

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jayempi 10 mg/mL sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun mL di sospensione contiene 10 mg di azatioprina.

Eccipienti con effetti noti

La sospensione contiene 1,5 mg di sodio benzoato (E211) per ciascun mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale

Sospensione viscosa gialla

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Jayempi è indicato in associazione agli altri immunosoppressori per la profilassi del rigetto di trapianto in pazienti sottoposti a trapianti allogenici di rene, fegato, cuore, polmone o pancreas. Azatioprina è indicata in regimi terapeutici immunosoppressivi come coadiuvante degli immunosoppressori che costituiscono il trattamento principale (immunosoppressione di base).

Jayempi è usato come antimetabolita ad azione immunosoppressiva in monoterapia o, più comunemente, in associazione ad altri agenti (solitamente corticosteroidi) e/o procedure che condizionano la risposta immunitaria.

Jayempi è indicato nei pazienti intolleranti ai glucocorticosteroidi o nel caso in cui la risposta terapeutica risulti inadeguata malgrado il trattamento con dosi elevate di glucocorticosteroidi nelle seguenti malattie:

- artrite reumatoide severa in fase attiva (poliartrite cronica) non controllabile con agenti meno tossici (medicinali antireumatici modificanti la malattia, DMARD),
- epatite autoimmune,
- lupus eritematoso sistemico,
- dermatomiosite,
- poliarterite nodosa,
- pemfigo volgare e pemfigoide bolloso,
- malattia di Behçet,
- anemia emolitica autoimmune refrattaria, causata da anticorpi IgG caldi,
- porpora trombocitopenica idiopatica refrattaria cronica.

Jayempi è usato per il trattamento di forme da moderatamente severe a severe di malattie infiammatorie intestinali (IBD) croniche (morbo di Crohn o colite ulcerosa) in pazienti che necessitano di terapia con glucocorticosteroidi, laddove tuttavia sussista un'intolleranza a questi ultimi o la malattia non sia trattabile con altri mezzi comuni di prima scelta.

Inoltre, è indicato in pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante, qualora sia consigliata una terapia immunomodulante ma la terapia con interferone beta non sia applicabile o qualora sia stato raggiunto un decorso stabile grazie a un precedente trattamento con azatioprina.

Jayempi è indicato per il trattamento della miastenia gravis generalizzata. A seconda della severità della malattia, è necessario che Jayempi sia somministrato in associazione a glucocorticosteroidi a causa della lenta insorgenza dell'azione all'inizio del trattamento; la dose di glucocorticosteroidi deve essere gradualmente ridotta dopo diversi mesi di trattamento.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Jayempi deve essere avviata da un medico esperto nella somministrazione e nel monitoraggio di medicinali immunosoppressori.

Posologia

Trapianto

In base al regime terapeutico immunosoppressivo selezionato, il primo giorno di terapia è possibile somministrare una dose fino a 5 mg/kg di peso corporeo/die.

La dose di mantenimento può essere compresa tra 1 e 4 mg/kg di peso corporeo/die e deve essere regolata in funzione delle esigenze cliniche e della tolleranza ematologica.

La terapia a base di azatioprina deve essere continuata per sempre, anche se sono necessarie solo dosi basse, a causa del rischio di rigetto dell'innesto.

Sclerosi multipla (esclusivamente negli adulti)

La dose abituale per il trattamento delle forme recidivanti di sclerosi multipla è compresa tra 2 e 3 mg/kg di peso corporeo/die.

Può essere necessario proseguire il trattamento per più di 1 anno prima che l'effetto si manifesti e possono occorrere almeno 2 anni per conseguire l'effettivo controllo della malattia.

Miastenia gravis

La dose raccomandata per il trattamento della miastenia gravis è compresa tra 2 e 3 mg/kg di peso corporeo/die.

I risultati positivi del trattamento si manifestano generalmente non prima di 2-6 mesi dal suo inizio. A seconda della severità della malattia, all'inizio del trattamento Jayempi deve essere somministrato in associazione a glucocorticosteroidi a causa della lenta insorgenza dell'effetto. La dose di glucocorticosteroidi può essere ridotta gradualmente nell'arco di diversi mesi.

Il trattamento con Jayempi deve essere continuato per almeno 2 o 3 anni.

Epatite cronica attiva autoimmune

Di norma, la dose iniziale è compresa tra 1,0 e 1,5 mg/kg di peso corporeo/die e la dose di mantenimento può arrivare fino a 2 mg/kg di peso corporeo/die.

Dose in altre condizioni

Generalmente, la dose iniziale è compresa tra 1 e 3 mg/kg di peso corporeo/die e deve essere regolata in funzione della risposta clinica (che può non essere evidente per settimane o mesi) e della tolleranza ematologica.

Nel momento in cui si osserva una risposta terapeutica, è opportuno prendere in considerazione la riduzione della dose di mantenimento al livello minimo compatibile con il mantenimento di tale risposta. Nel caso in cui non si manifesti alcun miglioramento nelle condizioni del paziente nell'arco di 3-6 mesi, si deve valutare la possibilità di sospendere la somministrazione del medicinale.

La dose di mantenimento necessaria può variare da meno di 1 mg/kg/peso corporeo/die a 3 mg/kg/peso corporeo/die a seconda della condizione clinica da trattare e della risposta individuale del paziente, compresa la tolleranza ematologica.

Tuttavia, nei pazienti con IBD si deve considerare una durata del trattamento di almeno 12 mesi, laddove una risposta può essere riconoscibile clinicamente solo dopo 3 o 4 mesi.

Interazioni con inibitori della xantina ossidasi

In caso di uso concomitante di inibitori della xantina ossidasi, quali allopurinolo, ossipurinolo e tiopurinolo, la dose di azatioprina deve essere ridotta a un quarto della dose normale, poiché allopurinolo, ossipurinolo e tiopurinolo riducono il metabolismo di azatioprina (vedere paragrafo 4.5).

La tabella seguente mostra, per fasce di età, peso e dosi, la conversione da dose (mg) a volume (mL) con le due siringhe orali.

Tabella 1. Conversione da dose (mg) a volume (mL) utilizzando le due siringhe orali

Età (Anni)	Peso* (Kg)	Dose†									
		1 mg/kg		2 mg/kg		3 mg/kg		4 mg/kg		5 mg/kg	
		mg	mL	mg	mL	mg	mL	mg	mL	mg	mL
0	3,3	3,3	0,3	6,6	0,7	9,9	1,0	13,2	1,3	16,5	1,7
1 mese	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 mese	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 mese	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 mese	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 mese	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 mese	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° percentile per bambini e adolescenti di sesso maschile estrapolato dalle curve di crescita dell'OMS (0-10 anni) e del Regno Unito (11-18 anni).

†Dosi inferiori o pari a 30 mg da prelevare utilizzando la siringa per somministrazione orale da 3 mL (rossa) con graduazioni da 0,1 mL (1 mg). Dosi superiori a 30 mg da prelevare utilizzando la siringa per somministrazione orale da 12 mL (bianca) con graduazioni da 0,25 mL (2,5 mg) (riquadri con sfondo grigio).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Trapianto

Nella popolazione pediatrica la posologia è identica a quella per gli adulti.

Miastenia gravis

Nella popolazione pediatrica la posologia è identica a quella per gli adulti.

Epatite autoimmune attiva cronica

Nella popolazione pediatrica la posologia è identica a quella per gli adulti.

Dose in altre condizioni

Nella popolazione pediatrica la posologia è identica a quella per gli adulti.

Artrite idiopatica giovanile

La sicurezza e l'efficacia di Jayempi nei bambini (0-16 anni) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Sclerosi multipla

Non vi è alcuna informazione sull'uso di Jayempi nella popolazione pediatrica per l'indicazione di sclerosi multipla.

Bambini in sovrappeso

I bambini considerati in sovrappeso possono necessitare di dosi al limite superiore dell'intervallo di dosaggio. Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio della risposta al trattamento (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Si raccomanda di monitorare la funzionalità renale ed epatica e, in caso di compromissione, di ridurre la dose (vedere paragrafo 4.2). La dose utilizzata deve essere al limite inferiore del normale intervallo di dose. Per quanto riguarda i controlli dell'emocromo, vedere il paragrafo 4.4.

Compromissione renale ed epatica

Nei pazienti con compromissione epatica e/o renale la dose deve essere ridotta fino al limite inferiore del normale intervallo (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con deficit di TPMT

I pazienti con attività ereditaria scarsa o assente di tiopurina S-metiltransferasi (TPMT) presentano un rischio maggiore di tossicità severa da azatioprina a seguito di dosi convenzionali di azatioprina e generalmente necessitano di una riduzione sostanziale della dose. La dose iniziale ottimale per i pazienti omozigoti con il deficit non è stata stabilita (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

La maggior parte dei pazienti eterozigoti con deficit di TPMT può tollerare le dosi di azatioprina raccomandate, ma alcuni possono necessitare di una riduzione della dose. Sono disponibili test genotipici e fenotipici di TPMT (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con variante NUDT15

I pazienti che hanno ereditato il gene NUDT15 mutato sono a maggiore rischio di tossicità severa da azatioprina (vedere paragrafo 4.4). Questi pazienti necessitano in generale di una riduzione della dose, in particolare quelli omozigoti per la variante di NUDT15. È possibile valutare l'opportunità di eseguire test genotipici delle varianti di NUDT15 prima di iniziare la terapia con azatioprina. In ogni caso, è necessario un attento monitoraggio dell'emocromo (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Jayempi è per uso orale e deve essere agitato fino a ridispersione prima della somministrazione.

Per misurare la dose in mL secondo la posologia prescritta, nella confezione sono incluse due siringhe per somministrazione orale: da 3 mL (con stantuffo rosso) e da 12 mL (con stantuffo bianco). Le siringhe per somministrazione orale sono graduate, rispettivamente, in incrementi da 0,1 mL (1 mg) e da 0,25 mL (2,5 mg).

L'operatore sanitario deve indicare al paziente o alla persona che lo assiste quale siringa va utilizzata per assicurare la somministrazione del volume corretto.

Negli adulti senza problemi di deglutizione, le formulazioni orali solide possono essere più adatte e pratiche.

Jayempi deve essere assunto almeno un'ora prima o due ore dopo i pasti o il consumo di latte.

Dopo ogni dose deve essere assunta acqua per assicurare il rilascio corretto e costante del medicinale nello stomaco.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo azatioprina, a 6-mercaptopurina (metabolita di azatioprina) o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Qualsiasi vaccino vivo, in particolare anti BCG, vaiolo, febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio

In caso di infezioni severe preesistenti e di disturbi severi della funzionalità del fegato e del midollo osseo e in presenza di pancreatite, la terapia con Jayempi deve essere iniziata solo dopo un'attenta analisi dei rischi/benefici e con le precauzioni specificate di seguito.

Particolare attenzione deve essere dedicata al monitoraggio dell'emocromo. Se necessario, la dose di mantenimento deve essere ridotta il più possibile, a condizione che ci sia una risposta clinica.

Azatioprina deve essere prescritta solo se gli effetti ematologici ed epatici nel paziente possono essere adeguatamente monitorati per tutta la durata della terapia.

Durante le prime 8 settimane di trattamento, è necessario eseguire un emocromo completo, compresa la conta delle piastrine, almeno una volta alla settimana. Occorre controllare l'emocromo con una frequenza maggiore nei seguenti casi:

- se vengono usate dosi elevate
- nei pazienti anziani
- se la funzionalità renale è compromessa. Qualora si manifesti tossicità ematologica, la dose deve essere ridotta (vedere anche i paragrafi 4.2 e 5.2)
- se la funzionalità epatica è compromessa. In questo caso, la funzionalità epatica deve essere monitorata regolarmente e, qualora si manifesti tossicità epatica o ematologica, la dose deve essere ridotta (vedere anche i paragrafi 4.2 e 5.2).

In particolare, i pazienti con funzionalità epatica compromessa necessitano di un monitoraggio particolare durante l'uso di azatioprina, poiché sono stati segnalati casi di danni epatici con rischio per la vita (vedere paragrafo 4.8). Ciò è particolarmente importante nei pazienti con compromissione severa della funzionalità epatica, nei quali azatioprina deve essere usata solo a seguito di un'attenta analisi dei rischi/benefici.

Azatioprina è epatotossica e durante il trattamento è pertanto necessario ripetere periodicamente i test di funzionalità epatica. Test più frequenti sono raccomandati nei pazienti con malattia epatica e in quelli che possono essere sottoposti a terapia con una potenziale reazione avversa epatotossica. Ai pazienti deve essere raccomandato di sospendere immediatamente l'assunzione di azatioprina qualora si manifesti ittero.

L'esame emocromocitometrico può essere eseguito con minore frequenza dopo 8 settimane ed essere ripetuto mensilmente o almeno a intervalli non superiori a 3 mesi (massimo trimestrale).

Al primo segno di un'alterazione anomala nell'emocromo, il trattamento deve essere sospeso immediatamente, poiché il numero di leucociti e piastrine può continuare a diminuire dopo la fine del trattamento.

Ai pazienti che assumono azatioprina deve essere raccomandato di informare immediatamente il medico in merito a qualsiasi manifestazione di infezione, lividura o sanguinamento inattesi o altri segni di mielosoppressione.

La mielosoppressione è reversibile se si sospende tempestivamente azatioprina.

Tiopurina metiltransferasi (TPMT)

Circa il 10 % dei pazienti presenta un'attività ridotta dell'enzima tiopurina metiltransferasi (TPMT) per effetto di un polimorfismo genetico. In particolare nei soggetti omozigoti, la degradazione di azatioprina è compromessa e vi è pertanto un rischio maggiore di effetti mielotossici.

Tali effetti possono essere potenziati dalla somministrazione concomitante di medicinali che inibiscono l'enzima TPMT, per esempio olsalazina, mesalazina e sulfasalazina (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, è stato segnalato un possibile collegamento tra una diminuita attività di TPMT e la leucemia secondaria e la mielodisplasia in singoli pazienti che assumevano 6-mercaptopurina (il metabolita attivo di azatioprina) in associazione ad altri agenti citotossici (vedere paragrafo 4.8).

Prima del trattamento si raccomanda un test per il deficit di TPMT, in particolare per la terapia a base di azatioprina a dosi elevate e con rapido deterioramento dell'emocromo.

Pazienti con variante NUDT15

I pazienti che hanno ereditato il gene NUDT15 mutato sono a maggiore rischio di tossicità severa da azatioprina, come leucopenia precoce e alopecia, con le dosi convenzionali della terapia con tiopurine. Questi pazienti necessitano in generale di una riduzione della dose, in particolare quelli omozigoti per la variante di NUDT15 (vedere paragrafo 4.2). La frequenza di NUDT15 c.415C>T presenta una variabilità etnica del 10 % circa nelle persone originarie dell'Asia orientale, del 4 % negli ispanici, dello 0,2 % negli europei e dello 0 % negli africani. In ogni caso, è necessario l'attento monitoraggio dell'emocromo.

Sindrome di Lesch-Nyhan

Dati limitati indicano che azatioprina non è efficace nei pazienti con deficit ereditario di ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (sindrome di Lesch-Nyhan). Pertanto, azatioprina non deve essere usata in questi pazienti.

Infezione da virus varicella zoster

L'infezione da virus varicella zoster (VZV; varicella e herpes zoster) può diventare severa durante la somministrazione di immunosoppressori (vedere paragrafo 4.8).

Prima di iniziare la somministrazione di immunosoppressori, il medico prescrittore deve controllare se il paziente presenta un'anamnesi di VZV. I test sierologici possono rivelarsi utili ai fini della determinazione di una precedente esposizione.

I pazienti che non presentano un'anamnesi di esposizione devono evitare il contatto con soggetti affetti da varicella o herpes zoster. In caso di esposizione a VZV, si deve prestare particolare attenzione al fine di evitare che i pazienti contraggano varicella o herpes zoster, prendendo in considerazione l'eventualità di un'immunizzazione passiva con immunoglobuline anti varicella zoster (VZIG).

Qualora il paziente contraiga VZV, è necessario adottare misure appropriate, che possono prevedere terapia antivirale, sospensione del trattamento con azatioprina e terapie integrative.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

È stata segnalata PML, un'infezione opportunistica causata dal virus JC, in pazienti che assumevano azatioprina con altri immunosoppressori (vedere paragrafo 4.8). Ai primi segni o sintomi indicativi di PML, si deve sospendere la terapia immunosoppressiva e condurre una valutazione appropriata per stabilire una diagnosi.

Mutagenicità

In pazienti di sesso sia maschile che femminile trattati con azatioprina sono state evidenziate anomalie cromosomiche. È difficile valutare il ruolo di azatioprina nello sviluppo di queste anomalie.

Anomalie cromosomiche, che scompaiono con il tempo, sono state rilevate nei linfociti della prole di pazienti trattati con azatioprina. Fatta eccezione per casi estremamente rari, non sono state osservate evidenze concrete di anomalie nella prole di pazienti trattati con azatioprina.

Azatioprina e luce ultravioletta (UV) a onde lunghe hanno mostrato di avere un effetto clastogenico sinergico in pazienti trattati con azatioprina per una serie di disturbi.

Carcinogenicità

I pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva, fra cui azatioprina, sono esposti a un rischio maggiore di sviluppare disturbi linfoproliferativi e altre neoplasie maligne, in particolare tumori della cute (melanoma e non melanoma), sarcomi (di Kaposi e non di Kaposi) e tumori della cervice uterina *in situ* (vedere paragrafo 4.8). L'aumento del rischio sembra essere correlato al grado e alla durata dell'immunosoppressione. È stato segnalato che la sospensione dell'immunosoppressione può favorire la regressione parziale del disturbo linfoproliferativo.

Di conseguenza, si raccomanda cautela nella somministrazione di un regime di trattamento a base di più immunosoppressori (comprese tiopurine), poiché potrebbe causare disturbi linfoproliferativi, per alcuni dei quali sono stati riportati decessi. L'associazione di più immunosoppressori somministrati in concomitanza accresce il rischio di disturbi linfoproliferativi associati al virus di Epstein-Barr (EBV).

Vi sono segnalazioni di linfoma epatosplenico a cellule T in pazienti con IBD che usano azatioprina insieme a medicinali anti-TNF.

I pazienti che assumono più immunosoppressori possono essere esposti a un rischio di eccessiva immunosoppressione. Pertanto, tale terapia deve essere mantenuta al dosaggio efficace minimo.

Come nel caso dei pazienti con un rischio elevato di sviluppare tumori della cute, l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV deve essere limitata e i pazienti devono indossare indumenti protettivi e usare una crema solare con un fattore di protezione elevato al fine di ridurre al minimo il rischio di tumore della cute e la fotosensibilità (vedere anche paragrafo 4.8).

Sindrome da attivazione macrofagica

La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è una patologia nota, rischiosa per la vita, che può manifestarsi in pazienti con condizioni autoimmuni, in particolare la malattia infiammatoria intestinale (IBD), e l'uso di azatioprina potrebbe aumentare la predisposizione allo sviluppo di questa patologia. In caso di MAS certa o sospetta, la valutazione e la terapia devono essere avviate il prima possibile e il trattamento con azatioprina deve essere sospeso. I medici devono prestare attenzione ai sintomi d'infezione, ad esempio da EBV e citomegalovirus (CMV), in quanto sono noti fattori scatenanti della MAS.

Teratogenicità/misure contraccettive

Negli studi preclinici azatioprina è risultata mutagena e teratogena (vedere paragrafo 5.3). Poiché vi sono risultati contrastanti sul potenziale teratogeno di azatioprina negli essere umani, i pazienti di sesso sia maschile che femminile in età riproduttiva devono adottare misure contraccettive durante la terapia con azatioprina e per almeno sei mesi dopo la sua fine. Questo vale anche per i pazienti con fertilità compromessa a causa di uremia cronica, in quanto di solito la fertilità ritorna alla normalità dopo il trapianto. È stato segnalato che azatioprina interferisce con l'efficacia dei dispositivi

contraccettivi intrauterini (spirale o “spirale di rame” a forma di T). Pertanto, si raccomanda di utilizzare misure contraccettive aggiuntive o di altro tipo (vedere anche paragrafo 4.6).

Inibitori neuromuscolari

Particolare attenzione è necessaria quando azatioprina è somministrata insieme a inibitori neuromuscolari, quali atracurio, rocuronio, cisatracurio o suxametonio (noto anche come succinilcolina) (vedere paragrafo 4.5). Gli anestesisti devono controllare se ai pazienti viene somministrata azatioprina prima di un intervento chirurgico.

Vaccinazione

La vaccinazione con vaccini vivi può causare infezioni in pazienti immunocompromessi. Pertanto, si raccomanda di non somministrare ai pazienti alcun vaccino vivo fino ad almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento con azatioprina (vedere paragrafo 4.5).

Ribavirina

L'uso concomitante di ribavirina e azatioprina non è raccomandato. Ribavirina può ridurre l'efficacia di azatioprina e aumentarne i livelli di tossicità (vedere paragrafo 4.5).

Agenti mielosoppressivi

In caso di uso concomitante di azatioprina e agenti mielosoppressivi, la dose deve essere ridotta.

Eccipienti

Sodio benzoato

Questo medicinale contiene 1,5 mg di sodio benzoato per ogni mL, equivalenti a 300 mg/200 mL.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ossia è essenzialmente “privo di sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Vaccini

L'attività immunosoppressiva di azatioprina può determinare una risposta atipica e potenzialmente dannosa ai vaccini vivi. Pertanto, si raccomanda di non somministrare ai pazienti vaccini vivi fino ad almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento con azatioprina (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti immunodepressi non devono essere vaccinati con vaccini vivi, in quanto sono a rischio di infezione da vaccino vivo (vedere paragrafo 4.4).

È probabile una risposta immunitaria ridotta ai vaccini inattivati o tossoidi. Tale effetto è stato osservato con il vaccino contro l'epatite B tra i pazienti trattati con un'associazione di azatioprina e corticosteroidi. Pertanto, l'esito positivo della vaccinazione deve sempre essere controllato con una determinazione del titolo.

Uno studio clinico limitato ha indicato che le dosi terapeutiche standard di azatioprina non influenzano in modo deleterio la risposta immunitaria a un vaccino pneumococcico polivalente (valutata sulla base della concentrazione media di anticorpi specifici anticapsulari).

Effetti di medicinali somministrati in concomitanza su azatioprina

Ribavirina

Ribavirina inibisce l'enzima inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH), determinando una produzione inferiore di nucleotidi attivi di 6-tioguanina. Mielosoppressione severa è stata segnalata in

seguito alla somministrazione concomitante di azatioprina e ribavirina; pertanto, tale somministrazione concomitante non è consigliata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Agenti citostatici/mielosoppressivi

Ove possibile, la somministrazione concomitante di medicinali citostatici o di medicinali che possono esercitare un effetto mielosoppressivo, come penicillamina, deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4). Vi sono segnalazioni cliniche contrastanti di interazioni, con conseguenti anomalie ematologiche gravi, tra azatioprina e trimetoprim/sulfametossazolo.

Alcune segnalazioni di casi hanno suggerito che anomalie ematologiche possano manifestarsi a causa della somministrazione concomitante di azatioprina e ACE-inibitori.

È stato suggerito che cimetidina e indometacina possano avere effetti mielosoppressivi potenzialmente accentuati dalla somministrazione concomitante di azatioprina.

Allopurinolo/ossipurinolo/tiopurinolo e altri inibitori della xantina ossidasi

L'attività di xantina ossidasi è inibita da allopurinolo, ossipurinolo e tiopurinolo, con conseguente conversione ridotta dell'acido 6-tioinosinico biologicamente attivo in acido 6-tiourico biologicamente inattivo. Qualora allopurinolo, ossipurinolo e/o tiopurinolo siano somministrati insieme a 6-mercaptopurina o azatioprina, la dose di 6-mercaptopurina e azatioprina deve essere ridotta a un quarto della dose originale (vedere paragrafo 4.2).

Sulla base di dati non clinici, altri inibitori di xantina ossidasi, come febuxostat, possono prolungare l'attività di azatioprina, comportando potenzialmente una soppressione potenziata del midollo osseo. La somministrazione concomitante non è raccomandata, poiché i dati sono insufficienti per determinare un'adeguata riduzione della dose di azatioprina.

Derivati aminosalicilati

Esistono evidenze *in vitro* e *in vivo* del fatto che i derivati aminosalicilati (per esempio, olsalazina, mesalazina e sulfasalazina) inibiscono l'enzima TPMT. Pertanto, è necessario prendere in considerazione dosi inferiori di azatioprina in caso di somministrazione concomitante con i derivati aminosalicilati (vedere anche paragrafo 4.4).

Metotrexato

Un quantitativo di 20 mg/m² di metotrexato per via orale ha aumentato l'AUC di 6-mercaptopurina del 31 % circa, mentre un quantitativo di 2 o 5 g/m² di metotrexato per via endovenosa ha aumentato l'AUC di 6-mercaptopurina rispettivamente del 69 % e del 93 %. Pertanto, se azatioprina è somministrata insieme a metotrexato a dosi elevate, si deve regolare la dose per mantenere una conta dei globuli bianchi adeguata.

Effetti di azatioprina su medicinali somministrati in concomitanza

Anticoagulanti

Una riduzione dell'effetto anticoagulante di warfarin è stata segnalata con l'uso concomitante di azatioprina.

Inibitori neuromuscolari

Sono disponibili evidenze cliniche secondo cui azatioprina antagonizza l'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti. I dati sperimentali confermano che azatioprina inverte il blocco neuromuscolare generato da agenti non depolarizzanti e mostrano che azatioprina potenzia il blocco neuromuscolare prodotto da agenti depolarizzanti (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Negli esperimenti condotti su animali si sono verificate malformazioni dovute ad azatioprina. Negli studi sugli animali azatioprina è risultata teratogena ed embriotossica (vedere paragrafo 5.3). Vi sono dati contrastanti sul potenziale teratogeno di azatioprina negli esseri umani. Durante la gravidanza azatioprina deve essere usata solo dopo un'attenta analisi dei rischi/benefici.

I pazienti di sesso sia maschile che femminile in età riproduttiva devono utilizzare metodi contraccettivi durante l'uso di azatioprina. Gli uomini non devono procreare durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo la sua fine. Questo vale anche per i pazienti con fertilità ridotta a causa di uremia cronica, poiché di solito la fertilità ritorna alla normalità dopo trapianto.

Alcune segnalazioni di casi indicano la possibilità che i dispositivi intrauterini (IUD) (spirale o "spirale di rame" a forma di T) non funzionano durante la terapia con azatioprina. Pertanto, devono essere raccomandati metodi contraccettivi aggiuntivi o di altro tipo.

È noto che quantità considerevoli di azatioprina e dei suoi metaboliti passano attraverso la placenta e il sacco amniotico e sono così trasmessi dalla madre al feto.

Alterazioni dell'emocromo (leucopenia e/o trombocitopenia) sono state segnalate in vari neonati le cui madri avevano assunto azatioprina durante la gravidanza. Si consiglia di prestare particolare attenzione al monitoraggio ematologico della madre durante la gravidanza.

Nei neonati è stata rilevata una temporanea compromissione della risposta immunitaria derivante dall'esposizione intrauterina all'associazione di azatioprina con prednisone. Vi sono state segnalazioni di ritardo della crescita intrauterina, parto prematuro e basso peso alla nascita in rapporto ad azatioprina, in particolare in associazione a corticosteroidi. Inoltre, sono disponibili dati su aborti spontanei dopo un'esposizione sia materna che paterna.

Anomalie cromosomiche, che scompaiono con il tempo, sono state evidenziate nei linfociti della progenie di pazienti trattati con azatioprina. Fatta eccezione per casi estremamente rari, non sono state osservate evidenze concrete di anomalie nella progenie di pazienti trattati con azatioprina.

Allattamento

Il metabolita attivo di azatioprina, 6-mercaptopurina, è stato individuato nel colostro e nel latte materno di donne in trattamento con azatioprina. L'allattamento e l'uso concomitante di azatioprina sono controindicati (vedere paragrafo 4.3). Se il trattamento con azatioprina è inevitabile, l'allattamento deve essere interrotto.

Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici o clinici sulla possibile influenza di azatioprina sulla fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 4.4).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Jayempi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le principali reazioni avverse comprendono: depressione midollare, espressa nella maggior parte dei casi sotto forma di leucopenia e trombocitopenia; infezioni virali, fungine e batteriche; lesione del fegato rischiosa per la vita; ipersensibilità, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e la relativa frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni e infestazioni	Molto comune	Infezioni virali, fungine e batteriche (nei pazienti sottoposti a trapianto che sono trattati con azatioprina in associazione ad altri immunosoppressori)
	Non comune	Infezioni virali, fungine e batteriche (in altri pazienti)
	Molto raro	Casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) causata dal virus JC sono stati segnalati dopo l'uso di azatioprina in associazione ad altri immunosoppressori (vedere paragrafo 4.4)
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)	Raro	Tumori tra cui malattie linfoproliferative, tumori della cute (melanomi maligni e non melanomi), sarcomi (di Kaposi e non di Kaposi), cancro dell'utero, carcinoma della cervice, leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica (vedere anche paragrafo 4.4)
	Molto raro	Linfoma epatosplenico a cellule T (in pazienti con IBD che usano altri farmaci anti-TNF in concomitanza)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Leucopenia
	Comune	Trombocitopenia
	Non comune	Anemia
	Raro	Agranulocitosi, pancitopenia, anemia aplastica, anemia megaloblastica e insufficienza midollare
	Molto raro	Anemia emolitica
Patologie del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
	Molto raro	Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	Polmonite (reversibile)
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea, vomito
	Non comune	Pancreatite

	Molto raro	Colite, diverticolite e perforazione intestinale nei pazienti sottoposti a trapianto, diarrea (severa) nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale
Patologie epatobiliari	Non comune	Colestasi
	Raro	Lesione del fegato
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Alopecia
	Non nota	Dermatosi neutrofila febbrile acuta (sindrome di Sweet), reazione di fotosensibilità
Esami diagnostici	Non comune	Prova di funzionalità epatica anormale

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni e infestazioni

I pazienti che assumono azatioprina in monoterapia o in associazione ad altri immunosoppressori, in particolare corticosteroidi, hanno mostrato una maggiore predisposizione alle infezioni virali, fungine e batteriche, comprese infezioni severe o atipiche da varicella, herpes zoster e altri patogeni infettivi (vedere paragrafo 4.4).

Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)

Il rischio di sviluppare linfoma non-Hodgkin e altri tumori maligni, in particolare tumori della cute (melanoma e non melanoma), sarcomi (di Kaposi e non di Kaposi) e cancro della cervice uterina *in situ*, è maggiore nei pazienti che assumono immunosoppressori, in particolare nei pazienti sottoposti a trapianto a cui è somministrato un trattamento aggressivo, e tale terapia deve essere mantenuta ai livelli minimi efficaci (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti immunodepressi con artrite reumatoide, il maggior rischio di sviluppare linfomi non-Hodgkin rispetto alla popolazione generale sembra essere legato almeno in parte alla malattia stessa.

Sono stati segnalati casi rari di leucemia mieloide acuta e mielodisplasia (alcuni in associazione ad anomalie cromosomiche).

Patologie del sistema emolinfopoietico

La reazione avversa più comune di azatioprina è una depressione della funzionalità midollare dose-dipendente e generalmente reversibile, espressa nella maggior parte dei casi sotto forma di leucopenia, ma talvolta anche di trombocitopenia e anemia, e raramente sotto forma di agranulocitosi, pancitopenia e anemia aplastica.

Queste reazioni si manifestano in particolare nei pazienti predisposti a mielosoppressione, come i soggetti con deficit di TPMT e con compromissione renale o epatica, e nei pazienti che non riducono la dose di azatioprina in caso di terapia concomitante con allopurinolo.

Macrocitosi dose-dipendente e reversibile e aumento del contenuto di emoglobina nei globuli rossi si sono verificati in associazione alla terapia con azatioprina. Sono state osservate anche alterazioni midollari di natura megaloblastica, ma i casi di anemia megaloblastica severa e di ipoplasia eritroide sono rari.

Patologie del sistema immunitario

Varie sindromi cliniche diverse, che sembrano essere manifestazioni idiosincratice di ipersensibilità, sono state descritte occasionalmente a seguito della somministrazione di azatioprina. Le caratteristiche cliniche includono malessere generale, capogiro, nausea, vomito, diarrea, febbre, brividi febbrili, esantema, eritema nodoso, vasculite, mialgia, artralgia, ipotensione, disfunzione renale, disfunzione epatica e colestasi. In molti casi la risomministrazione ha confermato un'associazione con azatioprina.

Reazioni di ipersensibilità e altre patologie di base conclamate possono avere contribuito ai decessi molto rari segnalati.

L'immediata sospensione di azatioprina e l'introduzione di un supporto circolatorio, se del caso, hanno portato al recupero nella maggior parte dei casi. A seguito di una reazione di ipersensibilità ad azatioprina, deve essere attentamente valutata su base individuale la necessità di continuarne la somministrazione.

Patologie gastrointestinali

Le patologie gastrointestinali si presentano principalmente sotto forma di nausea dopo l'assunzione orale di azatioprina.

Un numero limitato di pazienti manifesta nausea con la prima somministrazione di azatioprina. Al fine di ridurre la nausea, la dose deve essere assunta dopo i pasti.

Pancreatite è stata segnalata nei pazienti in terapia con azatioprina, in particolare nei pazienti con trapianto renale e nei pazienti con diagnosi di malattia infiammatoria intestinale. È difficile attribuire la pancreatite alla somministrazione di un medicinale specifico, sebbene in alcuni casi la risomministrazione abbia confermato un'associazione con azatioprina.

Complicanze gravi, tra cui colite, diverticolite e perforazione intestinale, sono state segnalate nei pazienti sottoposti a trapianto che assumono una terapia immunosoppressiva. Tuttavia, il rapporto di causalità non è stabilito chiaramente e la somministrazione di corticosteroidi a dosi elevate potrebbe avere un ruolo.

Diarrea severa, che si è ripresentata al momento di una nuova esposizione, è stata segnalata nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale trattati con azatioprina. In presenza di un aggravamento dei sintomi in questi pazienti, deve essere preso in considerazione un possibile rapporto di causalità con il trattamento con azatioprina.

Patologie epatobiliari

Colestasi e deterioramento della funzionalità epatica dose-dipendenti sono stati segnalati occasionalmente in associazione alla terapia con azatioprina. Tali reazioni, che solito si rivelano reversibili alla sospensione della terapia, potrebbero essere associate alle caratteristiche di una reazione di ipersensibilità.

Danno epatico raro ma rischioso per la vita associato alla somministrazione cronica di azatioprina è stato evidenziato prevalentemente nei pazienti sottoposti a trapianto. I risultati istologici comprendono dilatazione sinusoidale, peliosi epatica, malattia veno-occlusiva e iperplasia rigenerativa nodulare. In alcuni casi la sospensione di azatioprina ha determinato un miglioramento temporaneo o permanente dell'istologia epatica e dei sintomi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Alopecia è stata riportata sia per la monoterapia che per la terapia di associazione con azatioprina. In molti casi l'affezione si è risolta spontaneamente nonostante il proseguimento della terapia. Il rapporto tra alopecia e trattamento con azatioprina non è ancora chiaro.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'effetto più comune del sovradosaggio di azatioprina è la mielosoppressione con anomalie dell'emocromo, che può raggiungere il massimo dopo 9-14 giorni. I sintomi principali della

mielosoppressione sono ulcerazione della bocca e della gola, lividura, febbre di eziologia sconosciuta e infezione non spiegata.

Inoltre, possono verificarsi sanguinamento spontaneo e stanchezza estrema. È più probabile che questi sintomi si presentino dopo un lieve sovradosaggio prolungato anziché dopo un unico sovradosaggio acuto.

È stato segnalato il caso di un paziente che ha ingerito una singola dose di 7,5 g di azatioprina. I sintomi acuti comprendevano nausea, vomito e diarrea, seguiti da leucopenia moderata e lieve compromissione della funzionalità epatica. Il recupero è avvenuto senza postumi.

Gestione

Poiché non esiste un antidoto specifico, è necessario monitorare attentamente l'emocromo, iniziare, se necessario, un trattamento sintomatico appropriato e somministrare trasfusioni di sangue adeguate. In caso di sovradosaggio, misure attive (come l'uso di carbone attivo) saranno probabilmente efficaci solo se effettuate entro 60 minuti dall'ingestione.

Azatioprina è parzialmente dializzabile. Tuttavia, il beneficio della dialisi per i pazienti in caso di sovradosaggio non è noto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, altri immunosoppressori,
codice ATC: L04AX01

Meccanismo d'azione

Azatioprina è un pro-farmaco inattivo di 6-mercaptopurina (6-MP), che agisce come antagonista della purina ma richiede assorbimento cellulare e anabolismo intracellulare ai nucleotidi della tioguanina (TGN) per l'immunosoppressione. I TGN e altri metaboliti (ad esempio, i ribonucleotidi 6-metilmercaptopurina) inibiscono la sintesi *de novo* delle purine e le interconversioni dei nucleotidi purinici. I TGN sono anche incorporati negli acidi nucleici e questo contribuisce agli effetti immunosoppressivi del medicinale.

Altri potenziali meccanismi di azatioprina comprendono:

- l'inibizione di molte vie nella biosintesi degli acidi nucleici, impedendo così la proliferazione e l'attività delle cellule coinvolte nella risposta immunitaria (linfociti B e T).

Per questi meccanismi, l'effetto terapeutico di azatioprina può essere evidente solo dopo diverse settimane o mesi di trattamento (vedere paragrafo 4.2).

A differenza di 6-MP, l'attività del metabolita di azatioprina 1-metil-4-nitro-5-tioimidazolo non è stata chiaramente determinata. Comunque, rispetto 6-MP, tale metabolita sembra modificare l'attività di azatioprina in vari sistemi.

In uno studio controllato su pazienti con miastenia gravis, azatioprina (2,5 mg/kg di peso corporeo/die) in associazione a prednisolone ha prodotto risultati significativamente migliori rispetto a prednisolone e al placebo in termini di insuccesso terapeutico. Inoltre, è stato osservato un effetto di risparmio di glucocorticosteroidi dopo 15 mesi. Dopo 36 mesi, il 63 % del gruppo azatioprina non ha più necessitato di glucocorticosteroidi, rispetto a solo il 20 % del gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Azatioprina è assorbita in modo incompleto e variabile. La biodisponibilità assoluta media di 6-MP dopo la somministrazione di 50 mg di azatioprina è pari al 47 % (intervallo: 27-80 %). Il grado di assorbimento di azatioprina è simile in tutto il tratto gastrointestinale, compreso lo stomaco, l'intestino digiuno e l'intestino cieco. Tuttavia, il grado di assorbimento di 6-MP dopo la somministrazione di azatioprina varia a seconda della parte in cui avviene l'assorbimento, con il livello più alto nell'intestino digiuno, seguito dallo stomaco e dall'intestino cieco.

In uno studio comparativo di biodisponibilità su volontari adulti sani (n = 29), è stato dimostrato che 50 mg di azatioprina sospensione orale sono bioequivalenti alla compressa di riferimento da 50 mg per la AUC, ma non per la C_{max} . La C_{max} media (IC al 90 %) con la sospensione orale era più alta del 12 % (93 %-135 %) rispetto alla compressa, sebbene l'intervallo di osservazioni della C_{max} fosse più o meno lo stesso per la sospensione orale e la compressa; rispettivamente 5,7-40,0 e 4,4-39,5 ng/mL.

Benché le interazioni con il cibo non siano state studiate, sono stati condotti studi farmacocinetici con 6-mercaptopurina che sono pertinenti per azatioprina. La biodisponibilità relativa media di 6-mercaptopurina era approssimativamente inferiore del 26 % dopo la somministrazione con cibo e latte rispetto alla somministrazione a digiuno.

La 6-mercaptopurina non è stabile nel latte a causa della presenza di xantina ossidasi (degradazione del 30 % nell'arco di 30 minuti) (vedere "Biotrasformazione"). Azatioprina deve essere assunta almeno un'ora prima o due ore dopo i pasti o il consumo di latte (vedere paragrafo 4.2).

Non esiste alcuna correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di azatioprina e di 6-mercaptopurina e l'efficacia terapeutica o la tossicità di azatioprina.

Distribuzione

Azatioprina è distribuita rapidamente nell'organismo. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}) di azatioprina non è noto. Il V_{dss} medio (\pm DS) apparente di 6-MP è pari a 0,9 (\pm 0,8) L/kg, sebbene tale valore sia probabilmente troppo basso, poiché 6-MP è metabolizzata in tutto l'organismo e non solo nel fegato.

Circa il 30 % di azatioprina è legato alle proteine plasmatiche.

Azatioprina e i suoi metaboliti passano attraverso il sistema nervoso centrale. Dopo un uso endovenoso o orale, la concentrazione di 6-MP nel liquido cerebrospinale è bassa o trascurabile.

Biotrasformazione

Azatioprina è rapidamente metabolizzata *in vivo* dalla glutatione S-transferasi nei metaboliti 6-MP e 1-metil-4-nitro-5-tioimidazolo. 6-MP attraversa velocemente le membrane cellulari ed è estensivamente metabolizzata, in numerosi processi metabolici a più stadi, a metaboliti attivi e inattivi senza predominanza attiva di alcun enzima. A causa del metabolismo complesso, l'inibizione di un singolo enzima non può essere alla base di tutti i casi di assenza di efficacia e/o di mielosoppressione. Gli enzimi principalmente responsabili del metabolismo di 6-MP e dei suoi metaboliti sono l'enzima polimorfo tiopurina metiltransferasi (TPMT) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5), xantina ossidasi (vedere paragrafi 4.5 e 5.2), inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH) (vedere paragrafo 4.5) e ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (HPRT). Ulteriori enzimi coinvolti nella formazione di metaboliti attivi e inattivi sono guanosina monofosfato sintetasi (GMPS, che forma i TGN) e inosina trifosfato pirofosfatasi (ITPasi).

Azatioprina è anche metabolizzata dall'aldeide ossidasi a 8-idrossi-azatioprina, che può essere attiva. Inoltre, si formano vari metaboliti inattivi in ulteriori processi metabolici.

Esistono indicazioni secondo cui i polimorfismi dei geni che codificano per i differenti sistemi enzimatici coinvolti nel metabolismo di azatioprina possono predire le reazioni avverse nella terapia con azatioprina.

Tiopurina metiltransferasi (TPMT)

L'attività di TPMT è inversamente correlata alla concentrazione dei nucleotidi della tioguanina derivati da 6-mercaptopurina nei globuli rossi, laddove concentrazioni più elevate di nucleotidi della tioguanina risultano in riduzioni maggiori nella conta dei globuli bianchi e dei neutrofilo. I soggetti con deficit di TPMT sviluppano concentrazioni di TGN citotossiche molto elevate.

Il test genotipico può determinare il pattern allelico di un paziente. Attualmente, 3 alleli (TPMT*2, TPMT*3A e TPMT*3C) rappresentano circa il 95 % dei soggetti con livelli ridotti di attività di TPMT.

Circa lo 0,3 % (1:300) dei pazienti ha due alleli non funzionali (omozigoti-carenti) del gene TPMT e ha poca o nessuna attività enzimatica rilevabile. Circa il 10 % dei pazienti ha un allele non funzionale di TPMT (eterozigote) che determina un'attività di TPMT bassa o intermedia, mentre il 90 % dei soggetti ha una attività di TPMT normale con due alleli funzionali. Per un gruppo pari a circa il 2 % può anche determinare un'attività di TPMT molto elevata. Il test fenotipico determina il livello dei nucleotidi di tiopurina o l'attività di TPMT nei globuli rossi e può altresì fornire ulteriori informazioni (vedere anche paragrafo 4.4).

Eliminazione

L'emivita plasmatica è di 3-5 ore. Dopo la somministrazione per via orale di 100 mg ³⁵S-azatioprina, il 50 % della radioattività viene escreta nelle urine nell'arco di 24 ore e il 12 % nelle feci nell'arco di 48 ore. Nelle urine il composto principale è stato il metabolita ossidato inattivo tiourea. Meno del 2 % è stato escreto nelle urine sotto forma di azatioprina o 6-MP. Nei soggetti sani, azatioprina viene eliminata rapidamente con una clearance totale maggiore di 3 L/min. Non vi sono dati disponibili sull'eliminazione renale o sull'emivita di azatioprina. La clearance renale di 6-MP e l'emivita di 6-MP sono rispettivamente di 191 mL/min/m² e 0,9 ore.

6-mercaptopurina è stata rilevata nel colostro e nel latte materno di donne trattate con azatioprina (6-mercaptopurina viene escreta nel latte materno a concentrazioni comprese tra 3,4 ng/mL e 18 ng/mL).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non sono stati condotti studi specifici sugli anziani (vedere paragrafo 4.2).

Bambini in sovrappeso

In una sperimentazione clinica condotta negli Stati Uniti, 18 bambini di età compresa tra 3 e 14 anni sono stati suddivisi equamente in due gruppi; il fattore determinante era costituito dal rapporto tra peso e altezza, ovvero se era maggiore o minore del 75° percentile. Ogni bambino era sottoposto a trattamento di mantenimento con 6-MP, per cui la superficie corporea rappresentava la base per il calcolo della dose. L'AUC media (0-∞) di 6-MP nel gruppo con rapporto superiore al 75° percentile era 2,4 volte inferiore rispetto a quella del gruppo con rapporto inferiore al 75° percentile. Pertanto, in determinate circostanze, i bambini in sovrappeso necessitano di dosi di azatioprina prossime al limite superiore dell'intervallo di dosaggio e di un attento monitoraggio della risposta al trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Studi con azatioprina non hanno mostrato alcuna differenza nella farmacocinetica di 6-MP nei pazienti uremici in confronto ai pazienti sottoposti a trapianto renale. Dal momento che poco è noto riguardo ai

metaboliti attivi di azatioprina in presenza di disfunzione renale, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafo 4.2).

Azatioprina e/o i suoi metaboliti sono eliminati mediante emodialisi, mentre circa il 45 % dei metaboliti radioattivi è eliminato durante una seduta di dialisi di 8 ore.

Compromissione epatica

In caso di compromissione epatica, il metabolismo di azatioprina è alterato. La conversione nei metaboliti attivi è limitata. Tuttavia, l'eliminazione dei metaboliti è ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

È stato condotto uno studio con azatioprina su un gruppo di pazienti con trapianto renale, suddivisi in tre gruppi: pazienti senza malattia epatica, pazienti con disfunzione epatica (ma senza cirrosi) e pazienti con disfunzione epatica e cirrosi. Lo studio ha mostrato che il livello di 6-mercaptopurina era 1,6 volte più alto nei pazienti con disfunzione epatica (ma senza cirrosi) e 6 volte più alto nei pazienti con disfunzione epatica e cirrosi, in confronto ai pazienti senza malattia epatica. Pertanto, si deve prendere in considerazione una riduzione della dose nel caso di pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità per la riproduzione

Negli studi di embriotossicità, azatioprina ha mostrato teratogenicità o letalità embrionale in varie specie animali. Nei conigli, una dose di 5-15 mg/kg di peso corporeo/die ha dato origine ad anomalie scheletriche. Nei topi e nei ratti, dosi di 1-2 mg/kg di peso corporeo/die si sono rivelate letali per gli embrioni.

Mutagenicità

Azatioprina è risultata mutagena in vari saggi di genotossicità *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicità

Negli studi di carcinogenicità a lungo termine di azatioprina in topi e ratti a cui sono state somministrate dosi fino a 2 volte la dose terapeutica umana e in topi immunodepressi a cui sono state somministrate dosi inferiori, è stata osservata una maggiore incidenza di linfosarcomi (topi) e di tumori a cellule squamose e carcinomi (ratti).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio benzoato (E211)
Sucralosio (E955)
Aroma di banana
Acido citrico monoidrato
Cellulosa microcristallina e carbossimetilcellulosa sodica
Gomma di xantano
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la prima apertura: 12 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Tenere il flacone ben chiuso (vedere paragrafo 6.6).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato di tipo III con sigillo antimanomissione e chiusura a prova di bambino (HDPE con rivestimento in polietilene espanso) contenente 200 mL di sospensione orale.

Ogni confezione contiene un flacone, un adattatore per flacone in HDPE, una siringa dosatrice per somministrazione orale in polietilene da 3 mL con stantuffo rosso (graduazioni della dose da 0,1 mL) e una siringa dosatrice per somministrazione orale in polietilene da 12 mL con stantuffo bianco (graduazioni della dose da 0,25 mL).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la manipolazione di Jayempi è necessario lavarsi le mani prima e dopo la somministrazione di una dose. Al fine di ridurre il rischio di esposizione, i familiari e le persone incaricate dell'assistenza devono indossare guanti monouso durante la manipolazione di Jayempi.

Evitare il contatto con la cute e le membrane mucose. In caso di contatto accidentale di Jayempi con la cute o le mucose, la parte interessata deve essere lavata immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Eventuali sversamenti devono essere puliti immediatamente.

Le donne in stato di gravidanza, che pianificano una gravidanza o in allattamento non devono manipolare Jayempi.

Ai familiari/alle persone incaricate dell'assistenza e ai pazienti deve essere raccomandato di tenere Jayempi fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere l'integrità del medicinale e ridurre al minimo il rischio di sversamenti accidentali.

Il flacone deve essere agitato per assicurare che la sospensione orale sia ben miscelata.

Smaltimento

Jayempi è citotossico. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1557/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 giugno 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jayempi 10 mg/mL sospensione orale
azatioprina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 mL di sospensione contiene 10 mg di azatioprina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: sodio benzoato (E211). Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione orale

Un flacone

Un adattatore per flacone

Una siringa dosatrice da 3 mL (stantuffo rosso)

Una siringa dosatrice da 12 mL (stantuffo bianco)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Assumere secondo le indicazioni del medico utilizzando le siringhe dosatrici fornite.

Agitare il flacone prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico: manipolare con cautela.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Eliminare 12 settimane dopo la prima apertura.

Data di apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

I rifiuti derivati dal medicinale non utilizzato devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1557/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Jayempi

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jayempi 10 mg/mL sospensione orale
azatioprina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 mL di sospensione contiene 10 mg di azatioprina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: sodio benzoato (E211). Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione orale
200 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Assumere secondo le indicazioni del medico utilizzando le siringhe dosatrici fornite.
Agitare il flacone prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico: manipolare con cautela.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Eliminare 12 settimane dopo la prima apertura.
Data di apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.
Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1557/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Jayempi 10 mg/mL sospensione orale azatioprina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Jayempi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Jayempi
3. Come prendere Jayempi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Jayempi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Jayempi e a cosa serve

Jayempi 10 mg/mL sospensione orale contiene il principio attivo azatioprina. Appartiene a un gruppo di medicinali denominati immunosoppressori.

Questi medicinali riducono l'attività del sistema immunitario (le difese dell'organismo).

Jayempi è usato per:

- impedire all'organismo di rigettare un trapianto di organo. A tale scopo, Jayempi è usato solitamente insieme ad altri immunosoppressori,
- trattare alcune malattie di lungo decorso in cui il sistema immunitario reagisce contro l'organismo. Jayempi è usato generalmente in associazione a steroidi o altri medicinali antinfiammatori. Queste malattie comprendono:
 - artrite reumatoide grave o poliartrite cronica (infiammazione cronica di lungo decorso di varie articolazioni) che non può essere controllata con altri medicinali;
 - malattie infiammatorie intestinali croniche (malattie dell'intestino come il morbo di Crohn e la colite ulcerosa);
 - epatite cronica (epatite autoimmune), una malattia del fegato;
 - lupus eritematoso sistemico (una malattia in cui il sistema immunitario attacca diversi organi);
 - dermatomiosite (peggioramento di un'inflammatione muscolare insieme a eruzione cutanea);
 - poliarterite nodosa (infiammazione dei vasi sanguigni);
 - pemfigo volgare e pemfigoide bolloso (malattie caratterizzate da eruzione cutanea con vescicole);
 - malattia di Behçet (infiammazione ricorrente, soprattutto degli occhi e delle mucose orali e genitali);
 - anemia emolitica autoimmune refrattaria (una malattia del sangue caratterizzata dalla distruzione dei globuli rossi);
 - porpora trombocitopenica idiopatica refrattaria cronica (sanguinamento sotto la pelle dovuto a un danno alle piastrine e a una diminuzione della relativa quantità);
- trattare la sclerosi multipla recidivante,

- trattare la miastenia gravis generalizzata (una malattia che colpisce i nervi e causa debolezza muscolare). In alcuni casi, all'inizio del trattamento Jayempi è somministrato con uno steroide.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Jayempi

Non prenda Jayempi

- se è **allergico** ad azatioprina, a un altro medicinale chiamato mercaptopurina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se sta allattando con latte materno;
- se si è sottoposto recentemente a una vaccinazione contenente un vaccino vivo come quelli anti tubercolosi (BCG), varicella, anti MMR (morbillo-parotite-rosolia) o febbre gialla.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Jayempi:

- se ha un'infezione grave;
- se ha una malattia grave del fegato;
- se ha una malattia del midollo osseo o del pancreas;
- se è affetto da una patologia nota come sindrome di Lesch-Nyhan (carezza ereditaria dell'enzima ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi);
- se ha una patologia per cui l'organismo produce una quantità insufficiente di un enzima chiamato tiopurina metiltransferasi (TPMT);
- se prende medicinali quali mesalazina, olsalazina o sulfasalazina (per il trattamento della malattia infiammatoria intestinale);
- se prende medicinali che influiscono sulla funzionalità del midollo osseo (per la produzione di cellule del sangue), quali penicillamina e medicinali citotossici.

Se durante il trattamento nota la comparsa di lividi o sanguinamento senza spiegazioni o ha segni di infezione, contatti immediatamente il medico.

Infezioni

Il trattamento con Jayempi aumenta il rischio di infezioni e le infezioni in corso possono diventare più gravi (vedere anche paragrafo 4).

È necessario evitare qualsiasi contatto con persone affette da varicella o herpes zoster, poiché la varicella (causata dal virus varicella zoster, VZV) può avere conseguenze gravi durante l'assunzione di Jayempi.

Informi il medico se entra in contatto con persone che hanno la varicella o l'herpes zoster.

Il medico deciderà se necessita di un trattamento antivirale e se deve interrompere il trattamento con Jayempi.

Esami del sangue

Durante le prime 8 settimane di trattamento deve eseguire un esame del sangue almeno una volta alla settimana per controllare la quantità delle cellule del sangue. È possibile che occorranza esami del sangue più frequenti se:

- sta assumendo dosi elevate di Jayempi;
- è una persona anziana;
- ha un disturbo ai reni o al fegato.

Dopo 8 settimane l'emocromo deve essere controllato una volta al mese o almeno ogni 3 mesi.

Mutazione del gene NUDT15

Se presenta una mutazione di origine ereditaria del gene NUDT15 (un gene coinvolto nella decomposizione di azatioprina nell'organismo), ha un rischio maggiore di infezioni e perdita di capelli; pertanto in questo caso il medico può darle una dose inferiore.

Il medico può anche chiederle di eseguire un test per controllare la capacità del suo organismo di decomporre il medicinale. Dopo questi test, è possibile che il medico modifichi la dose.

L'assunzione di Jayempi può aumentare il rischio di:

- sviluppare una patologia grave denominata sindrome da attivazione macrofagica (eccessiva attivazione dei globuli bianchi associata a infiammazione) che, solitamente, si manifesta nelle persone che hanno alcuni tipi di artrite;
- sviluppare tumori, in particolare se si è sottoposti a una terapia immunosoppressiva a dosi elevate o per un lungo periodo;
- sviluppare tumori come il tumore della pelle causato da esposizione al sole. Pertanto, deve evitare un'esposizione non necessaria alla luce solare e ai raggi UV, indossare indumenti protettivi e utilizzare una crema solare (fattore di protezione solare minimo (SPF) 30);
- disturbi linfoproliferativi (in cui l'organismo produce globuli bianchi chiamati linfociti in modo incontrollato).
In caso di trattamenti che includono vari immunosoppressori (tra cui tiopurine come azatioprina), tale patologia può portare alla morte;
- infezioni virali del sistema linfatico (disturbi linfoproliferativi legati al virus di Epstein-Barr), in particolare se vengano somministrati vari immunosoppressori contemporaneamente.

Altri medicinali e Jayempi

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Jayempi può influenzare la modalità di azione di alcuni medicinali. Inoltre, alcuni medicinali possono influenzare la modalità di azione di Jayempi:

- **ribavirina**, usata per il trattamento delle infezioni virali
- **allopurinolo, ossipurinolo o tiopurinolo** oppure altri inibitori della xantina ossidasi, quali **febuxostat** (usati principalmente nel trattamento della gotta)
- **mesalazina, olsalazina e sulfasalazina** (trattamenti per malattie infiammatorie croniche intestinali come il morbo di Crohn)
- **anticoagulanti** come **warfarin**
- **ACE-inibitori** (quali enalapril, lisinopril, perindopril e ramipril, trattamenti per la pressione sanguigna elevata o l'insufficienza cardiaca)
- **trimetoprim con sulfametossazolo** (antibiotico)
- **cimetidina** (trattamento per le ulcere dell'apparato digerente)
- **indometacina** (trattamento per l'artrite reumatoide)
- **penicillamina** (usata principalmente nel trattamento dell'artrite reumatoide)
- **medicinali citotossici** (per il trattamento di tumori, come **metotrexato**)
- **vaccinazioni con vaccini vivi** durante il trattamento con Jayempi possono essere dannose e devono essere evitate
- **atracurio o suxametonio cloruro** usati come miorilassanti in interventi chirurgici
- **infliximab** (usato per il trattamento di condizioni infiammatorie quali l'artrite reumatoide, la colite ulcerosa, il morbo di Crohn e la psoriasi)

Prima di un'operazione informi il medico che sta prendendo azatioprina, poiché i miorilassanti impiegati durante l'anestesia possono interagire con azatioprina.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Le donne che prendono Jayempi o le partner femminili di uomini che prendono Jayempi non devono iniziare una gravidanza durante il trattamento e per i 6 mesi seguenti. Sia gli uomini che le donne che assumono Jayempi devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per 6 mesi successivamente. I dispositivi intrauterini non sono adatti per la contraccezione nelle donne che assumono Jayempi (o nelle donne i cui partner maschili assumono Jayempi).

Se sta pianificando una gravidanza, consulti il medico.

Se è in corso una gravidanza, prenda Jayempi solo se il medico le dice di farlo. **Se è in gravidanza o sospetta una gravidanza, deve informare immediatamente il suo medico.**

Nei neonati di madri che hanno assunto azatioprina durante la gravidanza possono verificarsi alterazioni dell'emocromo. Durante la gravidanza si raccomandano controlli regolari dell'emocromo.

Non allattare durante la terapia con Jayempi. Questo perché piccole quantità possono essere presenti nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi o utilizzi macchinari se manifesta o ha la sensazione di capogiro durante l'assunzione di questo medicinale.

Jayempi contiene sodio benzoato (E211)

Questo medicinale contiene 1,5 mg di sodio benzoato (E211) per ogni mL. Il sodio benzoato può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati (fino a 4 settimane di età).

Jayempi contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Jayempi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose

La dose di Jayempi dipende dal suo peso, dalla patologia da trattare e dalla misura in cui è controllata e dalla sua salute in generale. Il medico stabilirà la dose giusta per lei e potrà regolarla durante il trattamento. Il medico le dirà per quanto tempo deve continuare ad assumere il medicinale.

Per prevenire il rigetto di un organo dopo il trapianto, la dose abituale iniziale è di 5 mg per kg di peso al giorno; dopo alcune settimane o mesi, la dose viene quindi ridotta a 1-4 mg per kg di peso al giorno. Per altre patologie, la dose è solitamente compresa tra 1 e 3 mg per kg di peso al giorno.

Malattia epatica/renale

Se ha una malattia renale o epatica, la dose può essere ridotta.

Uso nei bambini

La dose per bambini e adolescenti è la stessa di quella per gli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di azatioprina nei bambini non sono state ancora stabilite per il trattamento dell'infiammazione articolare cronica (artrite idiopatica giovanile) e della sclerosi multipla. Pertanto, nei bambini l'uso di Jayempi per queste patologie non è raccomandato.

Uso nei pazienti anziani

Potrebbe essere necessaria una dose ridotta.

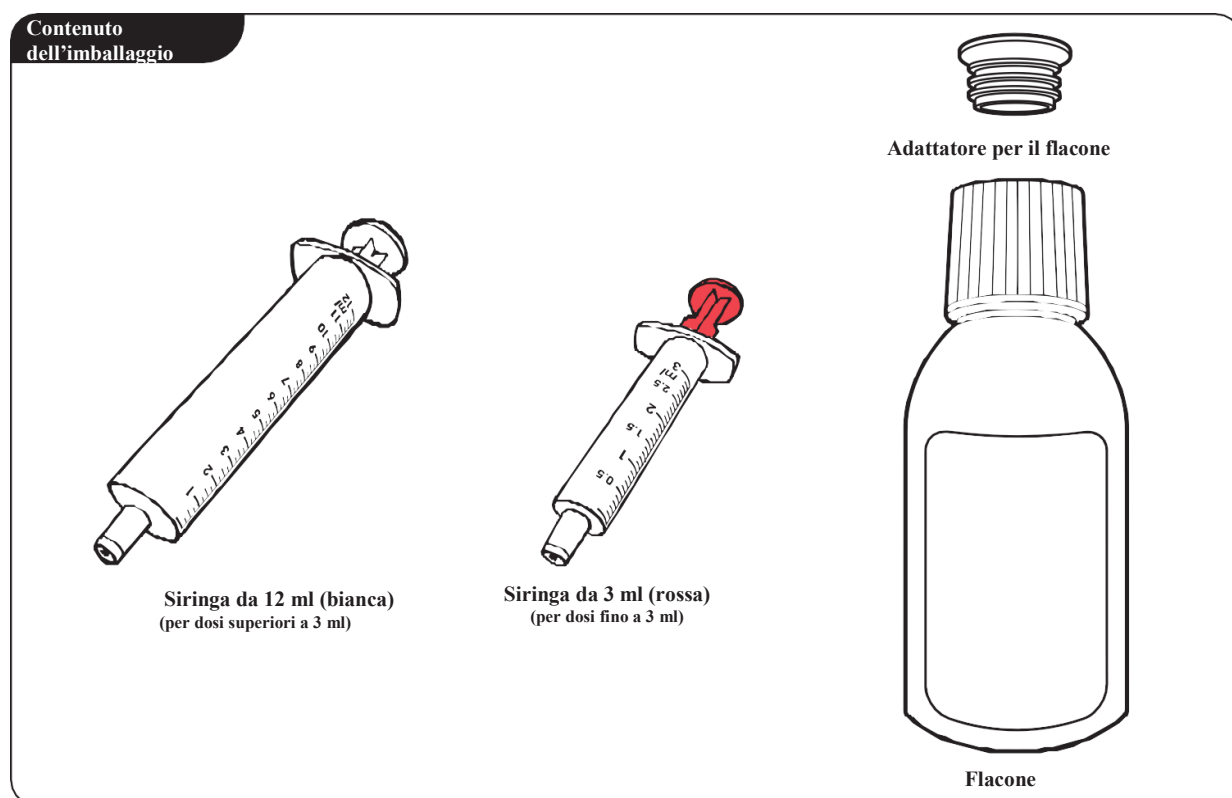
Jayempi con cibi e bevande

Jayempi deve essere assunto almeno un'ora prima o due ore dopo i pasti o il consumo di latte. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

È necessario bere un po' d'acqua dopo ogni dose di Jayempi. Ciò contribuisce a fare in modo che l'intera dose del medicinale entri nell'apparato digerente.

Manipolazione

La confezione contiene un flacone di medicinale da 200 mL, un tappo, un adattatore per il flacone e due siringhe dosatrici (una siringa rossa da 3 mL e una siringa bianca da 12 mL). Usi sempre le siringhe fornite per prendere il medicinale.



- La siringa per somministrazione orale più piccola, da 3 mL (stantuffo rosso), è contrassegnata da 0,5 mL a 3 mL con graduazioni minori da 0,1 mL. Si usa per misurare dosi fino a 30 mg, in incrementi da 1 mg (0,1 mL).
Ad esempio:
 - se la dose prescritta è di 14 mg, utilizzi la siringa da 3 mL e prelevi un volume di 1,4 mL;
 - se la dose prescritta è di 26 mg, utilizzi la siringa da 3 mL e prelevi un volume di 2,6 mL.
- La siringa per somministrazione orale più grande, da 12 mL (stantuffo bianco), è contrassegnata da 1 mL a 12 mL con graduazioni minori da 0,25 mL. Si usa per misurare dosi superiori a 30 mg, in incrementi da 2,5 mg (0,25 mL).
Ad esempio:
 - se la dose prescritta è di 32 mg, utilizzi la siringa da 12 mL e prelevi un volume di 3,25 mL;
 - se la dose prescritta è di 54 mg, utilizzi la siringa da 12 mL e prelevi un volume di 5,5 mL;
 - se la dose prescritta è di 140 mg, utilizzi la siringa da 12 mL due volte per prelevare una dose di 12,0 mL seguita da un'altra di 2,0 mL (14 mL in totale).

È importante utilizzare la siringa dosatrice giusta per la somministrazione del medicinale. Il medico o il farmacista le indicherà la siringa da utilizzare in base alla dose prescritta.

Quando prende il medicinale o lo somministra a un bambino o a un'altra persona, lavi le mani prima e dopo. Pulisca immediatamente eventuali sversamenti. Al fine di ridurre il rischio di contatto con il medicinale, utilizzi guanti monouso durante la manipolazione di Jayempi.

In caso di contatto accidentale di Jayempi con la pelle, gli occhi o il naso, lavi immediatamente e accuratamente la parte interessata con acqua e sapone.

Per l'uso del medicinale si attenga alle istruzioni riportate di seguito:

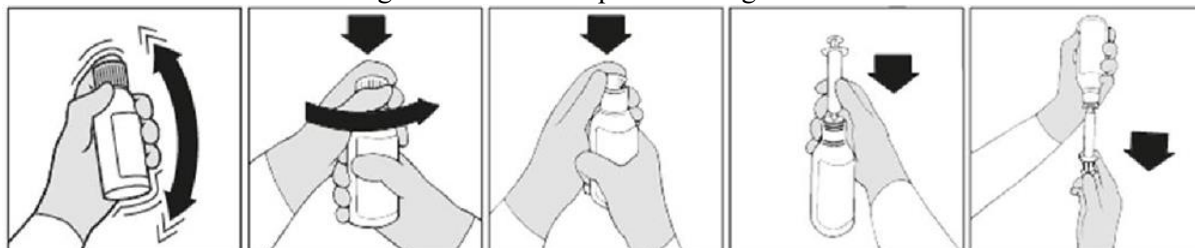


Figura 1

Figura 2

Figura 3

Figura 4

Figura 5

1. Indossi guanti monouso prima della manipolazione di Jayempi.
2. Agiti il flacone per miscelare bene il medicinale (**figura 1**).
3. Tolga il tappo del flacone (**figura 2**), posizioni l'adattatore inserendolo saldamente nell'apertura del flacone e lo lasci in questa posizione per le dosi successive (**figura 3**).
4. Introduca la punta della siringa dosatrice nel foro dell'adattatore (**figura 4**). Il medico o farmacista le indicherà la siringa corretta da utilizzare.
5. Capovolga il flacone (**figura 5**).
6. Tiri lo stantuffo della siringa in modo da far defluire il medicinale dal flacone alla siringa. Tiri lo stantuffo fino alla tacca corrispondente alla dose prescritta (**figura 5**). In caso di incertezza sulla quantità di medicinale da introdurre nella siringa, chiedi sempre consiglio al medico o all'infermiere.
7. Rimetta il flacone in posizione verticale e rimuova attentamente la siringa dall'adattatore, tenendola per il corpo anziché per lo stantuffo.
8. Posizioni delicatamente la punta della siringa in bocca e all'interno della guancia.
9. Spinga lentamente e delicatamente lo stantuffo per far defluire gradualmente il medicinale all'interno della guancia e deglutirlo. NON spinga lo stantuffo con forza né spruzzi il medicinale in fondo al cavo orale o in gola, perché potrebbe andare di traverso.
10. Tolga la siringa dalla bocca.
11. Deglutisca la dose di sospensione orale e beva un po' d'acqua, assicurandosi che non rimanga del medicinale in bocca.
12. Rimetta il tappo al flacone lasciando l'adattatore nella sua sede. Controlli che il tappo sia ben chiuso.
13. Lavi la siringa con acqua di rubinetto fredda o calda e risciacqui bene. Tenga la siringa sotto l'acqua e muova lo stantuffo su e giù alcune volte per assicurarsi che l'interno della siringa sia pulito. Lasci asciugare completamente la siringa prima di usarla nuovamente per la dose successiva. Conservi la siringa in un luogo pulito insieme al medicinale.

Ripeta le operazioni sopra indicate per ciascuna dose, secondo le istruzioni del medico o del farmacista.

Se prende più Jayempi di quanto deve

Se prende più Jayempi di quanto deve, si rivolga al medico o si rechi in ospedale immediatamente. Porti con sé la confezione del medicinale.

L'effetto più probabile di un sovradosaggio è la soppressione del midollo osseo, che raggiunge il massimo 9-14 giorni dopo l'assunzione.

La soppressione del midollo osseo riduce i valori dell'emocromo e in casi gravi porta a pericolose infezioni e altri effetti gravi. Alcuni sintomi della soppressione del midollo osseo includono sensazione di stanchezza, ulcere nella bocca e nella gola, febbre e infezione e lividi e sanguinamento senza spiegazione.

Se dimentica di prendere Jayempi

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la dose successiva come al solito.

Se ha dimenticato più di una dose, consulti il medico.

Se interrompe il trattamento con Jayempi

Il trattamento con Jayempi deve essere sempre eseguito sotto stretto controllo medico. Si rivolga al medico se intende sospendere o interrompere il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi sotto indicati, interrompa l'assunzione di Jayempi e si rivolga al medico o si rechi in ospedale immediatamente:

- reazione allergica, i cui segni possono comprendere: stanchezza generale, capogiro, sensazione di malessere (nausea), malessere (vomito) o diarrea, temperatura elevata (febbre), tremori o brividi, arrossamento della cute, noduli cutanei o eruzione cutanea, dolore muscolari o articolare, alterazione del colore delle urine (problemi renali), confusione, sensazione di confusione mentale o debolezza (causata da pressione sanguigna bassa).

Se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati sotto indicati, si rivolga al medico o si rechi in ospedale immediatamente:

- ha febbre o nota segni di infezione, come mal di testa e dolori in tutto il corpo, tosse o respirazione difficoltosa (simile a un'infezione del torace);
- entra in contatto con qualcuno che è affetto da varicella o herpes zoster;
- nota una qualsiasi delle seguenti reazioni: feci nere (catramose), sangue nelle feci, dolore addominale o ingiallimento della pelle e della parte bianca dell'occhio;
- nota la facile comparsa di lividi o sanguinamento inusuale;
- ha una sensazione di stanchezza estrema;
- nota noduli in qualsiasi parte del corpo;
- nota qualsiasi cambiamento della pelle, per esempio vesciche o desquamazione;
- manifesta un improvviso peggioramento dello stato di salute.

Altri effetti indesiderati includono:

Molto comune (può riguardare più di una 1 persona su 10)

- riduzione della funzionalità del midollo osseo, che può provocare malessere o emergere dalle analisi del sangue.
La soppressione della funzionalità del midollo osseo generalmente ritorna alla normalità con un aggiustamento della dose. I segni di un'anomalia nella funzionalità del midollo osseo possono

essere: maggiore predisposizione alle infezioni, ulcere nella bocca e nella gola, sanguinamento aumentato, affaticamento e scarso rendimento mentale e fisico

- basso livello di globuli bianchi negli esami del sangue (leucopenia), che può causare infezione
- infezioni nei soggetti sottoposti a trapianto che assumono Jayempi in associazione con altri immunosoppressori

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- basso livello di piastrine nel sangue (trombocitopenia), che può causare la facile comparsa di lividi o sanguinamento
- nausea, occasionalmente associata a vomito

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- basso livello di globuli rossi (anemia), che può causare stanchezza, mal di testa, fiato corto quando si pratica esercizio fisico, sensazione di capogiro e pallore
- infiammazione del pancreas, specialmente nei soggetti sottoposti a trapianto e nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale
- infezioni nei pazienti che non hanno assunto altri immunosoppressori in associazione con azatioprina
- reazioni di ipersensibilità. In casi molto rari, si sono verificate reazioni di ipersensibilità fatali
- problemi al fegato, che possono causare feci di colore chiaro, urine scure, prurito e ingiallimento della pelle e degli occhi
- congestione biliare
- peggioramento dei valori della funzionalità epatica

I danni al fegato e la congestione biliare dipendono dalla dose e di solito regrediscono dopo la sospensione del trattamento.

Raro (può riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- varie tipologie di tumore, tra cui tumore del sangue, dei linfonodi e della pelle (patologie maligne del sistema sanguigno come le leucemie mieloidi acute e le mielodisplasie, tipiche della soppressione del sistema immunitario)
- insufficienza midollare con conseguente riduzione del numero di alcuni globuli bianchi o rossi (agranulocitosi, anemia aplastica), di tutte le cellule del sangue (pancitopenia), aumento della presenza nel sangue di globuli rossi immaturi abnormi e insolitamente grandi (anemia megaloblastica) e di piccoli globuli rossi.
Sebbene solitamente le alterazioni nell'emocromo si verificano all'inizio della terapia, è anche possibile che si manifestino successivamente, nel corso della terapia. Pertanto, durante il trattamento a lungo termine, si consiglia un controllo regolare dell'emocromo anche per i pazienti che rimangono stabili
- danni gravi al fegato che possono essere potenzialmente letali, in particolare nei pazienti sottoposti a trapianto che assumono un trattamento prolungato.
In alcuni casi, la sospensione del trattamento con Jayempi può migliorare i sintomi
- perdita di capelli. In molti casi, può migliorare nonostante si continui l'assunzione di azatioprina. Il rapporto tra la perdita di capelli e l'uso di azatioprina non è chiaro

Molto raro (può riguardare fino a 1 persona su 10 000)

- anemia dovuta all'aumento della distruzione dei globuli rossi (anemia emolitica)
- reazioni cutanee gravi con vescicole e distacco della pelle, soprattutto sugli arti, nella bocca, negli occhi e nella zona genitale, associate a condizioni generali precarie e febbre (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica).
Sono state segnalate molteplici reazioni di probabile origine allergica. I segni di tali reazioni di ipersensibilità possono essere sensazione di malessere, capogiro, sonnolenza, nausea (sensazione di malessere), vomito, diarrea, febbre, brividi, eruzione cutanea, infiammazione

vascolare, dolore muscolare e articolare, calo della pressione sanguigna, problemi renali ed epatici e blocco del dotto biliare (ostruzione delle vie biliari). In casi molto rari, sono state segnalate reazioni di ipersensibilità fatali

- dopo l'interruzione del trattamento con Jayempi, la polmonite migliora
- malattie infiammatorie gravi del colon (colite, diverticolite) e perforazione intestinale nei soggetti sottoposti a trapianto
- diarrea grave nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale
- alterazione gastrointestinale che causa diarrea, dolore addominale (mal di pancia), stipsi, nausea e vomito
- un tipo particolare di linfoma (linfoma epatosplenico a cellule T)
- una malattia della sostanza bianca del cervello (PML), causata dal virus JC

Se ha nausea con vomito occasionale, il medico può invitarla a prendere Jayempi dopo i pasti al fine di ridurre questi sintomi. Informi il medico se manifesta diarrea grave o nausea e vomito.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- è possibile che si sviluppi un'eruzione cutanea (noduli rossi, rosa o viola rilevati e doloranti al tatto), in particolare su braccia, mani, dita, viso e collo, che può anche essere accompagnata da febbre (sindrome di Sweet, nota anche come dermatosi neutrofila febbrile acuta)
- sensibilità alla luce solare che può causare alterazione del colore della pelle o eruzione cutanea.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Jayempi

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservi a temperatura superiore a 25 °C.
- Tenga il flacone ben chiuso per evitare il deterioramento del medicinale e ridurre il rischio di sversamenti accidentali.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Jayempi

Il principio attivo è azatioprina. 1 mL di sospensione contiene 10 mg di azatioprina.

Gli altri componenti sono sodio benzoato (E211), sucralosio (E955), aroma di banana, acido citrico monoidrato, cellulosa microcristallina e carbossimetilcellulosa sodica, gomma di xantano e acqua depurata. Vedere paragrafo 2 "Jayempi contiene sodio benzoato" e "Jayempi contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di Jayempi e contenuto della confezione

Jayempi è una sospensione orale viscosa gialla. È confezionato in flaconi di vetro da 200 mL, con chiusura a prova di bambino. Ogni confezione contiene un flacone, un adattatore per flacone e due siringhe dosatrici (una siringa con stantuffo rosso graduata da 3 mL e una siringa con stantuffo bianco graduata da 12 mL).

Il medico o il farmacista le indicherà la siringa da utilizzare in base alla dose prescritta.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Per misurare la dose in mL secondo la posologia prescritta, nella confezione sono incluse due siringhe per somministrazione orale: da 3 mL (con stantuffo rosso) e da 12 mL (con stantuffo bianco). Le siringhe per somministrazione orale sono graduate, rispettivamente, in incrementi da 0,1 mL (1 mg) e da 0,25 mL (2,5 mg).

La tabella seguente mostra, per fasce di età, peso e dosi, la conversione da dose (mg) a volume (mL) con le due siringhe orali.

Tabella 1. Conversione da dose (mg) a volume (mL) utilizzando le due siringhe per somministrazione orale

Età (Anni)	Peso* (Kg)	Dose†									
		1 mg/kg		2 mg/kg		3 mg/kg		4 mg/kg		5 mg/kg	
		mg	mL	mg	mL	mg	mL	mg	mL	mg	mL
0	3,3	3,3	0,3	6,6	0,7	9,9	1,0	13,2	1,3	16,5	1,7
1 mese	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 mese	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 mese	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 mese	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 mese	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 mese	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° percentile per bambini e adolescenti di sesso maschile estrapolato dalle curve di crescita dell'OMS (0-10 anni) e del Regno Unito (11-18 anni).

†Dosi inferiori o uguali a 30 mg da prelevare utilizzando la siringa per somministrazione orale da 3 mL (rossa) con graduazioni da 0,1 mL. Dosi superiori a 30 mg da prelevare utilizzando la siringa per somministrazione orale da 12 mL (bianca) con graduazioni da 0,25 mL (riquadri con sfondo grigio).

L'operatore sanitario deve indicare al paziente o a chi se ne occupa quale siringa deve essere utilizzata per assicurare la somministrazione del volume corretto.