο ένα τέταρτο της αρχικής δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Με βάση μη κλινικά δεδομένα, οι λοιποί αναστολείς οξειδάσης της ξανθίνης, όπως η φεβουξοστάτη, ενδέχεται να παρατείνουν τη δράση της αζαθειοπρίνης με αποτέλεσμα την πιο έντονη καταστολή του μυελού των οστών. Η συντρέχουσα χορήγηση δεν συνιστάται καθώς τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για τον προσδιορισμό της κατάλληλης μείωσης της δόσης αζαθειοπρίνης.

Παράγωγα αμινοσαλικυλικού οξέος

Υπάρχουν *in vitro* και *in vivo* αποδείξεις ότι τα παράγωγα αμινοσαλικυλικού οξέος (π.χ. ολσαλαζίνη, μεσαλαζίνη και σουλφασαλαζίνη) αναστέλλουν το ένζυμο TPMT. Ως εκ τούτου, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο χρήσης μικρότερων δόσεων αζαθειοπρίνης κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με παράγωγα αμινοσαλικυλικού οξέος (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Μεθοτρεξάτη

20 mg/m² πόσιμης μεθοτρεξάτης αύξησαν την AUC της 6-μερκαπτοπουρίνης κατά περίπου 31% και 2 ή 5 g/m² ενδοφλέβιας μεθοτρεξάτης αύξησαν την AUC της 6-μερκαπτοπουρίνης κατά 69% και 93% αντίστοιχα. Συνεπώς, όταν η αζαθειοπρίνη χορηγείται ταυτόχρονα με υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης, η δόση της πρέπει να προσαρμόζεται για τη διατήρηση των κατάλληλων επιπέδων λευκών αιμοσφαιρίων.

Ινφλιξιμάβη

Έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση μεταξύ αζαθειοπρίνης και ινφλιξιμάβης. Ασθενείς που λάμβαναν συνεχιζόμενη θεραπεία με αζαθειοπρίνη παρατήρησαν παροδικές αυξήσεις στα επίπεδα νουκλεοτιδίων θειογουανίνης (ενεργού μεταβολίτη της αζαθειοπρίνης) και μείωση του μέσου αριθμού λευκοκυττάρων κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά την έγχυση ινφλιξιμάβης, τα οποία επανήλθαν στα προηγούμενα επίπεδα έπειτα από 3 μήνες.

Επιδράσεις της αζαθειοπρίνης σε άλλα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντιπηκτικά

Μετά από ταυτόχρονη χρήση αζαθειοπρίνης παρατηρήθηκε μείωση της αντιπηκτικής δράσης της βαρφαρίνης.

Παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού

Υπάρχουν κλινικές αποδείξεις ότι η αζαθειοπρίνη ανταγωνίζεται την επίδραση μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών φαρμακευτικών προϊόντων. Πειραματικά δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι η αζαθειοπρίνη αναστρέφει τον νευρομυϊκό αποκλεισμό που παράγεται από μη αποπολωτικούς παράγοντες, και καταδεικνύουν ότι η αζαθειοπρίνη επαυξάνει τον νευρομυϊκό αποκλεισμό που παράγεται από αποπολωτικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Πειράματα σε ζώα έδειξαν δυσπλασίες οφειλόμενες στη αζαθειοπρίνη. Από μελέτες σε ζώα προκύπτει ότι η αζαθειοπρίνη είχε τερατογόνο και εμβρυοτοξική δράση (βλ. παράγραφο 5.3). Υπάρχουν αντικρουόμενα ευρήματα σχετικά με το τερατογόνο δυναμικό της αζαθειοπρίνης σε ανθρώπους. Η αζαθειοπρίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνον κατόπιν προσεκτικής ανάλυσης της σχέσης οφέλους/κινδύνου.

Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αζαθειοπρίνη. Οι άνδρες δεν θα πρέπει να αποκτούν παιδιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωσή της. Το ίδιο επίσης ισχύει για τους ασθενείς με μειωμένη γονιμότητα λόγω χρόνιας ουραιμίας, καθώς η γονιμότητα συνήθως επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη μεταμόσχευση.

Αναφορές περιστατικών υποδηλώνουν ότι οι ενδομήτριες συσκευές αντισύλληψης (σπιράλ) δεν ήταν αποτελεσματικές σε περιπτώσεις θεραπείας με αζαθειοπρίνη. Συνεπώς, συνιστάται η χρήση άλλων ή πρόσθετων αντισυλληπτικών μεθόδων.

Είναι γνωστό ότι σημαντικές ποσότητες αζαθειοπρίνης και των μεταβολιτών της περνούν τον πλακούντα και τον αμνιακό σάκο και, συνεπώς, μεταφέρονται από τη μητέρα στο έμβρυο.

Αλλαγές στο αιμοδιάγραμμα (λευκοπενία ή/και θρομβοκυτταροπενία) έχουν αναφερθεί σε αρκετά νεογνά των οποίων οι μητέρες έλαβαν αζαθειοπρίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συνιστάται ιδιαίτερη φροντίδα κατά την αιματολογική παρακολούθηση της μητέρας την περίοδο της εγκυμοσύνης.

Προσωρινή δυσλειτουργία της ανοσολογικής ανταπόκρισης ανιχνεύθηκε σε νεογνά από την ενδομήτρια έκθεσή τους στον συνδυασμό αζαθειοπρίνης με πρεδνιζόνη. Υπήρξαν αναφορές ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης, πρόωρων τοκετών και χαμηλού βάρους γέννησης λόγω της αζαθειοπρίνης, ειδικότερα σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή. Επιπλέον, υπάρχουν δεδομένα σχετικά με αυτόματες αποβολές τόσο μετά από μητρική όσο και πατρική έκθεση.

Σε λεμφοκύτταρα νεογνών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αζαθειοπρίνη έχουν καταδειχθεί χρωμοσωμικές ανωμαλίες, οι οποίες εξαφανίζονται με την πάροδο του χρόνου. Εκτός από εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, κανένα εμφανές αποδεικτικό στοιχείο ανωμαλίας δεν έχει παρατηρηθεί σε νεογνά ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αζαθειοπρίνη.

Έχει αναφερθεί περιστασιακά χολόσταση της κύησης σχετιζόμενη με θεραπεία αζαθειοπρίνης. Η πρόωμη διάγνωση και η διακοπή της αζαθειοπρίνης μπορεί να ελαχιστοποιήσουν τις επιδράσεις στο έμβρυο. Ωστόσο, θα πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή το όφελος για τη μητέρα και οι επιδράσεις στο έμβρυο, εάν επιβεβαιωθεί χολόσταση της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Η 6–μερκαπτοπουρίνη, ο ενεργός μεταβολίτης της αζαθειοπρίνης, έχει ανιχνευθεί στο πρωτόγαλα και στο μητρικό γάλα γυναικών που έλαβαν θεραπεία με αζαθειοπρίνη. Ο θηλασμός και η συντρέχουσα χρήση αζαθειοπρίνης αντενδείκνυνται (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν η θεραπεία με αζαθειοπρίνη είναι αναπόφευκτη, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα προκλινικά ή κλινικά δεδομένα σχετικά με την πιθανή επίδραση της αζαθειοπρίνης στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Jayemprī δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι καταστολή του μυελού των οστών η οποία εκφράζεται συχνότερα ως λευκοπενία και θρομβοκυτταροπενία, ιογενείς, μυκητιασικές και βακτηριακές λοιμώξεις, απειλητική για τη ζωή ηπατική βλάβη, υπερευαισθησία, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Ιογενείς, μυκητιασικές και βακτηριακές λοιμώξεις (σε αποδέκτες μοσχευμάτων που υποβάλλονται σε θεραπεία με αζαθειοπρίνη σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά)
	Όχι συχνές	Ιογενείς, μυκητιασικές και βακτηριακές λοιμώξεις (σε άλλους ασθενείς)
	Πολύ σπάνιες	Μετά τη χρήση αζαθειοπρίνης σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) προκαλούμενης από τον ιό JC (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες)	Σπάνιες	Νεοπλάσματα, περιλαμβανομένων λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών, καρκίνων του δέρματος (κακοήγη μελανώματα και μη μελανώματα), σαρκωμάτων (Karosi και μη Karosi), καρκίνου της μήτρας, καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και μυελοδυσπλασιακού συνδρόμου (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).
	Πολύ σπάνιες	Ηπατοσπληνικό λέμφωμα T-κυττάρων (σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φάρμακα κατά του TNF)
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Λευκοπενία, καταστολή του μυελού των οστών
	Συχνές	Θρομβοκυτταροπενία
	Όχι συχνές	Αναιμία
	Σπάνιες	Ακοκκιοκυττάρωση, πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία, μεγαλοβλαστική αναιμία και ερυθροειδής υποπλασία
	Πολύ σπάνιες	Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
	Πολύ σπάνιες	Σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μη γνωστής συχνότητας	Πελάγρα (βλ. παράγραφο 4.4)
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Πολύ σπάνιες	Πνευμονίτιδα (αναστρέψιμη)
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Ναυτία, έμετος
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα
	Πολύ σπάνιες	Χολίτιδα, εκκολπωματίτιδα και διάτρηση του εντέρου σε αποδέκτες μοσχευμάτων, διάρροια (σοβαρή) σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου
Ηπατοχολικές διαταραχές	Όχι συχνές	Χολόσταση
	Σπάνιες	Ηπατική βλάβη
	Μη γνωστής συχνότητας	Μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση, πυλαιοκολποειδική αγγειακή νόσος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σπάνιες	Αλωπεκία
	Μη γνωστής συχνότητας	Οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση (σύνδρομο Sweet), αντίδραση φωτοευαισθησίας
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές	Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά, ειδικότερα κορτικοστεροειδή, έχουν δείξει αυξημένη ευαισθησία σε ιογενείς, μυκητιασικές και βακτηριακές λοιμώξεις, περιλαμβανομένων σοβαρών ή άτυπων λοιμώξεων με τον ιό της ανεμευλογιάς, του έρπητα ζωστήρα και λοιπά λοιμώδη παθογόνα (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)
Ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος μη Hodgkin και λοιπών κακοηθειών, ιδίως καρκίνων του δέρματος (μελάνωμα και μη μελάνωμα), σαρκωμάτων (Kaposi και μη Kaposi) και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας *in situ*, είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά, ειδικότερα σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που λαμβάνουν επιθετική θεραπεία. Η εν λόγω θεραπεία πρέπει να διατηρείται στα χαμηλότερα αποτελεσματικά επίπεδα (βλ. παράγραφο 4.4). Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος μη Hodgkin σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό φαίνεται να σχετίζεται τουλάχιστον εν μέρει με τη νόσο καθαυτή.
Υπήρξαν σπάνιες αναφορές περιστατικών οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και μυελοδυσπλασίας (ορισμένες σχετίζονταν με χρωμοσωμικές ανωμαλίες).

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της αζαθειοπρίνης είναι δοσοεξαρτώμενη, γενικά αναστρέψιμη, καταστολή της λειτουργίας του μυελού των οστών, η οποία εκφράζεται συχνότερα ως λευκοπενία και, ορισμένες φορές, ως θρομβοκυτταροπενία και αναιμία, σπανίως δε ως ακοκκιοκυττάρωση, πανκυτταροπενία και απλαστική αναιμία.
Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες παρατηρούνται ιδιαίτερα σε ασθενείς με προδιάθεση στη μυελοκαταστολή, όπως οι ασθενείς με ανεπάρκεια TPMT και νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς και σε ασθενείς που δεν κατάφεραν να μειώσουν τη δόση αζαθειοπρίνης όταν έλαβαν ταυτόχρονη θεραπεία με αλλοπουρινόλη.

Κατά τη θεραπεία με αζαθειοπρίνη παρατηρήθηκε στα ερυθροκύτταρα αναστρέψιμη δοσοεξαρτώμενη μακροκυττάρωση και αυξημένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης. Έχουν επίσης παρατηρηθεί μεγαλοβλαστικές μεταβολές στον μυελό των οστών, ωστόσο η σοβαρή μεγαλοβλαστική αναιμία και η ερυθροειδής υποπλασία είναι σπάνιες.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μετά από τη χορήγηση αζαθειοπρίνης, περιστασιακά έχουν περιγραφεί διάφορα κλινικά σύνδρομα, τα οποία φαίνεται να αποτελούν ιδιοσυγκρασιακές εκδηλώσεις υπερευαισθησίας. Στα κλινικά χαρακτηριστικά τους περιλαμβάνονται γενική αδιαθεσία, ζάλη, ναυτία, έμετος, διάρροια, πυρετός, ρίγη, εξάνθημα, οζώδες ερύθημα, αγγειίτιδα, μυαλγία, αρθραλγία, υπόταση, νεφρική δυσλειτουργία, ηπατική δυσλειτουργία και χολόσταση. Σε πολλές περιπτώσεις η επαναπρόκληση επιβεβαίωσε τον συσχετισμό με την αζαθειοπρίνη.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας και λοιπές σημαντικές υποκείμενες παθολογίες ενδέχεται να συμβάλλουν στα πολύ σπάνια περιστατικά θανάτου που αναφέρθηκαν.

Η άμεση διακοπή της αζαθειοπρίνης και η υποστήριξη της κυκλοφορικής λειτουργίας, όπου απαιτείται, έχουν οδηγήσει σε ανάρρωση στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Μετά από αντίδραση υπερευαισθησίας στην αζαθειοπρίνη, η αναγκαιότητα συνέχισης χορήγησης της αζαθειοπρίνης πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Γαστρεντερικές διαταραχές μετά από τη λήψη πόσιμης αζαθειοπρίνης εκδηλώνονται κυρίως υπό μορφή ναυτίας.

Μετά τη χορήγηση της αζαθειοπρίνης για πρώτη φορά, μικρός αριθμός ασθενών εμφανίζει ναυτία. Για τη μείωση της ναυτίας, η δόση πρέπει να λαμβάνεται μετά από γεύμα.

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αζαθειοπρίνη έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και σε όσους είχαν διαγνωσθεί με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Είναι δύσκολο να αποδοθεί η παγκρεατίτιδα στη χορήγηση ενός συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος, παρότι σε ορισμένες περιπτώσεις η επαναπρόκληση επιβεβαίωσε τον συσχετισμό με την αζαθειοπρίνη.

Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία έχουν αναφερθεί σοβαρές επιπλοκές, περιλαμβανομένης της κολίτιδας, της εκκολωματίτιδας και της διάτρησης εντέρου. Ωστόσο, η αιτιώδης σχέση δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς και ενδέχεται να σχετίζονται με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών.

Σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου που λαμβάνουν θεραπεία με αζαθειοπρίνη έχει αναφερθεί σοβαρή διάρροια, υποτροπιάζουσα σε περίπτωση νέας έκθεσης. Σε περίπτωση έξαρσης των συμπτωμάτων στους εν λόγω ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιτιώδους σχέσης με τη θεραπεία αζαθειοπρίνης.

Ηπατοχολικές διαταραχές

Σε σχέση με τη θεραπεία με αζαθειοπρίνη έχουν αναφερθεί σποραδικά δοσοεξαρτώμενη χολόσταση και επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας, οι οποίες είναι συνήθως αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας. Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να αποτελούν χαρακτηριστικά αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Σπάνια, αλλά απειλητική για τη ζωή, ηπατική βλάβη σχετιζόμενη με τη χρόνια χορήγηση αζαθειοπρίνης έχει προκύψει. Τα ιστολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν κυματοειδή διαστολή, ηπατική πελίωση, φλεβοαποφρακτική νόσο και οξώδη αναγεννητική υπερπλασία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η διακοπή της αζαθειοπρίνης είχε ως αποτέλεσμα την προσωρινή ή μόνιμη βελτίωση της ιστολογίας του ήπατος και των συμπτωμάτων.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Αλωπεκία έχει αναφερθεί σε περιπτώσεις μονοθεραπείας αλλά και σε περιπτώσεις συνδυαστικής θεραπείας με αζαθειοπρίνη. Σε πολλές περιπτώσεις η πάθηση υποχώρησε χωρίς παρέμβαση παρά τη συνέχιση της θεραπείας. Η συσχέτιση μεταξύ της αλωπεκίας και της θεραπείας με αζαθειοπρίνη είναι ακόμη ασαφής.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η συχνότερη επίδραση της υπερδοσολογίας αζαθειοπρίνης είναι η μυελοκαταστολή με διαταραχές στο αιμοδιάγραμμα, των οποίων η μέγιστη εκδήλωση ενδέχεται να επέλθει μετά από 9 έως 14 ημέρες. Τα βασικά συμπτώματα της μυελοκαταστολής είναι στοματικά και φαρυγγικά έλκη, εκχυμώσεις, πυρετός άγνωστης αιτιολογίας και ανεξήγητη λοίμωξη.

Επιπροσθέτως, ενδέχεται να εμφανιστούν αυθόρμητες αιμορραγίες και εξαιρετική κόπωση. Τα συμπτώματα αυτά είναι πιο πιθανόν να παρουσιαστούν μετά από παρατεταμένη ήπια υπερδοσολογία παρά μετά από εφάπαξ οξεία υπερδοσολογία.

Περιστατικό ασθενούς έχει αναφερθεί με κατάποση εφάπαξ δόσης 7,5 g αζαθειοπρίνης. Τα οξεία συμπτώματα περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και διάρροια, συνοδευόμενα από μέτρια λευκοπενία και ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η ανάρρωση πραγματοποιήθηκε χωρίς επακόλουθα.

Διαχείριση

Καθώς δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο, οι αιματολογικές παράμετροι πρέπει να παρακολουθούνται στενά, να χορηγείται κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία, όπου απαιτείται, και να πραγματοποιούνται οι κατάλληλες μεταγγίσεις αίματος.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, δραστικά μέτρα (όπως χρήση ενεργού άνθρακα) μπορεί να είναι αποτελεσματικά μόνο εάν λαμβάνονται εντός 60 λεπτών από την κατάποση.

Η αζαθειοπρίνη απομακρύνεται μερικώς μέσω αιμοδιύλισης. Παρόλα αυτά, το όφελος της αιμοδιύλισης σε ασθενείς που έχουν λάβει υπερδοσολογία δεν είναι γνωστό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, Λοιπά ανοσοκατασταλτικά,
Κωδικός ATC: L04AX01

Μηχανισμός δράσης

Η αζαθειοπρίνη είναι ένα μη δραστικό προφάρμακο 6-μερκαπτοπουρίνης που δρα ως ανταγωνιστής της πουρίνης, αλλά για την ανοσοκαταστολή απαιτείται πρόσληψη από τα κύτταρα και ενδοκυτταρικός αναβολισμός σε νουκλεοτίδια θειογουανίνης. Τα νουκλεοτίδια της θειογουανίνης και οι λοιποί μεταβολίτες (π.χ. ριβονουκλεοτίδια 6-μεθυλμερκαπτοπουρίνης) αναστέλλουν *de novo* τη σύνθεση πουρίνης και τις ενδομετατροπές των νουκλεοτιδίων της πουρίνης. Τα νουκλεοτίδια της θειογουανίνης ενσωματώνονται επίσης στα νουκλεϊκά οξέα, γεγονός που εντείνει τις ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις του φαρμακευτικού προϊόντος. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί της αζαθειοπρίνης

- Η αναστολή πολλών οδών βιοσύνθεσης νουκλεϊκών οξέων, αποτρέπει τον πολλαπλασιασμό και τη δράση των κυττάρων που εμπλέκονται στην ανοσολογική ανταπόκριση (λεμφοκύτταρα B και T).

Λόγω αυτών των μηχανισμών, η θεραπευτική δράση της αζαθειοπρίνης ενδέχεται να εκδηλωθεί μόνο μετά από αρκετές εβδομάδες ή μήνες θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε αντίθεση με την 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP), η δράση του μεταβολίτη αζαθειοπρίνης, η 1-μεθυλ-4-νιτρο-5-θειοϊμιδαζόλη, δεν έχει προσδιορισθεί με σαφήνεια. Ωστόσο, συγκριτικά με την 6-μερκαπτοπουρίνη φαίνεται ότι τροποποιεί τη δράση της αζαθειοπρίνης σε αρκετά συστήματα του οργανισμού.

Σε μια ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με μυασθένεια gravis, η αζαθειοπρίνη (2,5 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα) σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη έδειξε σημαντική υπεροχή έναντι της πρεδνιζολόνης και του εικονικού φαρμάκου σε ό,τι αφορά την αποτυχία της θεραπείας. Επιπλέον, η επίδραση στον περιορισμό των γλυκοκορτικοστεροειδών παρατηρήθηκε μετά από 15 μήνες. Μετά από 36 μήνες, το 63% των ασθενών στην ομάδα της αζαθειοπρίνης δεν χρειάζονταν πλέον γλυκοκορτικοστεροειδή, σε σύγκριση με το 20% μόνο των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η αζαθειοπρίνη χαρακτηρίζεται από μη πλήρη και μεταβλητή απορρόφηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της 6-MP μετά από χορήγηση αζαθειοπρίνης 50 mg είναι 47% (εύρος: 27-80%). Ο βαθμός απορρόφησης της αζαθειοπρίνης είναι παρόμοιος σε όλον τον γαστρεντερικό σωλήνα, περιλαμβανομένου του στομάχου, της νήστιδος και του τυφλού εντέρου. Ωστόσο, ο βαθμός απορρόφησης της 6-MP μετά από τη χορήγηση αζαθειοπρίνης ποικίλλει ανάλογα με το σημείο της απορρόφησης, με τα υψηλότερα επίπεδα να παρατηρούνται στη νηστίδα και, εν συνεχεία, στο στομάχι και στο τυφλό έντερο.

Σε μια συγκριτική μελέτη βιοδιαθεσιμότητας σε υγιείς ενήλικες εθελοντές (n=29), τα 50 mg πόσιμου εναιωρήματος αζαθειοπρίνης αποδείχτηκαν βοϊσοδύναμα με το δισκίο αναφοράς 50 mg όσον αφορά την AUC, αλλά όχι και για τη C_{max} . Η μέση (με διάστημα εμπιστοσύνης ΔΕ 90%) C_{max} με το πόσιμο εναιώρημα ήταν κατά 12% (93% - 135%) υψηλότερη σε σύγκριση με το δισκίο, παρότι το εύρος των υπό παρατήρηση τιμών της C_{max} ήταν παρεμφερές για το πόσιμο εναιώρημα και το δισκίο, δηλαδή 5,7 – 40,0 και 4,4 – 39,5 ng/ml, αντίστοιχα.

Παρότι οι αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα δεν μελετήθηκαν, έχουν διενεργηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με 6-μερκαπτοπουρίνη που σχετίζονται με την αζαθειοπρίνη. Η μέση σχετική βιοδιαθεσιμότητα της 6-μερκαπτοπουρίνης ήταν περίπου 26% χαμηλότερη κατόπιν χορήγησης με τροφή και γάλα σε σύγκριση με το καθεστώς νηστείας.

Η 6-μερκαπτοπουρίνη δεν είναι σταθερή σε γάλα λόγω της παρουσίας οξειδάσης της ξανθίνης (30% αποδόμηση εντός 30 λεπτών) (βλ. «Βιομετασχηματισμός»). Η αζαθειοπρίνη πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από γεύμα ή ρόφημα γάλακτος (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν υπάρχει συσχετισμός μεταξύ των συγκεντρώσεων της αζαθειοπρίνης και της 6-μερκαπτοπουρίνης στο πλάσμα και της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας ή τοξικότητας της αζαθειοπρίνης.

Κατανομή

Η αζαθειοπρίνη κατανέμεται ταχέως στον οργανισμό. Ο όγκος κατανομής της αζαθειοπρίνης σε σταθερή κατάσταση είναι άγνωστος. Ο μέσος ($\pm$ τυπική απόκλιση) φαινόμενος όγκος κατανομής της 6-MP σε σταθερή κατάσταση είναι 0,9 ($\pm$ 0,8) l/kg, παρότι η τιμή αυτή μπορεί να είναι πολύ χαμηλή, καθώς η 6-MP μεταβολίζεται σε ολόκληρο τον οργανισμό και όχι μόνο στο ήπαρ. Περίπου το 30% της αζαθειοπρίνης είναι δεσμευμένη σε πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η αζαθειοπρίνη και οι μεταβολίτες της διέρχονται μέσω του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η συγκέντρωση της 6-MP στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι χαμηλή ή αμελητέα μετά από ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση.

Βιομετασχηματισμός

Η αζαθειοπρίνη μεταβολίζεται ταχέως *in vivo* από τη γλουταθειόνη S-τρανσφεράση στους μεταβολίτες 6-MP και 1-μεθυλ-4-νιτρο-5-θειοϊμιδαζόλη. Η 6-MP διαπερνά ταχέως την κυτταρική μεμβράνη και μεταβολίζεται ευρέως στο πλαίσιο πολυάριθμων διεργασιών μεταβολισμού πολλαπλών σταδίων σε ενεργούς και μη ενεργούς μεταβολίτες χωρίς κάποιο κυρίαρχο ενεργό ένζυμο. Λόγω του πολύπλοκου μεταβολισμού, όλα τα περιστατικά μη αποτελεσματικότητας ή/και μυελοκαταστολής δεν μπορούν να ερμηνευθούν με την αναστολή ενός μόνο ενζύμου. Τα ένζυμα που είναι κυρίως υπεύθυνα για τον μεταβολισμό της 6-MP και των μεταβολιτών της είναι το πολυμορφικό ένζυμο μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης (TPMT) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5), οξειδάση της ξανθίνης (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2), αφυδρογονάση της μονοφωσφορικής ινositίνης (IMPDH) (βλ. παράγραφο 4.5) και φωσφοριβοσυλ-τρανσφεράση της υποξανθίνης-γουανίνης (HPRP). Άλλα ένζυμα που συμμετέχουν στον σχηματισμό ενεργών και μη ενεργών μεταβολιτών είναι η συνθετάση μονοφωσφορικής γουανοσίνης (GMPS, η οποία σχηματίζει τα νουκλεοτίδια της θειογουανίνης (TGN)) και η πυροφωσφατάση της τριφωσφορικής ινositίνης.

Η αζαθειοπρίνη μεταβολίζεται επίσης από την αλδεϋδική οξειδάση στην πιθανόν ενεργή 8-υδροξυ-αζαθειοπρίνη. Επιπλέον, σε περαιτέρω μεταβολικές διεργασίες σχηματίζονται διάφοροι μη ενεργοί μεταβολίτες.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες με τη θεραπεία αζαθειοπρίνης ενδέχεται να οφείλονται στους πολυμορφισμούς των γονιδίων που κωδικοποιούν τα διάφορα συστήματα ενζύμων που συμμετέχουν στον μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης.

Μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης (TPMT)

Η δραστηριότητα της μεθυλοτρανσφεράσης της θειοπουρίνης (TPMT) σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη συγκέντρωση νουκλεοτιδίων θειογουανίνης επαγόμενων από 6-μερκαπτοπουρίνη στα ερυθρά αιμοσφαίρια και οι υψηλότερες συγκεντρώσεις νουκλεοτιδίων θειογουανίνης να έχουν ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες μειώσεις στον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και ουδετερόφιλων. Τα άτομα με ανεπάρκεια TPMT εμφανίζουν πολύ υψηλές κυτταροτοξικές συγκεντρώσεις θειογουανίνης (TGN).

Ο γονοτυπικός έλεγχος μπορεί να προσδιορίσει το μοντέλο αλληλομορφίας του ασθενή. Επί του παρόντος, 3 αλληλίες – TPMT*2, TPMT*3A και TPMT*3C – αντιστοιχούν στο 95% των ατόμων με μειωμένα επίπεδα δραστηριότητας TPMT.

Περίπου το 0,3% (1:300) των ασθενών έχουν δύο μη λειτουργικά αλληλίες (ομόζυγοι ασθενείς με έλλειψη) του γονιδίου TPMT και έχουν μικρή ή μη ανιχνεύσιμη δραστηριότητα του ενζύμου. Περίπου το 10% των ασθενών έχουν ένα μη λειτουργικό αλληλίο TPMT (ετερόζυγοι), με αποτέλεσμα μικρή ή ενδιάμεση δραστηριότητα TPMT, ενώ το 90% των ατόμων έχουν φυσιολογική δραστηριότητα TPMT με δύο λειτουργικά αλληλίες. Επίσης, στο 2% περίπου των ασθενών μπορεί να παρατηρηθεί πολύ υψηλή δραστηριότητα TPMT. Οι φαινοτυπικές εξετάσεις καθορίζουν το επίπεδο των νουκλεοτιδίων της θειοπουρίνης ή τη δραστηριότητα TPMT στα ερυθρά αιμοσφαίρια και μπορούν να παρέχουν πρόσθετες πληροφορίες (βλ. παράγραφο 4.4).

Αποβολή

Η διάρκεια ημιζωής στο πλάσμα είναι 3 έως 5 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση 100 mg ³⁵S-αζαθειοπρίνης, το 50% της ραδιενέργειας απεκρίθηκε στα ούρα εντός 24 ωρών και το 12% στα κόπρανα εντός 48 ωρών. Το κύριο συστατικό στα ούρα ήταν ο μη δραστικός οξειδωμένος μεταβολίτης θειουρία. Λιγότερο από 2% απεκκρίθηκε στα ούρα με τη μορφή αζαθειοπρίνης ή 6-MP. Σε υγιή άτομα, η αζαθειοπρίνη αποβάλλεται ταχέως με συνολικό ρυθμό κάθαρσης μεγαλύτερο από 3 L/min. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη νεφρική αποβολή ή την ημίσεια ζωή της αζαθειοπρίνης. Η νεφρική κάθαρση της 6-MP και η ημίσεια ζωή της 6-MP είναι 191 ml/min/m² και 0,9 ώρες αντίστοιχα.

Η 6-μερκαπτοπουρίνη έχει ανιχνευθεί στο πρωτόγαλα και στο μητρικό γάλα γυναικών που έλαβαν θεραπεία με αζαθειοπρίνη (η 6-μερκαπτοπουρίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε συγκεντρώσεις 3,4 ng/ml έως 18 ng/ml).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπέρβαρα παιδιά

Σε μια κλινική δοκιμή στις Ηνωμένες Πολιτείες, 18 παιδιά ηλικίας από 3 έως 14 ετών κατανεμήθηκαν ομοιόμορφα σε δύο ομάδες. Καθοριστικός παράγοντας για την κατανομή τους ήταν η αναλογία του σωματικού βάρους τους προς το ύψος τους να είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη από το 75ο εκατοστημόριο. Κάθε παιδί υποβλήθηκε σε θεραπεία συντήρησης με 6-MP, όπου η επιφάνεια του σώματός του αποτέλεσε τη βάση για τον υπολογισμό της δόσης. Η μέση AUC (0-∞) της 6-MP στην ομάδα με αναλογία μεγαλύτερη από το 75ο εκατοστημόριο ήταν 2,4 φορές μικρότερη από την ομάδα με αναλογία μικρότερη από το 75ο εκατοστημόριο.

Συνεπώς, υπό συγκεκριμένες συνθήκες, τα υπέρβαρα παιδιά χρειάζονται δόσεις αζαθειοπρίνης στο ανώτερο εύρος τιμών της δοσολογίας για παιδιά και στενή παρακολούθηση της απόκρισής τους στη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Μελέτες με αζαθειοπρίνη δεν έδειξαν καμία διαφορά στη φαρμακοκινητική της 6-MP σε ασθενείς με ουραιμία σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Οι γνώσεις σχετικά με τον ρόλο των ενεργών μεταβολιτών της αζαθειοπρίνης στη νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένες και, ως εκ τούτου, η μείωση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλ. παράγραφο 4.2).

Η αζαθειοπρίνη ή/και οι μεταβολίτες της απομακρύνονται με αιμοδιύλιση, με το 45% περίπου των ραδιοενεργών μεταβολιτών να απομακρύνονται κατά τη διάρκεια της 8ωρης συνεδρίας αιμοδιύλισης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε περίπτωση ηπατικής δυσλειτουργίας, ο μεταβολισμός της αζαθειοπρίνης μεταβάλλεται, και η μετατροπή της σε ενεργούς μεταβολίτες είναι περιορισμένη. Ωστόσο, η αποβολή των μεταβολιτών μειώνεται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Σε ομάδα ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού διενεργήθηκε μελέτη για την αζαθειοπρίνη. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: ασθενείς χωρίς ηπατική νόσο, ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χωρίς κίρρωση) και ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και κίρρωση. Η μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα 6-μερκαπτοπουρίνης ήταν 1,6 φορές υψηλότερα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χωρίς κίρρωση) και 6 φορές υψηλότερα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και κίρρωση, σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ηπατική νόσο. Ως εκ τούτου, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Οι μελέτες εμβρυοτοξικότητας με την αζαθειοπρίνη έδειξαν τερατογένεση ή εμβρυϊκή θνητότητα σε διάφορα ζωικά είδη. Σε κουνέλια, η δόση 5-15 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα σκελετικές ανωμαλίες. Σε ποντικούς και επίμυες, δόσεις 1-2 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα ήταν θανατηφόρες για τα έμβρυα.

Μεταλλαξιogenese

Η αζαθειοπρίνη έχει μεταλλαξιογόνο δράση σε αρκετές *in vitro* και *in vivo* δοκιμασίες γονοτοξικότητας.

Καρκινογένεση

Σε μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης με την αζαθειοπρίνη σε ποντικούς και επίμυες, στις οποίες τα ζώα έλαβαν δόσεις έως 2πλάσιες από την ανθρώπινη θεραπευτική δόση, αλλά και χαμηλότερες δόσεις σε περιπτώσεις ανοσοκατεσταλμένων ποντικών, παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης λεμφοσαρκώματος (ποντικοί) και όγκων και καρκινωμάτων του πλακώδους επιθηλίου (επίμυες).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νάτριο βενζοϊκό (E211)
Σουκραλόζη (E955)
Βελτιωτικό γεύσης μπανάνα
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και καρμελλόζη νατρίουχος
Ξανθάνης κόμμι
Ύδωρ κεκαθαρισμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια
Μετά το πρώτο άνοιγμα: 12 εβδομάδες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη (βλ. παράγραφο 6.6).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινη φιάλη φαιοκίτρινου χρώματος τύπου III με πάμα ασφαλείας ανθεκτικό στη χρήση από παιδιά (HDPE με ταινία διογκωμένου πολυαιθυλενίου), η οποία περιέχει 200 ml πόσιμου εναιωρήματος.

Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη, έναν προσαρμογέα φιάλης LDPE, μία δοσιμετρική σύριγγα 3 mL για χορήγηση από του στόματος (διαβάθμιση δόσης ανά 0,1 mL) και δοσιμετρική σύριγγα 10 mL για χορήγηση από του στόματος (διαβάθμιση δόσης ανά 0,25 mL).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα άτομα που χειρίζονται το Jayemprí πρέπει να πλένουν τα χέρια τους πριν και μετά από τη χορήγηση της δόσης. Για να μειωθεί ο κίνδυνος έκθεσης, οι γονείς και οι φροντιστές πρέπει να φορούν γάντια μίας χρήσης κατά τον χειρισμό του Jayemprí.

Η επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Jayemprí έρθει σε επαφή με το δέρμα ή τον βλεννογόνο, η περιοχή θα πρέπει να ξεπλένεται αμέσως και σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Τυχόν διαρρέουσα ποσότητα πρέπει να καθαρίζεται αμέσως.

Οι γυναίκες που είναι έγκυες, σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες ή θηλάζουν δεν πρέπει να χειρίζονται το Jayemprí.

Συνιστάται στους γονείς, στους φροντιστές και στους ασθενείς να φυλάσσουν το Jayemprí σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε κλειδωμένο ερμάριο. Η τυχαία κατάποση είναι δυνατόν να προκαλέσει τον θάνατο στα παιδιά.

Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για την προστασία της ακεραιότητας του φαρμακευτικού προϊόντος και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου τυχαίας διαρροής.
Η φιάλη πρέπει να ανακινείται ώστε να διασφαλίζεται η καλή ανάμιξη του πόσιμου εναιωρήματος.

Απόρριψη

Το Jayempi είναι κυτταροτοξικό. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1557/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουνίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες επικαιροποιήσει του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Jayempi 10 mg/ml πόσιμο εναιώρημα
αζαθειοπρίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml εναιωρήματος περιέχει 10 mg αζαθειοπρίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: νάτριο βενζοϊκό (E211). Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο εναιώρημα

Μία φιάλη

Ένας προσαρμογέας φιάλης

Μία δοσιμετρική σύριγγα 3 ml

Μία δοσιμετρική σύριγγα 10 ml

200 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας χρησιμοποιώντας τις παρεχόμενες δοσιμετρικές σύριγγες.

Ανακινείτε τη φιάλη πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό: Χειρισμός με προσοχή.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Απορρίπτετε 12 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα.

Ημερομηνία ανοίγματος: _____

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1557/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Jayempi

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Jayempi 10 mg/ml πόσιμο εναιώρημα
αζαθειοπρίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml εναιωρήματος περιέχει 10 mg αζαθειοπρίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: νάτριο βενζοϊκό (E211). Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο εναιώρημα
200 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας χρησιμοποιώντας τις παρεχόμενες δοσιμετρικές σύριγγες.
Ανακινείτε τη φιάλη πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό: Χειρισμός με προσοχή.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Απορρίπτετε 12 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα.
Ημερομηνία ανοίγματος: _____

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1557/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Jayempi 10 mg/ml πόσιμο εναιώρημα αζαθειοπρίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Jayempi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Jayempi
3. Πώς να πάρετε το Jayempi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Jayempi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Jayempi και ποια είναι η χρήση του

Το Jayempi 10 mg/ml πόσιμο εναιώρημα περιέχει τη δραστική ουσία αζαθειοπρίνη. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται ανοσοκατασταλτικά.

Τα φάρμακα αυτά μειώνουν τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού σας συστήματος (τη φυσική άμυνα του οργανισμού).

Το Jayempi χρησιμοποιείται για:

- Την πρόληψη της απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων από τον οργανισμό σας. Για τον σκοπό αυτό το Jayempi χρησιμοποιείται συνήθως σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά.
- Τη θεραπεία ορισμένων μακροχρόνιων νόσων όπου το ανοσοποιητικό σύστημα αντιδρά στον ίδιο τον οργανισμό σας. Το Jayempi χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με στεροειδή ή άλλα αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Σε αυτές τις νόσους περιλαμβάνονται:
 - Σοβαρή ρευματοειδής αρθρίτιδα ή χρόνια πολυαρθρίτιδα (μακροχρόνια φλεγμονή πολλαπλών αρθρώσεων η οποία δεν μπορεί να τεθεί υπό έλεγχο με άλλα φάρμακα)
 - Χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (νόσοι του εντέρου όπως η νόσος του Crohn και ελκώδης κολίτιδα)
 - Χρόνια ηπατίτιδα (αυτοάνοση ηπατίτιδα), μια ηπατική νόσος
 - Συστημικός ερυθηματώδης λύκος (νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε διάφορα όργανα)
 - Δερματομυοσίτιδα (επιδείνωση φλεγμονής των μυών σε συνδυασμό με δερματικό εξάνθημα)
 - Οξώδης πολυαρθρίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων)
 - Κοινή πέμφιγα ή πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (νόσοι με φλυκταίνωση του δέρματος)
 - Νόσος του Behçet (υποτροπιάζουσα φλεγμονή, ειδικότερα στα μάτια και τους βλεννογόνους του στόματος και των γεννητικών οργάνων)
 - Ανθεκτική αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (νόσος του αίματος κατά την οποία καταστρέφονται τα ερυθρά αιμοσφαίρια)
 - Χρόνια ανθεκτική ιδιοπαθής θρομβοκυτταροπενική πορφύρα (αιμορραγία κάτω από το δέρμα λόγω βλάβης στα αιμοπετάλια και μείωσης του αριθμού τους)
- Τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας πολλαπλής σκλήρυνσης.

- Τη θεραπεία γενικευμένης μυασθένειας gravis (νόσος που επηρεάζει τα νεύρα και προκαλεί μυϊκή αδυναμία). Σε ορισμένες περιπτώσεις το Jayemprī χορηγείται με στεροειδή κατά την έναρξη της θεραπείας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Jayemprī

Μην πάρετε το Jayemprī

- Σε περίπτωση **αλλεργίας** στην αζαθειοπρίνη, σε ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται μερκαπτοπουρίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν θηλάζετε.
- Εάν έχετε εμβολιαστεί πρόσφατα με ζωντανό εμβόλιο, όπως εμβόλιο φυματίωσης (BCG), ανεμευλογιάς, MMR ή του κίτρινου πυρετού.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Jayemprī σε περίπτωση που:

- πάσχετε από σοβαρή λοίμωξη.
- πάσχετε από σοβαρή ηπατική νόσο.
- πάσχετε από νόσο του μυελού των οστών ή του παγκρέατος.
- πάσχετε από μια πάθηση γνωστή ως σύνδρομο Lesch-Nyhan (κληρονομική ανεπάρκεια του ενζύμου φωσφοριβοσυλ-τρανσφεράση της υποξανθίνης-γουανίνης).
- πάσχετε από μια πάθηση λόγω της οποίας το σώμα σας παράγει πολύ λίγη ποσότητα ενός ενζύμου που ονομάζεται μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης (TPMT) ή NUDT15 (υδρολάση nudix 15).
- λαμβάνετε φάρμακα όπως μεσαλαζίνη, ολσαλαζίνη ή σουλφασαλαζίνη (για τη θεραπεία φλεγμονώδους νόσου του εντέρου).
- λαμβάνετε φάρμακα που επηρεάζουν τη λειτουργία του μυελού των οστών (για την παραγωγή αιμοσφαιρίων), όπως φάρμακα με πενικιλλαμίνη και κυτταροτοξικά φάρμακα.

Εάν παρατηρήσετε ανεξήγητη εκχύμωση ή αιμορραγία κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εάν εμφανίσετε σημάδια λοίμωξης, επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό σας.

Λοιμώξεις

Η θεραπεία με Jayemprī αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων και οι λοιμώξεις ενδέχεται να αποβούν πιο σοβαρές (βλ. επίσης παράγραφο 4).

Επειδή η ανεμευλογιά (προκαλούμενη από τον ιό του έρπητα ζωστήρα (VZV)) μπορεί να είναι σοβαρή όταν λαμβάνετε το Jayemprī, πρέπει να αποφεύγετε οποιαδήποτε επαφή με άτομα που πάσχουν από ανεμευλογιά ή έρπητα ζωστήρα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν ήρθατε σε επαφή με οποιονδήποτε εκδήλωσε ανεμευλογιά ή έρπητα ζωστήρα.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν χρειάζεστε αντιική θεραπεία και εάν πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με Jayemprī.

Εξετάσεις αίματος

Κατά τη διάρκεια των 8 πρώτων εβδομάδων της θεραπείας θα χρειαστεί να υποβάλλεστε σε εξετάσεις αίματος τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για τον έλεγχο των αιματολογικών σας παραμέτρων.

Ενδεχομένως να χρειαστείτε συχνότερες εξετάσεις αίματος, εάν:

- Λαμβάνετε υψηλές δόσεις Jayemprī
- Είστε ηλικιωμένοι
- Πάσχετε από νεφρική ή ηπατική διαταραχή

Μετά από 8 εβδομάδες, οι εξετάσεις αίματος θα πραγματοποιούνται μία φορά τον μήνα ή τουλάχιστον μία φορά το τρίμηνο.

Παραλλαγές του TPMT και του γονιδίου NUDT15

Εάν έχετε κληρονομικές παραλλαγές του TPMT ή/και του NUDT15 (γονιδίων που εμπλέκονται στη διάσπαση της αζαθειοπρίνης στον οργανισμό) διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο λοιμώξεων και τριχόπτωσης και ενδέχεται, σε αυτήν την περίπτωση, ο γιατρός σας να σας χορηγήσει μικρότερη δόση.

Επίσης, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας ζητήσει να υποβληθείτε σε μια εξέταση για να ελέγξει πόσο καλά μπορεί το σώμα σας να διασπά το φάρμακο. Μετά την εξέταση, ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση σας.

Πελάγρα

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε διάρροια, τοπικό μελαγχρωματικό εξάνθημα (δερματίτιδα) και επιδείνωση των ικανοτήτων μνήμης, συλλογισμού ή των λοιπών ικανοτήτων σκέψης (άνοια), καθώς αυτά τα συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύουν έλλειψη βιταμίνης B3 (έλλειψη νικοτινικού οξέος/πελάγρα).

Ηπατική βλάβη

Η θεραπεία με το Jayemprī μπορεί να επηρεάσει το ήπαρ και ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την ηπατική σας λειτουργία. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα ηπατικής βλάβης (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Η λήψη του Jayemprī ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο:

- ανάπτυξης μιας σοβαρής πάθησης που αποκαλείται σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (υπερβολική ενεργοποίηση λευκών αιμοσφαιρίων που συνδέεται με φλεγμονή), το οποίο συνήθως εμφανίζεται σε άτομα με συγκεκριμένους τύπους αρθρίτιδας
- ανάπτυξης όγκων, ειδικότερα εάν λαμβάνεται ανοσοκατασταλτική θεραπεία σε υψηλές δόσεις ή για μεγάλο χρονικό διάστημα
- ανάπτυξης καρκίνου, όπως καρκίνου του δέρματος που προκαλείται από την έκθεση στον ήλιο. Συνεπώς, πρέπει να αποφεύγετε την άσκοπη έκθεση στην ηλιακή και την υπεριώδη ακτινοβολία, πρέπει να φοράτε προστατευτικά ενδύματα και να χρησιμοποιείτε αντηλιακό (με δείκτη προστασίας (SPF) τουλάχιστον 30)
- λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών (όταν το σώμα παράγει λευκά αιμοσφαίρια, που ονομάζονται λεμφοκύτταρα, με ανεξέλεγκτο τρόπο)
- Με θεραπείες που περιέχουν αρκετά ανοσοκατασταλτικά (περιλαμβανομένων των θειοπουρινών, όπως η αζαθειοπρίνη) η πάθηση μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο
- ιογενών λοιμώξεων του λεμφικού συστήματος (λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών που σχετίζονται με τον ιό Epstein-Barr), ειδικότερα εάν χορηγούνται ταυτόχρονα περισσότερα ανοσοκατασταλτικά.

Άλλα φάρμακα και Jayemprī

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό είναι επειδή το Jayemprī μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Jayemprī.

- **Ριμπαβιρίνη**, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ιογενών λοιμώξεων
- **Αλλοπουρινόλη, οξιπουρινόλη ή θειοπουρινόλη** ή άλλοι αναστολείς οξειδάσης της ξανθίνης, όπως η **φεβουξοστάτη** (χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας)
- **Μεσαλαζίνη, ολσαλαζίνη και σουλφασαλαζίνη** (θεραπείες για χρόνια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, όπως η νόσος του Crohn)
- **Αντιπηκτικά, όπως η βαρφαρίνη**

- **Αναστολείς ACE** (όπως η εναλαπρίλη, η λισινοπρίλη, η περινδοπρίλη και η ραμιπρίλη, θεραπείες για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή την καρδιακή ανεπάρκεια)
- **Τριμεθοπρίμη με σουλφαμεθοξαζόλη** (αντιβιοτικό)
- **Σιμετιδίνη** (θεραπεία για τα έλκη της πεπτικής οδού)
- **Ινδομεθακίνη** (θεραπεία για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα)
- **Πενικιλλαμίνη** (χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας)
- **Κυτταροτοξικά φάρμακα** (για τη θεραπεία όγκων, όπως η **μεθοτρεξάτη**)
- **Ο εμβολιασμός με ζωντανά εμβόλια** κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Jayempr μπορεί να είναι επιβλαβής και πρέπει να αποφεύγεται.
- **Ατρακούριο ή χλωριούχο σουξαμεθόνιο** ως μυοχαλαρωτικό σε χειρουργικές επεμβάσεις.
- **Ινφλιξιμάβη** (για τη θεραπεία φλεγμονωδών παθήσεων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn και ψωρίαση)

Πριν από τη χειρουργική επέμβαση ενημερώστε τον γιατρό σας ότι λαμβάνετε αζαθειοπρίνη, διότι τα μυοχαλαρωτικά που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της αναισθησίας ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με την αζαθειοπρίνη.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οι γυναίκες που λαμβάνουν το Jayempr ή οι γυναίκες σύντροφοι ανδρών που λαμβάνουν Jayempr δεν πρέπει να μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωσή της. Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες που λαμβάνουν Jayempr πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωσή της. Οι ενδομήτριες συσκευές αντισύλληψης δεν είναι κατάλληλες για την αντισύλληψη γυναικών που λαμβάνουν Jayempr (ή γυναικών των οποίων οι άνδρες σύντροφοι λαμβάνουν Jayempr).

Εάν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος, συζητήστε το με τον γιατρό σας.

Εάν είστε έγκυος, πρέπει να λάβετε το Jayempr μόνο εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας. **Σε περίπτωση που είστε ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.**

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε έντονο κνησμό χωρίς εξάνθημα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας. Επίσης, μπορεί να παρουσιάσετε ναυτία και απώλεια όρεξης μαζί με κνησμό, που υποδεικνύουν ότι έχετε μια πάθηση που ονομάζεται χολόσταση της κύησης (ασθένεια του ήπατος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης).

Αλλαγές στις αιματολογικές παραμέτρους μπορούν να παρατηρηθούν σε νεογέννητα βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν αζαθειοπρίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συνιστάται η διενέργεια τακτικού ελέγχου των αιματολογικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Jayempr, καθώς μικρές ποσότητες του φαρμάκου ενδέχεται να περάσουν στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε μηχανήματα εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ή εάν αισθάνεστε ζάλη όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Το Jayempr περιέχει νάτριο βενζοϊκό (E211)

Το φάρμακο αυτό περιέχει 1,5 mg νάτριο βενζοϊκό (E211) ανά ml. Το νάτριο βενζοϊκό μπορεί να αυξήσει τον ίκτερο (κίτρινο χρώμα του δέρματος και των ματιών) σε νεογέννητα μωρά (ηλικίας έως και 4 εβδομάδων).

Το Jayemprι περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Jayemprι

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δόση

Η δόση του Jayemprι εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος, την πάθηση για τη θεραπεία της οποίας προορίζεται, κατά πόσον είναι αποτελεσματικός ο έλεγχός της και τη γενικότερη κατάσταση της υγείας σας. Ο γιατρός σας θα βρει την κατάλληλη δόση για εσάς και ενδέχεται να την προσαρμόσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για πόσο διάστημα θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το φάρμακο.

Για την πρόληψη της απόρριψης οργάνου μετά από μεταμόσχευση, η συνήθης δόση έναρξης είναι 5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους και ανά ημέρα ενώ, στη συνέχεια, η δόση μειώνεται μετά από μερικές εβδομάδες ή μήνες σε περίπου 1 έως 4 mg ανά κιλό σωματικού βάρους την ημέρα. Η δόση για τις υπόλοιπες παθήσεις είναι συνήθως 1 έως 3 mg ανά κιλό σωματικού βάρους και ανά ημέρα.

Νεφρική/ηπατική νόσος

Η δόση σας ενδέχεται να πρέπει να μειωθεί εάν πάσχετε από νεφρική ή ηπατική νόσο.

Χρήση σε παιδιά

Η δόση για τα παιδιά και τους εφήβους είναι ίδια με τη δόση για τους ενήλικες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αζαθειοπρίνης σε παιδιά δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί για τη θεραπεία της χρόνιας φλεγμονής των αρθρώσεων (νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα) και της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνεπώς, η χρήση του Jayemprι για τις συγκεκριμένες παθήσεις σε παιδιά δεν συνιστάται.

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς

Ενδέχεται να απαιτείται μειωμένη δόση.

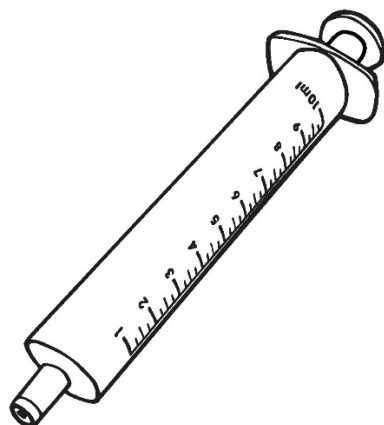
Το Jayemprι με τροφή και ποτό

Το Jayemprι πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από γεύμα ή ρόφημα γάλακτος. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μετά από κάθε δόση Jayemprι πρέπει να πίνετε λίγο νερό. Αυτό θα σας βοηθήσει να βεβαιωθείτε ότι ολόκληρη η δόση του φαρμάκου πηγαίνει στο πεπτικό σας σύστημα.

Χειρισμός

Η συσκευασία περιέχει μια φιάλη 200 ml φαρμάκου, ένα πόμα, έναν προσαρμογέα φιάλης και δύο δοσιμετρικές σύριγγες (μία σύριγγα των 3 ml και μία σύριγγα των 10 ml). Χρησιμοποιείτε πάντα τις σύριγγες που παρέχονται για να λάβετε το φάρμακό σας.



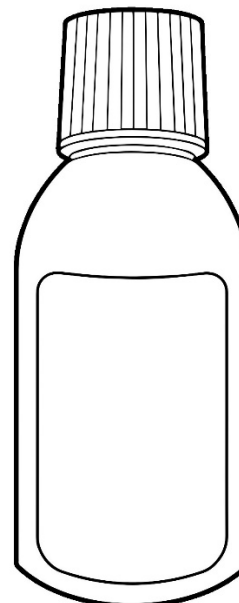
σύριγγα 10 ml
(για δόσεις μεγαλύτερες από 3 ml)



σύριγγα 3 ml
(για δόσεις μικρότερες από ή ίσες με 3 ml)



Προσαρμογέας φιάλης



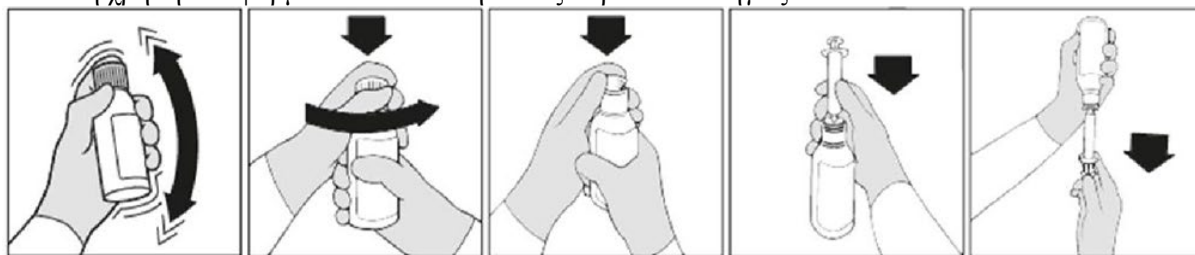
Φιάλη

- Η **μικρότερη** σύριγγα των 3 ml για χορήγηση από το στόμα φέρει σήμανση από 0,5 ml έως 3 ml με διαβαθμίσεις ανά 0,1 ml. Χρησιμοποιείται για τη μέτρηση δόσεων έως 30 mg που προσαρμόζονται ανά 1 mg (0,1 ml).
Για παράδειγμα:
 - εάν η συνταγογραφούμενη δόση είναι 14 mg, χρησιμοποιείτε τη σύριγγα των 3 ml και αντλείτε όγκο 1,4 ml.
 - εάν η συνταγογραφούμενη δόση είναι 26 mg, χρησιμοποιείτε τη σύριγγα των 3 ml και αντλείτε όγκο 2,6 ml.
- Η **μεγαλύτερη** σύριγγα των 10 ml για χορήγηση από το στόμα φέρει σήμανση από 1 ml έως 10 ml με διαβαθμίσεις ανά 0,25 ml. Χρησιμοποιείται για τη μέτρηση δόσεων μεγαλύτερων από 30 mg που προσαρμόζονται ανά 2,5 mg (0,25 ml).
Για παράδειγμα:
 - εάν η συνταγογραφούμενη δόση είναι 32 mg, χρησιμοποιείτε τη σύριγγα των 10 ml και αντλείτε όγκο 3,25 ml.
 - εάν η συνταγογραφούμενη δόση είναι 54 mg, χρησιμοποιείτε τη σύριγγα των 10 ml και αντλείτε όγκο 5,5 ml.
 - εάν η συνταγογραφούμενη δόση είναι 140 mg, χρησιμοποιείτε τη σύριγγα των 10 ml και αντλείτε όγκο 10,0 ml και στη συνέχεια 4,0 ml (συνολικά 14 ml).

Είναι σημαντικό να χρησιμοποιείτε τη σωστή δοσιμετρική σύριγγα για το φάρμακό σας. Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας υποδείξουν τη σύριγγα που πρέπει να χρησιμοποιήσετε ανάλογα με τη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν λαμβάνετε ή χορηγείτε το φάρμακο σε παιδί ή σε κάποιον άλλο, πλύνετε τα χέρια σας πριν και μετά τη χορήγηση της δόσης. Να καθαρίζετε τυχόν διαρρέουσα ποσότητα αμέσως. Για να μειωθεί ο κίνδυνος έκθεσης στο φάρμακο, χρησιμοποιήστε γάντια μίας χρήσης κατά τον χειρισμό του Jayemprī. Εάν το Jayemprī έρθει σε επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη, η περιοχή πρέπει να ξεπλένεται αμέσως και σχολαστικά με σαπούνι και νερό.

Κατά τη χρήση του φαρμάκου ακολουθήστε τις παρακάτω οδηγίες:



Εικόνα 1

Εικόνα 2

Εικόνα 3

Εικόνα 4

Εικόνα 5

1. Φορέστε γάντια μίας χρήσης πριν από τον χειρισμό του Jayemprí.
2. Ανακινήστε τη φιάλη για να αναμείξετε καλά το φάρμακο (**εικόνα 1**).
3. Αφαιρέστε το πώμα της φιάλης (**εικόνα 2**), πιέστε τον προσαρμογέα σταθερά στο άνω τμήμα της φιάλης και αφήστε τον στο σημείο αυτό για τις μελλοντικές δόσεις (**εικόνα 3**).
4. Ωθήστε το άκρο της δοσιμετρικής σύριγγας μέσα στην οπή του προσαρμογέα (**εικόνα 4**). Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας ενημερώσει ποια σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιείτε.
5. Γυρίστε τη φιάλη ανάποδα (**εικόνα 5**).
6. Τραβήξτε το έμβολο της σύριγγας κατά τρόπο ώστε να εξαχθεί φάρμακο από τη φιάλη στη σύριγγα. Τραβήξτε το έμβολο έως το σημείο της κλίμακας που αντιστοιχεί στη συνταγογραφούμενη δόση (**σχήμα 5**). Εάν έχετε αμφιβολίες για την ποσότητα του φαρμάκου που πρέπει να εξαχθεί στη σύριγγα, να ρωτάτε πάντα τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
7. Επαναφέρετε τη φιάλη σε όρθια θέση και αφαιρέστε προσεχτικά τη σύριγγα από τον προσαρμογέα, κρατώντας την από τον κύλινδρο και όχι από το έμβολο.
8. Βάλτε απαλά την άκρη της σύριγγας στο στόμα σας και στο εσωτερικό του μάγουλου.
9. Αργά και απαλά πιέστε το έμβολο προς τα κάτω ώστε το φάρμακο να εκτοξευτεί απαλά στο εσωτερικό του μάγουλού σας και να το καταπιείτε. ΜΗΝ πιέζετε βίαια το έμβολο και μην εκτοξεύετε το φάρμακο στο πίσω μέρος του στόματος ή του λαιμού σας διότι υπάρχει κίνδυνος να πνιγείτε.
10. Απομακρύνετε τη σύριγγα από το στόμα σας.
11. Καταπιείτε τη δόση του πόσιμου ελαιωρήματος και, στη συνέχεια, πείτε λίγο νερό και βεβαιωθείτε ότι δεν έχει μείνει φάρμακο στο στόμα σας.
12. Τοποθετήστε το πώμα στη φιάλη με τον προσαρμογέα στη θέση του. Βεβαιωθείτε ότι το πώμα είναι ερμητικά κλειστό.
13. Πλύνετε τη σύριγγα με κρύο ή χλιαρό νερό και ξεπλύνετε καλά. Κρατήστε τη σύριγγα κάτω από το νερό και κινήστε το έμβολο προς τα επάνω και προς τα κάτω αρκετές φορές ώστε να βεβαιωθείτε ότι το εσωτερικό της σύριγγας είναι καθαρό. Αφήστε τη σύριγγα να στεγνώσει εντελώς προτού τη χρησιμοποιήσετε και πάλι για την επόμενη δόση. Αποθηκεύετε τη σύριγγα σε καθαρό χώρο μαζί με το φάρμακο.

Επαναλάβετε τα παραπάνω για κάθε δόση όπως σας έχει υποδείξει ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Jayemprí από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Jayemprí από την κανονική, ενημερώστε τον γιατρό σας ή μεταβείτε αμέσως σε νοσοκομείο. Πάρτε τη συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας.

Η πιθανότερη επίδραση της υπερδοσολογίας είναι η καταστολή του μυελού των οστών που φθάνει στο μέγιστο 9-14 ημέρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Η καταστολή του μυελού των οστών μειώνει τον αριθμό των αιμοσφαιρίων σας και, σε σοβαρές περιπτώσεις, οδηγεί σε επικίνδυνες λοιμώξεις και άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ορισμένα συμπτώματα της καταστολής του μυελού των οστών είναι αίσθημα κόπωσης, έλκη στο στόμα και στον φάρυγγα, πυρετός και λοίμωξη, καθώς και ανεξήγητη εκχύμωση και αιμορραγία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Jayempri

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως.

Εάν ξεχάσετε περισσότερες από μία δόσεις, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Jayempri

Η θεραπεία με Jayempri πρέπει να χορηγείται πάντα υπό στενή ιατρική επίβλεψη. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν επιθυμείτε να διακόψετε προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν εμφανιστεί οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε τη λήψη του Jayempri και ενημερώστε τον γιατρό σας ή μεταβείτε αμέσως σε νοσοκομείο:

- Αλλεργική αντίδραση, ενδείξεις της οποίας μπορεί να είναι: γενική κόπωση, ζάλη, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος) ή διάρροια, υψηλή θερμοκρασία σώματος (πυρετός), τρόμος ή ρίγος, ερυθρότητα του δέρματος, δερματικά οζίδια ή δερματικό εξάνθημα, πόνος στους μυς ή τις αρθρώσεις, αλλαγές στο χρώμα των ούρων (νεφρικά προβλήματα), σύγχυση, αίσθημα ελαφριάς ζάλης ή αδυναμίας (που προκαλείται από χαμηλή αρτηριακή πίεση).
- προβλήματα με το αίμα και τον μυελό των οστών σας, στις ενδείξεις των οποίων περιλαμβάνεται αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, εύκολος μωλωπισμός, ασυνήθιστη αιμορραγία ή λοιμώξεις (αυτές μπορεί να είναι πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα).

Εάν εμφανιστεί οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε τον γιατρό σας ή μεταβείτε αμέσως σε νοσοκομείο:

- πυρετός ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία λοίμωξης, όπως πονοκέφαλος και πόνοι στο σώμα, βήχας ή δυσκολία στην αναπνοή (παρόμοια με λοίμωξη στο θώρακα)
 - εάν έχετε έρθει σε επαφή με άτομο που πάσχει από ανεμευλογιά ή έρπη ζωστήρα
 - Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται ως ακολούθως: μαύρα κόπρανα (μέλαινες κενώσεις), αίμα στα κόπρανα, κοιλιακό άλγος ή κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου των ματιών
 - Εάν εμφανίζετε μώλωπες εύκολα ή εάν παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία
 - Αισθάνεστε εξαιρετικά κουρασμένοι
 - Εάν παρατηρήσετε εξογκώματα σε οποιοδήποτε σημείο στο σώμα σας
 - Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε αλλαγή στο δέρμα σας, για παράδειγμα φλύκταινες ή αποφολιδωμένο δέρμα
- Η υγεία σας ξαφνικά επιδεινώνεται

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στις εξετάσεις αίματος (λευκοπενία), που ενδέχεται να προκαλέσουν λοίμωξη
- Λοιμώξεις σε αποδέκτες μοσχευμάτων που λαμβάνουν Jayemprī σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα (θρομβοκυτταροπενία) που ενδέχεται να σας κάνουν να εμφανίζετε μώλωπες ή να αιμορραγείτε πιο εύκολα
- Ναυτία, περιστασιακά συνοδευόμενη από έμετο

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), που ενδέχεται να σας προκαλέσει κόπωση, πονοκέφαλο, δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση, αίσθημα ζάλης και χλωμάδα
- Φλεγμονή στο πάγκρεας, ειδικότερα σε αποδέκτες μοσχευμάτων και σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου
- Λοιμώξεις σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει άλλα ανοσοκατασταλτικά σε συνδυασμό με την αζαθειοπρίνη
- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- Ηπατικά προβλήματα, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν ανοιχτόχρωμα κόπρανα, σκουρόχρωμα ούρα, κνησμό και κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών
- Συμφόρηση της χολής
- Επιδείνωση των τιμών της ηπατικής λειτουργίας

Η ηπατική βλάβη και η συμφόρηση της χολής είναι δοσοεξαρτώμενες και συνήθως υποχωρούν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- Διάφοροι τύποι καρκίνου, όπως καρκίνος του αίματος, των λεμφαδένων και του δέρματος (κακοήθεις διαταραχές του αιμοποιητικού συστήματος όπως οξεία μυελογενής λευχαιμία και μυελοδυσπλασία, που αποτελούν χαρακτηριστικά της καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος)
- Μείωση του αριθμού ορισμένων λευκών ή ερυθρών αιμοσφαιρίων (ακοκκιοκυττάρωση, απλαστική αναιμία, ερυθροειδής υποπλασία), όλων των αιμοσφαιρίων (πανκυτταροπενία), αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών, ασυνήθιστα μεγάλων ανώριμων ερυθρών αιμοσφαιρίων (μεγαλοβλαστική αναιμία) και μικρών ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Παρότι οι αλλαγές στα χαρακτηριστικά των συστατικών του αίματος συμβαίνουν συνήθως κατά την έναρξη της θεραπείας, μπορούν επίσης να εμφανιστούν και αργότερα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ως εκ τούτου, συνιστάται ο τακτικός έλεγχος των αιματολογικών παραμέτρων, ακόμη και για τους ασθενείς που παραμένουν σταθεροί κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας
- Σοβαρή ηπατική βλάβη που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή, σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία (όπως ηπατική βλάβη, μη κιρρωτική πυλαία υπέρταση, πυλαιοκολποειδική αγγειακή νόσος). Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: κιτρίνισμα του δέρματος και του λευκού μέρους των ματιών (ίκτερος), μώλωπες πιο εύκολα από ό,τι συνήθως, κοιλιακή δυσφορία, απώλεια όρεξης, κόπωση, ναυτία ή έμετο.
Σε ορισμένες περιπτώσεις, η διακοπή της θεραπείας με Jayemprī ενδέχεται να βελτιώσει τα συμπτώματα

- Τριχόπτωση Σε αρκετές περιπτώσεις, η κατάσταση ενδέχεται να βελτιωθεί ακόμη και εάν συνεχίσετε να λαμβάνετε αζαθειοπρίνη. Η σχέση μεταξύ της τριχόπτωσης και της χρήσης αζαθειοπρίνης δεν είναι σαφής

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- Αναιμία λόγω αυξημένης διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμολυτική αναιμία)
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με φλυκταίνωση και αποκόλληση του δέρματος, ειδικότερα στα άκρα, το στόμα, τα μάτια και την περιοχή των γεννητικών οργάνων, που σχετίζεται με κακή γενική κατάσταση της υγείας και πυρετό (σύνδρομο Stevens- Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- Έχουν αναφερθεί ποικίλες αντιδράσεις, πιθανόν αλλεργικής προέλευσης. Ενδείξεις τέτοιων αντιδράσεων υπερευαισθησίας μπορούν να είναι αίσθημα αδιαθεσίας, ζάλη, υπνηλία, ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), έμετος, διάρροια, πυρετός, ρίγη, δερματικό εξάνθημα, αγγειακή φλεγμονή, πόνος στους μυς και τις αρθρώσεις, πτώση στην αρτηριακή πίεση, νεφρικά και ηπατικά προβλήματα και απόφραξη του χοληδόχου πόρου (απόφραξη των χοληφόρων). Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- Η πνευμονία παρουσιάζει βελτίωση μετά τη διακοπή της θεραπείας με Jayemprī
- Σοβαρές φλεγμονώδεις νόσοι του παχέος εντέρου (κολίτιδα, εκκολπωματίτιδα) και διάτρηση εντέρου σε αποδέκτες μοσχευμάτων
- Σοβαρή διάρροια σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου
- Γαστρεντερικές διαταραχές που οδηγούν σε διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, ναυτία και έμετο
- Συγκεκριμένος τύπος λεμφώματος (ηπατοσπληνικό λέμφωμα T-κυττάρων)
- Νόσος της λευκής ουσίας του εγκεφάλου (ΠΠΑ), που προκαλείται από τον ιό JC

Εάν πάσχετε από ναυτία με περιστασιακούς έμετους, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας ζητήσει να λαμβάνετε το Jayemprī μετά από γεύμα για να μειώσετε αυτά τα συμπτώματα. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε σοβαρή διάρροια ή ναυτία και έμετο.

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Ελλειψη βιταμίνης B3 (πελάγρα) σχετιζόμενη με τοπικό μελαγχρωματικό δερματικό εξάνθημα (δερματίτιδα), διάρροια και μείωση των ικανοτήτων μνήμης, συλλογισμού και σκέψης (άνοια).
- Ενδέχεται να εμφανίσετε εξάνθημα (διογκωμένες προεξοχές κόκκινου, ροζ ή μοβ χρώματος που είναι επώδυνες στο άγγιγμα), ειδικότερα στα άνω άκρα, τα άκρα χειρός, τα δάχτυλα των χεριών, το πρόσωπο και τον λαιμό, τα οποία ενδεχομένως να συνοδεύονται από πυρετό (σύνδρομο Sweet, γνωστό επίσης ως οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση).
- Ευαισθησία στην ηλιακή ακτινοβολία, η οποία μπορεί να προκαλέσει αποχρωματισμό του δέρματος ή εξάνθημα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Jayemprī

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στη φιάλη μετά τη λέξη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

- Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
- Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για την αποφυγή της αλλοίωσης του φαρμάκου και τη μείωση του κινδύνου τυχαίας διαρροής.
- Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης, απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο περιεχόμενο μετά από 12 εβδομάδες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Jayemprī

Η δραστική ουσία είναι η αζαθειοπρίνη. Ένα ml εναιωρήματος περιέχει 10 mg αζαθειοπρίνης.

Τα άλλα συστατικά είναι νάτριο βενζοϊκό (E211), σουκραλόζη (E955), βελτιωτικό γεύσης μπανάνα, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος, ξανθάνης κόμμι και ύδωρ κεκαθαρμένο. Βλ. ενότητα 2 «Το Jayemprī περιέχει νάτριο βενζοϊκό» και «Το Jayemprī περιέχει νάτριο».

Εμφάνιση του Jayemprī και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Jayemprī είναι κίτρινο, ιξώδες πόσιμο εναιώρημα. Διατίθεται σε γυάλινες φιάλες των 200 ml που κλείνουν με ανθεκτικό πώμα ασφαλείας για λόγους προστασίας των παιδιών. Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη, έναν προσαρμογέα φιάλης και δύο δοσιμετρικές σύριγγες (μία σύριγγα διαβαθμισμένη, περιεκτικότητας 3 ml, και μία σύριγγα διαβαθμισμένη, περιεκτικότητας 10 ml). Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας υποδείξουν τη σύριγγα που πρέπει να χρησιμοποιήσετε ανάλογα με τη δόση που έχει συνταγογραφηθεί.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Γερμανία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Για τη μέτρηση της δόσης σε ml σύμφωνα με τη συνταγογραφούμενη δοσολογία, στη συσκευασία περιλαμβάνονται δύο σύριγγες για χορήγηση από το στόμα: μία σύριγγα των 3 ml και μία σύριγγα των 10 ml. Οι σύριγγες για χορήγηση από του στόματος είναι διαβαθμισμένες ανά 0,1 ml (1 mg) και 0,25 ml (2,5 mg) αντίστοιχα.

Ο ακόλουθος πίνακας δείχνει για μεγάλο εύρος ηλικιών, βάρους και δόσεων, τη μετατροπή του βάρους της δόσης (mg) σε όγκο (ml) με τη χρήση δύο συριγγών για χορήγηση από το στόμα.

Πίνακας 1: Μετατροπή του βάρους της δόσης (mg) σε όγκο (ml) με τη χρήση δύο συρίγγων για χορήγηση από το στόμα

Ηλικία (έτη)	Σωματικό βάρος* (Kg)	Δόση†									
		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 μήνας	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 μήνες	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 μήνες	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 μήνες	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 μήνες	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 μήνες	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^ο εκατοστημόριο για αγόρια σύμφωνα με τα στοιχεία από τις καμπύλες ανάπτυξης του ΠΟΥ (0-10 ετών) και του HB (11-18 ετών)

†Οι δόσεις μικρότερες ή ίσες με 30 mg πρέπει να αντλούνται με τη χρήση της σύριγγας 3 ml για χορήγηση από το στόματος, με διαβαθμίσεις του 0,1 ml (1 mg). Οι δόσεις μεγαλύτερες από 30 mg πρέπει να αντλούνται με τη χρήση της σύριγγας 10 ml για χορήγηση από το στόματος, με διαβαθμίσεις των 0,25 ml (2,5 mg) (σκιασμένα κελιά).

Ο επαγγελματίας υγείας πρέπει να υποδεικνύει στον ασθενή ή τον φροντιστή ποια σύριγγα να χρησιμοποιεί ώστε να διασφαλίζεται η χορήγηση της σωστής ποσότητας.