

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jayempi 10 mg/ml sospensjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' sospensjoni fih 10 mg azathioprine.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Is-sospensjoni fiha 1.5 mg sodium benzoate (E211) f'kull ml.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Sospensjoni orali

Sospensjoni viskuża safra

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Jayempi huwa indikat flimkien ma' sustanzi immunosoppressivi oħra għall-profilassi ta' rifjut ta' trapjant f'pazjenti li jkunu qed jirċievu trapjanti alloġeniċi tal-kliewi, tal-fwied, tal-qalb, tal-pulmun jew tal-frixa. Azathioprine huwa indikat f'korsijiet immunosoppressivi bħala żieda ma' sustanzi immunosoppressivi li jiffurmaw il-bażi tat-trattament (immunosoppressjoni ta' bażi).

Jayempi jintuża bħala antimetabolit immunosoppressanti jew waħdu jew, b'mod aktar komuni, flimkien ma' sustanzi oħra (normalment kortikosteroidi) u/jew proċeduri li jinfluwenzaw ir-rispons immuni.

Jayempi huwa indikat f'pazjenti li ma jittollerawx il-glukokortikosteroidi jew jekk ir-rispons terapewtiku ma jkunx adegwat minkejja t-trattament b'dożi għoljin ta' glukokortikosteroidi, fil-mard li ġej:

- artrite reumatika attiva severa (poliartrite kronika) li ma tistax tinzamm taħt kontroll b'sustanzi anqas tossiċi (prodotti mediċinali antirewmatiċi li jimmodifikaw il-marda – DMARDs)
- epatite awtoimmuni
- lupus eritematuż sistemiku
- dermatomijozite
- poliarterite nodosa
- pemfigus vulgaris u pemfigojd bulluż
- il-marda ta' Behçet
- anemija emolitika awtoimmuni refrattarja, ikkawżata minn antikorpi sħan tal-IgG
- purpura tromboċitopenika idjopatika refrattarja kronika

Jayempi jintuża għat-trattament ta' forom moderatament severi sa severi ta' marda infjammatorja tal-imsaren (IBD) kronika (il-marda ta' Crohn jew kolite ulċerattiva) f'pazjenti li fihom hija meħtieġa terapija bil-glukokortikosteroidi, imma fejn il-glukokortikosteroidi mhumiex ittollerati, jew li fihom il-marda ma tkunx tista' tiġi trrattata b'mezzi komuni oħra tal-ewwel għażla.

Huwa indikat ukoll f'pazjenti adulti fi sklerozi multipla rikaduta, jekk terapija immunomodulatorja tiġi indikata imma terapija beta interferon ma tkunx possibbli, jew ikun inkiseb kors stabbli bi trattament preċedenti b'azathioprine.

Jayempi huwa indikat għat-trattament ta' mijastenija gravis ġeneralizzata. Skont is-severità tal-marda, Jayempi għandu jingħata flimkien ma' glukokortikosteroidi minhabba l-bidu bil-mod tal-azzjoni fil-bidu tat-trattament u d-doża tal-glukokortikosteroidi għandha titnaqqas gradwalment wara diversi xhur ta' trattament.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija b'Jayempi għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-għoti u fil-monitoraġġ ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi.

Pożoloġija

Trapjant

Skont il-kors immunosuppressiv magħżul, tista' tingħata doża sa 5 mg/kg piż tal-ġisem/jum fl-ewwel jum tat-terapija.

Id-doża ta' manteniment tista' tvarja minn 1-4 mg/kg piż tal-ġisem/jum u għandha tkun aġġustata skont ir-rekwiżiti kliniċi u t-tolleranza ematoloġika.

It-terapija b'azathioprine għandha tinzamm b'mod indefinitiv, anki jekk huma meħtieġa biss doži baxxi, minhabba r-riskju ta' rifjut tat-trapjant.

Sklerozi multipla (adulti biss)

Id-doża tas-soltu għat-trattament ta' forom rikaduti ta' sklerozi multipla hija ta' bejn 2 u 3 mg/kg piż tal-ġisem/jum.

Jista' jkun hemm bżonn ta' tul tat-trattament ta' aktar minn sena sakemm jidher l-effett, u jistgħu jkunu meħtieġa mill-inqas sentejn sakemm il-marda tkun attwalment taħt kontroll.

Mijastenija gravis

Id-doża rakkomandata għat-trattament tal-mijastenija gravis hija ta' 2 mg/kg sa 3 mg/kg piż tal-ġisem/jum.

Is-suċċess tat-trattament normalment ma jseħx qabel xahrejn sa 6 xhur wara l-bidu tat-trattament. Skont is-severità tal-marda, Jayempi għandu jingħata flimkien ma' glukokortikosteroidi fil-bidu tat-trattament minhabba l-bidu bil-mod tal-effett. Id-doża tal-glukokortikosteroidi tista' titnaqqas gradwalment fuq diversi xhur.

It-trattament b'Jayempi għandu jitkompla għal mill-inqas sentejn sa 3 snin.

Epatite awtoimmuni attiva kronika

Id-doża inizjali normalment tkun ta' bejn 1.0 u 1.5 mg/kg piż tal-ġisem/jum u d-doża ta' manteniment hija sa 2 mg/kg piż tal-ġisem/jum.

Doża f'kondizzjonijiet oħra

Generalment, id-doża tal-bidu hija ta' 1 sa 3 mg/kg piż tal-ġisem/jum u għandha tiġi aġġustata skont ir-rispons kliniku (li jista' ma jkunx evidenti għal ġimghat jew xhur) u tolleranza ematoloġika.

Meta r-rispons terapewtiku jkun evidenti, għandha tingħata kunsiderazzjoni għat-tnaqqis tad-doża ta' manteniment għal-livell l-aktar baxx kompatibbli mal-manteniment ta' dak ir-rispons. Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fil-kondizzjoni tal-pazjent fi żmien 3 sa 6 xhur, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-prodott mediċinali.

Id-doża ta' manteniment meħtieġa tista' tvarja minn inqas minn 1 mg/kg/piż tal-ġisem/jum sa 3 mg/kg/piż tal-ġisem/jum skont il-kondizzjoni klinika li tkun qed tiġi ttrattata u r-rispons tal-pazjent individwali, inkluża t-tolleranza ematoloġika.

Madankollu, f'pazjenti b'IBD, għandu jiġi kkunsidrat tul ta' trattament ta' mill-inqas 12-il xahar, fejn rispons għat-trattament jista' jiġi rikonoxxut klinikament biss wara tliet sa erba' xhur.

Interazzjonijiet ma' inibituri ta' xanthine oxidase

Bl-użu konkomitanti ta' inibituri ta' xanthine oxidase bħal allopurinol, oxipurinol u thiopurinol, id-doża ta' azathioprine għandha titnaqqas għal kwart tad-doża normali, minħabba li allopurinol, oxipurinol u thiopurinol inaqqsu l-metaboliżmu ta' azathioprine (ara sezzjoni 4.5).

It-tabella ta' hawn taħt turi, għal firxa ta' età, piż u doži, il-konverżjoni tad-doża (mg) għall-volum (ml) permezz taż-żewġ siringi orali.

Tabella 1: Konverżjoni tad-doża (mg) għall-volum (ml) permezz taż-żewġ siringi orali

Età (Snin)	Piż * (kg)	Doża†									
		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
xahar	4.5	4.5	0.5	9.0	0.9	13.5	1.4	18.0	1.8	22.5	2.3
xahrejn	5.6	5.6	0.6	11.2	1.1	16.8	1.7	22.4	2.2	28.0	2.8
tliet xhur	6.4	6.4	0.6	12.8	1.3	19.2	1.9	25.6	2.6	32.0	3.25
erba' xhur	7.0	7.0	0.7	14.0	1.4	21.0	2.1	28.0	2.8	35.0	3.50
ħames xhur	7.5	7.5	0.8	15.0	1.5	22.5	2.3	30.0	3.0	37.5	3.75
sitt xhur	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

*Il-50 percentil għal subien estratt mit-tabelli tal-iżvilupp tal-WHO (0-10 snin) u tar-Renju Unit (11-18-il sena)

†Doži inqas minn jew daqs 30 mg għandhom jingibdu billi tintuża s-siringa orali ta' 3 ml (ħamra) b'gradwazzjonijiet ta' 0.1 ml (1mg). Doži ikbar minn 30 mg għandhom jingibdu billi tintuża s-siringa orali ta' 12 ml (bajda) b'gradwazzjonijiet ta' 0.25 ml (2.5 mg) (kaxxi bil-kulur).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Trapjant

Il-pożoloġija fil-popolazzjoni pedjatrika hija l-istess bħal fl-adulti.

Mijastenija gravis

Il-pożoloġija fil-popolazzjoni pedjatrika hija l-istess bħal fl-adulti.

Epatite awtoimmuni attiva kronika

Il-pożoloġija fil-popolazzjoni pedjatrika hija l-istess bħal fl-adulti.

Doża f'kondizzjonijiet oħra

Il-pożoloġija fil-popolazzjoni pedjatrika hija l-istess bħal fl-adulti.

Artrite idjopatika ġovanili

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Jayempi fit-tfal (0 sa 16-il sena) għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Sklerozi multipla

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Jayempi fil-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjoni ta' sklerozi multipla.

Tfal b'piż eċċessiv

It-tfal li jitqiesu li għandhom piż eċċessiv jistgħu jeħtieġu doži fin-naħa oġhla tal-medda tad-doża. Għalhekk, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tar-rispons għat-trattament (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Huwa rakkomandat li l-funzjoni tal-kliwi u tal-fwied tiġi mmonitorjata u li titnaqqas id-doża fil-każ ta' funzjoni indebolita (ara sezzjoni 4.2). Id-doża użata għandha tkun fin-naħa t'isfel tal-medda normali. Għall-kontrolli tal-għadd tad-demem, ara sezzjoni 4.4.

Indeboliment tal-kliwi u tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied u/jew tal-kliwi, id-doża għandha titnaqqas għan-naħa t'isfel tal-medda normali (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'defiċjenza tat-TPMT

Pazjenti b'attività ereditarja baxxa jew l-ebda attività ta' thiopurine S-methyltransferase (TPMT) jinsabu f'riskju miżjud għal tossiċità severa ta' azathioprine minn doži konvenzjonali ta' azathioprine u ġeneralment jeħtieġu tnaqqis sostanzjali tad-doża. Id-doża tal-bidu ottimali għal pazjenti b'defiċjenza omozigoti ma ġietx stabbilita (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Hafna mill-pazjenti b'defiċjenza tat-TPMT eterozigoti jistgħu jittolleraw id-doži rakkomandati ta' azathioprine, iżda xi wħud jistgħu jeħtieġu tnaqqis fid-doża. Huma disponibbli testijiet ġenotipici u fenotipici tat-TPMT (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Pazjenti bil-varjant NUDT15

Pazjenti b'gene mutata NUDT15 li jintret jinsabu f'riskju miżjud għal tossiċità severa ta' azathioprine (ara sezzjoni 4.4). Dawn il-pazjenti ġeneralment jeħtieġu tnaqqis fid-doża; b'mod partikolari dawk li huma omozigoti tal-varjant NUDT15. L-ittestjar ġenotipiku tal-varjanti NUDT15 jista' jitqies qabel ma tinbeda t-terapija b'azathioprine. Fi kwalunkwe każ, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-għadd tad-demem (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Jayempi huwa għal użu orali u jeħtieġ li jerga' jiġi distribwit billi jithawwad qabel id-dożaġġ.

Biex tkejjel id-doża f'ml skont il-pożoloġija preskritta, żewġ siringi orali huma inklużi fil-pakkett; 3 ml (bil-planger aħmar) u 12 ml (bil-planger abjad). Is-siringi orali huma gradwati f'fajziet ta' 0.1 ml (1 mg) u 0.25 ml (2.5 mg) rispettivament.

Il-professjonist tal-kura tas-saħħa għandu jagħti l-parir lill-pazjent jew lil min jiehu hsieb il-pazjent dwar liema siringa għandu juża biex jiżgura li jingħata l-volum korrett.

F'adulti mingħajr diffikultajiet ta' bliġh, formulazzjonijiet orali solidi jistgħu jkunu aktar xierqa u konvenjenti.

Jayempi għandu jittiehed mill-inqas siegħa qabel jew saġhtejn wara ikla jew ħalib.

Wara kull doża għandu jittiehed l-ilma sabiex jiġi żgurat twassil preċiż u konsistenti tad-doża għall-istonku.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva azathioprine, 6-mercaptopurine (metabolit ta' azathioprine) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Kwalunkwe vaċċin ħaj, speċjalment BCG, ġidri, deni isfar (ara sezzjoni 4.5)
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Monitoraġġ

It-terapija b'Jayempi f'infezzjonijiet severi preeżistenti, f'disturbi severi tal-funzjoni tal-fwied u tal-mudullun u fil-preżenza ta' pankreatite għandha tinbeda biss soġġetta għal analiżi bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju u l-prekawzjonijiet speċifikati hawn taħt.

Għandha tingħata attenzjoni speċjali għall-monitoraġġ tal-għadd tad-demem. Jekk ikun meħtieġ, id-doża ta' manteniment għandha titnaqqas kemm jista' jkun, sakemm ikun hemm rispons kliniku.

Azathioprine għandu jiġi preskritt biss jekk il-pazjent jista' jiġi mmonitorjat b'mod adegwat għal effetti ematoloġiċi u epatiċi matul it-terapija.

Matul l-ewwel 8 ġimgħat ta' trattament, għandu jsir għadd tad-demem komplet, inkluż l-għadd ta' pjastrini, mill-inqas darba fil-ġimgħa. Għandu jiġi kkontrollat b'mod aktar frekwenti:

- jekk jintużaw doži għoljin
- f'pazjenti anzjani
- jekk il-funzjoni tal-kliewi tkun indebolita. Jekk isseħh tossiċità ematoloġika, id-doża għandha titnaqqas (ara wkoll sezzjonijiet 4.2 u 5.2)
- jekk il-funzjoni tal-fwied tkun indebolita. F'dan il-każ, il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata regolarment u jekk isseħh tossiċità tal-fwied jew ematoloġika, id-doża għandha titnaqqas (ara wkoll sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

B'mod partikolari, il-pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-fwied jeħtieġu monitoraġġ speċjali meta jużaw azathioprine, peress li ġew irrapportati hsarat fil-fwied ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.8). Dan huwa partikolarment importanti f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied indebolita severa u azathioprine għandu jintuża biss wara analiżi bir-reqqa tal-benefiċċji/riskji.

Azathioprine huwa epatotossiku, u b'hekk testijiet regolari tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu ripetuti matul it-trattament. Huma rrakkomandati testijiet aktar frekwenti f'pazjenti b'mard tal-fwied u f'dawk li jistgħu jkunu qed jirċievu terapija b'reazzjoni avversa epatotossika possibbli. Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati biex iwaqqfu azathioprine immedjatament jekk isseħh suffeġra.

Il-frekwenza tal-għadd tad-demem tista' titnaqqas wara 8 ġimgħat u tiġi ripetuta kull xahar jew mill-inqas f'intervalli ta' mhux aktar minn 3 xhur (massimu ta' kull kwart tas-sena).

Mal-ewwel sinjal ta' bidla anormali fl-għadd tad-demem, it-trattament għandu jitwaqqaf immedjatament minħabba li n-numru ta' lewkoċiti u pjastrini jista' jkompli jonqos wara t-tmim tat-trattament.

Il-pazjenti li jkunu qed jingħataw azathioprine għandhom jiġu rakkomandati biex jinfurmaw lit-tabib tagħhom immedjatament dwar xi evidenza ta' infezzjoni, tbengil mhux mistenni jew fsada jew sinjali oħra ta' majelosoppressjoni.

Il-majelosoppressjoni tkun riversibbli jekk azathioprine jitwaqqaf immedjatament.

Thiopurine methyltransferase (TPMT)

Madwar 10 % tal-pazjenti għandhom attività mnaqqa tal-enzima thiopurine methyltransferase (TPMT) bħala riżultat tal-polimorfizmu ġenetiku. Speċjalment f'individwi omozigoti, id-degradazzjoni ta' azathioprine hija indebolita, għalhekk hemm riskju oġġla ta' effetti majelotossici.

Dan l-effett jista' jissahħah bl-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jinibixxu l-enzima TPMT, eż. olsalazine, mesalazine u sulfasalazine (ara sezzjoni 4.5). Barra minn hekk giet irrapportata rabta possibbli bejn l-attività mnaqqa tat-TPMT u lewkimja sekondarja u majelodisplasja f'pazjenti individwali li rċewew 6-mercaptopurine (il-metabolit attiv ta' azathioprine) flimkien ma' ċitotossici oħra (ara sezzjoni 4.8).

L-ittestjar għal defiċjenza tat-TPMT huwa rrakkomandat qabel it-trattament, b'mod partikolari għat-terapija b'azathioprine b'dozi għoljin kif ukoll b'deterjorament rapidu tal-għadd tad-demem.

Pazjenti bil-varjant NUDT15

Pazjenti bil-gene mutat NUDT15 li jintiret jinsabu f'riskju miżjud ta' tossiċità severa ta' azathioprine, bħal lewkopenja bikrija u alopeċja, b'dozi konvenzjonali ta' terapija b'thiopurine. Ġeneralment dawn jeħtieġu tnaqqis tad-doża, b'mod partikolari dawk li huma trasportaturi omozigoti tal-varjanti NUDT15 (ara sezzjoni 4.2). Il-frekwenza ta' NUDT15 c.415C>T għandha varjabbiltà etnika ta' madwar 10 % fl-Asjatiċi tal-Lvant, 4 % fl-Ispaniċi, 0.2 % fl-Ewropej u 0 % fl-Afrikani. Fi kwalunkwe każ, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-għadd tad-demem.

Sindrome ta' Lesch-Nyhan

Data limitata tindika li azathioprine mhuwiex effettiv f'pazjenti b'defiċjenza ereditarja ta' hypoxanthine- guanine-phosphoribosyl transferase (sindrome ta' Lesch-Nyhan). Għalhekk, azathioprine m'għandux jintuża f'dawn il-pazjenti.

Infezzjoni tal-virus variċella zoster

Infezzjoni bil-virus variċella zoster (VZV; il-ġidri r-riħ u l-herpes zoster) jistgħu jsiru severi matul l-għoti tal-immunosuppressanti (ara sezzjoni 4.8).

Qabel jinbeda l-għoti ta' immunosuppressanti, il-preskrivent għandu jivverifika jekk il-pazjent għandux storja ta' VZV. L-ittestjar seroloġiku jista' jkun utli biex jiddetermina l-esponiment preċedenti.

Il-pazjenti li ma jkollhomx storja ta' esponiment għandhom jevitaw il-kuntatt ma' individwi bil-ġidri r-riħ jew bil-herpes zoster. Jekk il-pazjent ikun espost għal VZV, għandha tingħata attenzjoni speċjali sabiex il-pazjenti jiġu evitati milli jiżviluppaw il-ġidri r-riħ jew il-herpes zoster, u tista' tiġi kkunsidrata immunizzazzjoni passiva bl-immunoglobulina tal-variċella-zoster (VZIG).

Jekk il-pazjent ikun infettat b'VZV, għandhom jittiehdu miżuri xierqa, li jistgħu jinkludu terapija antivirali, it-twaqqif tat-trattament b'azathioprine u kura ta' appoġġ.

Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva (PML)

PML, infezzjoni opportunistika kkawżata mill-virus JC, giet irrapportata f'pazjenti li kienu qed jirċievu azathioprine ma' sustanzi immunosoppressivi oħra (ara sezzjoni 4.8). It-terapija immunosoppressiva għandha titwaqqaf mal-ewwel sinjali jew sintomi li jindikaw il-PML u għandha ssir evalwazzjoni xierqa sabiex tiġi stabbilita dijanjozi.

Mutaġenicità

L-anormalitajiet kromożomali ntwerew f'pazjenti kemm irġiel kif ukoll nisa ttrattati b'azathioprine. Huwa diffiċli li jiġi vvalutat ir-rwol ta' azathioprine fl-iżvilupp ta' dawn l-anormalitajiet.

L-anormalitajiet kromożomali, li jgħibu maż-żmien, intwerew f'limfoċiti mill-ulied ta' pazjenti ttrattati b'azathioprine. Flief f'każijiet estremament rari, ma giet osservata l-ebda evidenza fiżika apparenti ta' anormalità fl-ulied ta' pazjenti ttrattati b'azathioprine.

Azathioprine u dawl tal-ultravjola (UV) ta' mewġa twila ntwerew li għandhom effett klastoġeniku sinerġistiku f'pazjenti ttrattati b'azathioprine għal medda ta' disturbi.

Karċinogeniċità

Pazjenti li jirċievu terapija immunosoppressiva, inkluż azathioprine, jinsabu f'riskju miżjud li jiżviluppaw disturbi limfoproliferattivi u tumuri malinni oħra, b'mod partikolari kanċers tal-ġilda (melanoma u mhux melanoma), sarkomi (ta' Kaposi u mhux ta' Kaposi) u kanċers ċervikali fl-utru *in situ* (ara sezzjoni 4.8). Iż-żieda fir-riskju tidher li hija relatata mal-grad u t-tul taż-żmien tal-immunosoppressjoni. Gie rrapportat li t-twaqqif tal-immunosoppressjoni jista' jipprovdi rigressjoni parzjali tad-disturb limfoproliferattiv.

Għalhekk kors tat-trattament li fih bosta immunosoppressanti (inkluż thiopurines) għandu jintuża b'kawtela minhabba li dan jista' jwassal għal disturbi limfoproliferattivi, xi wħud b'fatalitajiet irrapportati. Kombinazzjoni ta' bosta immunosoppressanti mogħtija b'mod konkomitanti żżid ir-riskju ta' disturbi limfoproliferattivi assoċjati mal-virus ta' Epstein-Barr (EBV).

Hemm rapporti ta' linfoma epatosplenika taċ-ċellula T fil-pazjenti bl-IBD li jużaw azathioprine flimkien ma' prodotti mediċinali kontra t-TNF.

Pazjenti li jirċievu bosta sustanzi immunosoppressivi jistgħu jkunu f'riskju ta' immunosoppressjoni eċċessiva. Għalhekk, terapija bħal din għandha tinzamm fl-aktar livell baxx ta' doża effettiva.

Bl-istess mod għall-pazjenti b'riskju għoli li jiżviluppaw kanċers tal-ġilda, l-esponiment għad-dawl tax-xemx u d-dawl UV għandu jkun limitat u l-pazjenti għandhom jilbsu lbies protettiv u jużaw prodott ta' protezzjoni kontra x-xemx b'fatur ta' protezzjoni għoli biex jitnaqqas ir-riskju ta' kanċer tal-ġilda u fotosensittività (ara wkoll sezzjoni 4.8).

Sindrome tal-attivazzjoni tal-makrofagu

Is-sindrome tal-attivazzjoni tal-makrofagu (MAS) huwa disturb magħruf, ta' periklu għall-ħajja li jista' jiżviluppa f'pazjenti b'kondizzjonijiet awtoimmuni, b'mod partikolari bil-marda infjammatorja tal-imsaren (IBD), u hemm potenzjalment aktar suxxettibbiltà biex tiġi żviluppata l-kondizzjoni bl-użu ta' azathioprine. Jekk iseħħ il-MAS, jew dan ikun suspettat, l-evalwazzjoni u l-trattament għandhom jimbdeu kemm jista' jkun kmieni, u t-trattament b'azathioprine għandu jitwaqqaf. It-tobba għandhom joqogħdu attenti għal sintomi ta' infezzjoni bħall-EBV u ċ-ċitomegalovirus (CMV), minhabba li dawn huma fatturi ta' attivazzjoni magħrufa tal-MAS.

Teratoġeniċità/ miżuri ta' kontraċezzjoni

Fi studji prekliniċi azathioprine kien mutageniku u teratoġeniku (ara sezzjoni 5.3). Peress li hemm sejbiet kunfligġenti dwar il-potenzjal teratoġeniku ta' azathioprine fil-bnedmin, għandhom jittieħdu miżuri ta' kontraċezzjoni kemm minn pazjenti rġiel kif ukoll nisa ta' età riproduttiva matul it-terapija b'azathioprine għal mill-inqas sitt xhur wara t-tmiem tat-terapija b'azathioprine. Dan japplika wkoll għal pazjenti b'indeboliment tal-fertilità minhabba uremija kronika, peress li normalment il-fertilità terġa' lura għan-normal wara t-trapjant. Azathioprine gie rrapportat li jinterferixxi mal-effikaċja ta' tagħmir kontraċettiv gol-utru (kojl jew "kojl tar-ram" f'forma ta' T). Għalhekk, huwa rakkomandat li jintużaw miżuri ta' kontraċezzjoni oħra jew addizzjonali (ara wkoll sezzjoni 4.6).

Sustanzi ta' imblokk newromuskolari

Hija meħtieġa attenzjoni speċjali meta azathioprine jingħata flimkien ma' sustanzi ta' imblokk newromuskolari bħal atracurium, rocuronium, cisatracurium jew suxamethonium (magħrufa wkoll

bħala succinylcholine) (ara sezzjoni 4.5). L-anesteżjologiġi għandhom jivverifikaw jekk il-pazjenti tagħhom jingħatawx azathioprine qabel il-kirurgija.

Tilqim

It-tilqim b'vaċċini ħajjin jista' jikkawża infezzjonijiet f'pazjenti immunokompromessi. Għalhekk, huwa rrakkomandat li l-pazjenti ma jingħatawx xi vaċċin ħaj sa mill-inqas 3 xhur wara t-tmiem tat-trattament b'azathioprine (ara sezzjoni 4.5).

Ribavirin

L-użu konkomitanti ta' ribavirin u azathioprine mhuwiex rakkomandat. Ribavirin jista' jnaqqas l-effikaċja ta' azathioprine u jżid il-livelli ta' tossiċità ta' azathioprine (ara sezzjoni 4.5).

Sustanzi majelosoppressivi

Id-doża għandha titnaqqas bl-użu konkomitanti ta' azathioprine u sustanzi majelosoppressivi.

Eċċipjenti

Sodium benzoate

Dan il-prodott mediċinali fih 1.5 mg ta' sodium benzoate f'kull 1 ml li hu ekwivalenti għal 300 mg/200 ml.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Vaċċini

L-attività immunosoppressiva ta' azathioprine tista' twassal għal rispons atipiku u possibbilment ta' ħsara għall-vaċċini ħajjin. Għalhekk, huwa rrakkomandat li l-pazjenti ma jirċivux vaċċini ħajjin qabel mill-inqas 3 xhur wara t-tmiem tat-trattament b'azathioprine (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti immunosoppressi m'għandhomx jitlaqqmu b'vaċċini ħajjin, peress li jinsabu f'riskju ta' infezzjoni mill-vaċċin ħaj (ara sezzjoni 4.4).

Tnaqqis fir-rispons immuni għal vaċċini inattivati jew tosojdi huwa probabbli. Dan ġie osservat bil-vaċċin tal-epatite B fost il-pazjenti ttrattati b'kombinazzjoni ta' azathioprine u kortikosteroidi.

Għalhekk, is-suċċess tat-tilqim għandu dejjem jiġi ċċekkjat b'determinazzjoni tat-titrazzjoni.

Studju kliniku żgħir indika li doži terapewtiċi standard ta' azathioprine ma jaffetwawx ħażin ir-rispons immuni għal vaċċin pnemkokkali polivalenti (kif ivvalutat fuq il-baži tal-konċentrazzjoni medja ta' antikorpi speċifiċi kontra l-kapsula).

Effetti ta' prodotti mediċinali mogħtija b' mod konkomitanti fuq azathioprine

Ribavirin

Ribavirin jinibixxi l-enzima inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH), li jwassal għal produzzjoni aktar baxxa ta' nukleotidi attivi ta' 6-thioguanine. Ġiet irrapportata majelosoppressjoni severa wara l-ġhoti konkomitanti ta' azathioprine u ribavirin; għalhekk, l-ġhoti fl-istess ħin mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Sustanzi ċitostatiċi/ majelosoppressivi

Fejn ikun possibbli, l-ġhoti konkomitanti ta' prodotti mediċinali ċitostatiċi, jew prodotti mediċinali li jista' jkollhom effett majelosoppressiv, bħal penicillamine, għandhom jiġu evitati (ara sezzjoni 4.4).

Hemm rapporti kliniċi kunfliġġenti ta' interazzjonijiet, li jirriżultaw f'anormalitajiet ematoloġiċi serji, bejn azathioprine u trimethoprim/sulfamethoxazole.

Kien hemm rapporti ta' każijiet li jissuġġerixxu li jistgħu jiżviluppaw anormalitajiet ematoloġiċi minhabba l-għoti konkomitanti ta' azathioprine u Inibituri ACE.

Ġie ssuġġerit li cimetidine u indomethacin jista' jkollhom effetti majelosoppressivi li jistgħu jissahħu bl-għoti konkomitanti ta' azathioprine.

Allopurinol/ oxipurinol/ thiopurinol u inibituri oħra ta' xanthine oxidase

L-attività ta' xanthine oxidase hija inibita minn allopurinol, oxipurinol u thiopurinol li twassal għal tnaqqis fil-konverżjoni ta' 6-thioinosinic acid attiv bijoloġikament għal 6-thiouric acid inattiv bijoloġikament. Meta allopurinol, oxipurinol u/jew thiopurinol jingħataw flimkien ma' 6-mercaptopurine jew azathioprine, id-doża ta' 6-mercaptopurine u azathioprine għandha tnaqqas għal kwart tad-doża oriġinali (ara sezzjoni 4.2).

Abbażi tad-*data* mhux klinika, inibituri oħra ta' xanthine oxidase, bħal febuxostat, jistgħu jtaqlu l-attività ta' azathioprine possibbilment li tirriżulta f' soppressjoni aktar qawwiya tal-mudullun. L-għoti konkomitanti mhuxwix rakkomandat peress li d-*data* mhijiex biżżejjed biex jiġi determinat tnaqqis adegwat fid-doża ta' azathioprine.

Derivattivi tal-aminosalicylate

Hemm evidenza *in vitro* u *in vivo* li d-derivattivi tal-aminosalicylate (eż. olsalazine, mesalazine u sulfasalazine) jinibixxu l-enzima TPMT. Għalhekk, doži aktar baxxi ta' azathioprine għandhom jiġu kkunsidrati meta jingħata flimkien ma' derivattivi tal-aminosalicylate (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Methotrexate

20 mg/m² methotrexate orali zied l-AUC ta' 6-mercaptopurine b'madwar 31 % u 2 jew 5 g/m² methotrexate ġol-vini zied l-AUC ta' 6-mercaptopurine b'69 % u 93 % rispettivament. Għalhekk, meta azathioprine jingħata fl-istess hin ma' methotrexate b'doża għolja, id-doża għandha tiġi aġġustata sabiex jinżamm għadd xieraq ta' ċelluli bojod tad-demem.

Effetti ta' azathioprine fuq prodotti mediċinali mogħtija b'mod konkomitanti

Antikoagulanti

Tnaqqis tal-effett antikoagulanti ta' warfarin ġie deskritt wara l-użu simultanju ta' azathioprine.

Sustanzi ta' imblokk newromuskolari

Hemm evidenza klinika li azathioprine jantagonizza l-effett ta' rilassanti muskolari li mhumiex depolarizzanti. *Data* sperimentali tikkonferma li azathioprine jreġġa' lura l-imblokk newromuskolari prodott minn sustanzi li mhumiex depolarizzanti, u juri li azathioprine jsahħaħ l-imblokk newromuskolari prodott minn sustanzi depolarizzanti (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

Sehħew malformazzjonijiet fl-esperimenti tal-annimali minhabba azathioprine. Fl-istudji f'annimali, azathioprine kien teratoġeniku u embrijotossiku (ara sezzjoni 5.3). Hemm sejbiet kunfliġġenti dwar il-potenzjal teratoġeniku ta' azathioprine fil-bnedmin. Azathioprine għandu jintuża biss matul it-tqala wara analiżi bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju.

Kemm il-pazjenti rġiel kif ukoll dawk nisa ta' età riproduttiva għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni waqt li jkun qed jużaw azathioprine. L-irġiel m'għandhomx isiru missirijiet waqt u sa

6 xhur wara t-tmiem tat-trattament. Dan japplika wkoll għal pazjenti b' fertilità mnaqqa minhabba uremija kronika, peress li għeneralment il-fertilità terġa' lura għan-normal wara t-trapjant.

Ir-rapporti tal-każijiet jindikaw li l-apparat fl-utru (IUD) (kojl jew "kojl tar-ram" f' forma ta' T) jista' ma jaħdimx taħt it-terapija b' azathioprine. Għalhekk, għandhom jiġu rakkomandati metodi ta' kontraċezzjoni oħra jew addizzjonali.

Huwa magħruf li ammonti konsiderevoli ta' azathioprine u l-metaboliti tiegħu jgħaddu mill-placenta u mill-borża amnijotika, u b'hekk jiġu ttrasferiti mill-omm għall-fetu.

Ġew irrapportati bidliet fl-għadd tad-demem (lewkopenja u/jew tromboċitopenija) f' għadd ta' trabi tat-twelid li l-ommijiet tagħhom irċievew azathioprine waqt it-tqala. Huwa rakkomandat li tingħata attenzjoni addizzjonali fil-monitoraġġ ematoloġiku tal-omm waqt it-tqala.

Ġie identifikat indeboliment temporanju tar-rispons immuni fit-trabi tat-twelid li ġew esposti fl-utru għal kombinazzjoni ta' azathioprine ma' prednisone. Kien hemm rapporti ta' dewmien fit- tkabbir fl-utru, twelid prematur u piżijiet baxxi tat-twelid fir-rigward ta' azathioprine, b' mod partikolari flimkien mal-kortikosteroidi. Barra minn hekk, hija disponibbli *data* dwar l-aborti spontanji kemm wara esponiment matern kif ukoll patern.

Anormalitajiet kromożomali, li jgħibu maż-żmien, intwerew fil-limfoċiti tal-ulied ta' pazjenti ttrattati b' azathioprine. Hlief f' każijiet estremament rari, ma giet osservata l-ebda evidenza fiżika apparenti ta' anormalità fl-ulied ta' pazjenti ttrattati b' azathioprine.

Treddiġh

6-Mercaptopurine, il-metabolit attiv ta' azathioprine, ġie identifikat fil-kolostru u fil-ħalib tas-sider tan-nisa li rċievew trattament b' azathioprine. It-treddiġh u l-użu konkomitanti ta' azathioprine huma kontra-indikati (ara sezzjoni 4.3). Jekk it-trattament b' azathioprine ma jkunx jista' jiġi evitat, it-treddiġh għandu jitwaqqaf.

Fertilità

Ma hemm l-ebda *data* preklinika jew klinika disponibbli dwar l-influenza possibbli ta' azathioprine fuq il-fertilità maskili u femminili (ara sezzjoni 4.4).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Jayempi m' għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi importanti jinkludu depressjoni tal-mudullun, espressa l-aktar ta' spiss bħala lewkopenja u tromboċitopenija; infezzjonijiet virali, fungali u batterjali; korriment tal-fwied ta' periklu għall-ħajja; sensitività eċċessiva, sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrozi epidermali tossika.

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi qed jitniżżlu hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$) (inkluż każijiet iżolati), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna	Infezzjonijiet virali, fungali u batterjali (f'persuni li rċevew trapjant li jiġu ttrattati b'azathioprine flimkien ma' soppressanti immuni oħra)
	Mhux komuni	Infezzjonijiet virali, fungali u batterjali (f'pazjenti oħra)
	Rari hafna	Każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) ikkawżata mill-virus JC ġew irrapportati wara l-użu ta' azathioprine flimkien ma' immunosoppressanti oħra (ara sezzjoni 4.4)
Neoplażmi beninni u malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Rari	Neoplażmi fosthom disturbi limfoproliferattivi, kañcers tal-ġilda (melanomi u mhux melanomi malinni), sarkomi (ta' Kaposi u mhux ta' Kaposi), kañċer fl-utru, karċinoma taċ-ċerviċi, lewkimja majelojde akuta u sindrome mijelodisplastiku (ara wkoll sezzjoni 4.4)
	Rari hafna	Linfoma epatosplenika taċ-ċelluli T (f'pazjenti IBD li jużaw medċini oħra kontra t-TNF b'mod konkomitanti)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	Lewkopenja
	Komuni	Trombocitopenija
	Mhux komuni	Anemija
	Rari	Agranuloċitozi, panċitopenija, anemija aplastika, anemija megaloblastika u insuffiċjenza tal-mudullun
	Rari hafna	Anemija emolitika
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva
	Rari hafna	Sindrome ta' Stevens-Johnson u nekroliżi epidermali tossika
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Rari hafna	Pulmonite (riversibbli)
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Nawsja, rimettar
	Mhux komuni	Pankreatite
	Rari hafna	Kolite, divertikulite u perforazzjoni intestinali f'persuni li rċevew trapjant, dijarea (severa) f'pazjenti b'mard infjammatorju tal-imsaren
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni	Kolestaži
	Rari	Ħsara fil-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Rari	Alopeċja
	Mhux magħruf	Dermatozi tan-newtrofili bid-deni akuta (sindrome ta' Sweet), reazzjoni ta' fotosensittività
Investigazzjonijiet	Mhux komuni	Test anormali tal-funzjoni tal-fwied

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħzula

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Pazjenti li kienu qed jirċievu azathioprine waħdu jew flimkien ma' immunosoppressanti oħra, b' mod partikolari l-kortikosteroidi, urew żieda fis-suxxettibilità għal infezzjonijiet virali, fungali u batterjali, inkluż infezzjonijiet severi jew atipiċi bil-varicella, herpes zoster u patoġeni infettivi oħra (ara sezzjoni 4.4).

Neoplażmi benigni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)

Ir-riskju li jiżviluppaw limfoma mhux ta' Hodgkin u tumuri malinni oħra, b' mod partikolari kancers tal-ġilda (melanoma u mhux melanoma), sarkomi (ta' Kaposi u mhux ta' Kaposi) u kancer ċervikali fl-utru *in situ*, jiżied f' pazjenti li jirċievu immunosuppressanti, b' mod partikolari f' pazjenti bi trapjant li jkunu qed jirċievu trattament aggressiv, u terapija bħal din għandha tinżamm fl-aktar livelli effettivi baxxi (ara sezzjoni 4.4). Ir-riskju miżjud li jiġu żviluppatti limfomi mhux ta' Hodgkin f' pazjenti b' artrite reumatika immunosoppressi meta mqabbel mal-popolazzjoni generali jidher li huwa relatat mill-inqas parzjalment mal-marda stess.

Kien hemm rapporti rari ta' lewkemija mijeloidje akuta u mijelodisplażja (xi wħud flimkien ma' anormalitajiet kromożomali).

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

L-aktar reazzjoni avversa komuni ta' azathioprine hija depressjoni tal-funzjoni tal-mudullun marbuta mad-doża, ġeneralment reversibbli, l-aktar frekwenti espressa bħala lewkopenja, iżda wkoll xi drabi bħala tromboċitopenija u anemija, u f' każijiet rari bħala agranuloċitożi, panċitopenja u anemija aplastika.

Dawn isehħu b' mod partikolari f' pazjenti li huma predisposti għall-majelosoppressjoni, bħal dawk b' deficjenza tat-TPMT u b' indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied u f' pazjenti li ma jkunux naqqsu d-doża ta' azathioprine meta jkunu qed jirċievu terapija b' allopurinol fl-istess ħin.

Sehħew makroċitożi reversibbli, relatata mad-doża u żieda fil-kontenut ta' emoglobina ta' ċelluli homor flimkien mat-terapija b' azathioprine. Ġew osservati wkoll bidliet fil-mudullun megaloblastiku, iżda anemija megaloblastika severa u ipoplażja eritrojde huma rari.

Disturbi fis-sistema immuni

Diversi sindromi kliniċi differenti, li jidhru li huma manifestazzjonijiet idjosinkratiċi ta' sensitività eċċessiva, ġew deskritti xi kultant wara l-ġhoti ta' azathioprine. Il-karatteristiċi kliniċi jinkludu telqa ġenerali, sturdament, nawżja, rimettar, dijarea, deni, riġidità, exanthema, eritema nodosum, vaskulite, mijalgja, artralġja, pressjoni baxxa, disfunzjoni renali, disfunzjoni epatika u kolestazi. F' ħafna każijiet, l-esponiment mill-ġdid ikkonferma rabta ma' azathioprine.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u patoloġija oħra sinifikanti sottostanti jista' jkun li kkontribwew għall-imwiet rari ħafna rrapportati.

It-twaqqif immedjat ta' azathioprine u istituzzjoni ta' appoġġ ċirkolatorju fejn xieraq wasslu għal irkupru fil-maġġoranza tal-każijiet. Wara reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal azathioprine, il-ħtieġa għall-ġhoti kontinwu ta' azathioprine għandha titqies bir-reqqa fuq bażi individwali.

Disturbi gastro-intestinali

Id-disturbi gastro-intestinali jsehħu primarjament fil-forma ta' nawsjja wara t-tehid ta' azathioprine orali.

Numru żgħir ta' pazjenti jesperjenzaw nawsjja meta jingħataw azathioprine għall-ewwel darba. Biex titnaqqas in-nawsjja, id-doża għandha tittiehed wara ikla.

Pankreatite ġiet irrapportata f' pazjenti li ngħataw terapija b' azathioprine, b' mod partikolari f' pazjenti bi trapjant tal-kliewi u f' dawk dijanjostikati li għandhom mard infjammatorju tal-musrana. Huwa diffiċli li tiġi attribwita pankreatite għall-ġhoti ta' prodott mediċinali partikolari wieħed, għalkemm f' xi każijiet l-esponiment mill-ġdid ikkonferma assoċjazzjoni ma' azathioprine.

F'pazjenti bi trapjant ġew irrappurtati kumplikazzjonijiet serji, inkluż kolite, divertikulite u perforazzjoni tal-musrana wara li rċewew terapija immunosoppressiva. Madankollu, ir-relazzjoni kawżali mhijiex stabbilita b'mod ċar u jistgħu jkunu implikati kortikosteroidi ta' doża għolja.

Dijarea severa, li reġgħet feġġet mal-esponiment mill-ġdid, ġiet irrapportata f'pazjenti b'mard infjammatorju tal-musrana ttrattati b'azathioprine. Jekk ikun hemm xi aggravar tas-sintomi f'dawn il-pazjenti, għandha tiġi kkunsidrata relazzjoni kawżali possibbli mat-trattament b'azathioprine.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Xi kultant, il-kolestazi u d-deterjorament tal-funzjoni tal-fwied dipendenti fuq id-doża ġew irrapportati b'rabta mat-terapija b'azathioprine u normalment huma reversibbli meta titwaqqaf it-terapija. Dan jista' jkun assoċjat ma' karatteristiċi ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva.

Ħsara fil-fwied rari, iżda ta' periklu għall-ħajja assoċjata mal-ġhoti kroniku ta' azathioprine ġiet deskritta primarjament f'pazjenti bi trapjant. Is-sejbiet istoloġiċi jinkludu dilatazzjoni sinusojdali, epatizi tal-peljozi, marda venookkluziva u iperplażja rigenerattiva nodari. F'xi każijiet, it-twaqqif ta' azathioprine rriżulta f'titjib temporanju jew permanenti fl-istoloġija tal-fwied u s-sintomi.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

L-alopeċja ġiet deskritta kemm għal monoterapija kif ukoll għal terapija kkombinata b'azathioprine. F'ħafna każijiet, il-kondizzjoni għaddiet b'mod spontanju minkejja terapija kontinwa. Ir-relazzjoni bejn l-alopeċja u t-trattament b'azathioprine għadha mhijiex ċara.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

L-effett l-aktar komuni ta' doża eċċessiva b'azathioprine huwa majelosoppressjoni b'disturbi fl-għadd tad-demem, li jistgħu jkunu l-akbar wara 9 sa 14-il jum. Is-sintomi ewlenin tal-majelosoppressjoni huma ulċeri fil-ħalq u l-grizmejn, tbengil, deni ta' etjoloġija mhux magħrufa u infezzjoni mingħajr spjegazzjoni.

Barra minn hekk, jistgħu jseħħu fsada spontanja u għeja estrema. Dawn is-sintomi huma aktar probabbli li jidhru wara doża eċċessiva ħafifa fit-tul, aktar milli wara doża eċċessiva akuta waħda. Ġie rrapportat każ ta' pazjent li bela' doża waħda ta' 7.5 g azathioprine. Sintomi akuti inkludew nawsjia, rimettar u dijarea, segwiti minn lewkopenja moderata u indeboliment ħafif tal-funzjoni tal-fwied. L-irkupru kien mingħajr konsegwenzi negattivi.

Ġestjoni

Minħabba li ma hemmx antidotu speċifiku, l-għadd tad-demem għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib, għandu jinbeda trattament sintomatiku xieraq, fejn ikun meħtieġ, u għandhom jingħataw it-trasfużjonijiet tad-demem xierqa.

Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-miżuri attivi (bħall-użu ta' faħam attiv) probabbilment ikunu effettivi biss jekk isiru fi żmien 60 minuta mill-iġestjoni.

Azathioprine huwa parzjalment dijalizabbli. Madankollu, il-benefiċċju tad-dijalizi f'pazjenti li jkunu ħadu doża eċċessiva mhuwiex magħruf.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosuppressanti, Immunosuppressanti oħra,
Kodiċi ATC: L04AX01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Azathioprine huwa promediċina inattiva ta' 6-mercaptopurine (6-MP), li taġixxi bhala antagonista ta' purine iżda teħtieġ assorbiment ċellulari u anaboliżmu intracellulari għal thioguanine nucleotides (TGNs) għall-immunosoppressjoni. TGNs u metaboliti oħra (eż. 6-methylmercaptopurine ribonucleotides) jinibixxu sinteżi ta' purine *de novo* u interkonverżjonijiet nukleotidi ta' purine. It-TGNs huma inkorporati wkoll fl-aċidi nukleiċi u dan jikkontribwixxi għall-effetti immunosoppressivi tal-prodott mediċinali.

Mekkaniżmi potenzjali oħra ta' azathioprine jinkludu:

- L-inibizzjoni ta' ħafna passagġi fil-bijosinteżi tal-aċidu nukleiku, u b'hekk tipprevjoni l-proliferazzjoni u l-attività taċ-ċelluli involuti fir-rispons immuni (limfociti-B u T).

Minħabba dawn il-mekkaniżmi, l-effett terapewtiku ta' azathioprine jista' jkun evidenti biss wara bosta ġimgħat jew xhur ta' trattament (ara sezzjoni 4.2).

Għall-kuntrarju ta' 6-MP, l-attività tal-metabolit ta' azathioprine 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazole ma gietx stabbilita b'mod ċar. Madankollu, meta mqabbel ma' 6-MP jidher li jimmodifika l-attività ta' azathioprine f'diversi sistemi.

Fi studju kkontrollat b'pazjenti bil-mijastenija gravis, azathioprine (2.5 mg/kg piż tal-ġisem/jum) flimkien ma' prednisolone wera li huwa ferm aħjar meta mqabbel ma' prednisolone u placebo f'termini ta' falliment tat-trattament. Barra minn hekk, deher effett li jevita l-glukokortikosteroidi wara 15-il xahar. Wara 36 xahar, 63 % fil-grupp ta' azathioprine ma kienu jeħtieġu l-ebda glukokortikosteroidi oħra, meta mqabbel ma' 20 % biss fil-grupp tal-placebo.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Azathioprine ma jiġix assorbit kompletament u jiġi assorbit b'mod li jvarja. Il-bijodisponibilità assoluta medja ta' 6-MP wara l-għoti ta' azathioprine 50 mg hija ta' 47 % (medda: 27-80%). Il-limitu ta' assorbiment ta' azathioprine huwa simili matul il-passaġġ gastrointestinali, inkluż l-istonku, il-jejunu u l-caecum. Madankollu, il-limitu tal-assorbiment ta' 6-MP wara l-applikazzjoni ta' azathioprine, ivarja skont fejn isehh l-assorbiment, bl-ogħla livell fil-jejunu, segwit mill-istonku u mill-caecum.

Fi studju komparattiv tal-bijodisponibilità f'voluntiera adulti b'saħħithom (n=29), intwera li 50 mg ta' azathioprine sospensjoni orali hija bijoekwivalenti għall-pillola ta' referenza ta' 50 mg għall-AUC, iżda mhux għas- C_{max} . Is- C_{max} medja (90% CI) bis-sospensjoni orali kienet 12 % (93% - 135%) oghla mill-pillola għalkemm il-medda tal-osservazzjonijiet tas- C_{max} kienet bejn wieħed u iehor l-istess għas-sospensjoni orali u għall-pillola; 5.7 – 40.0 u 4.4 – 39.5 ng/ml, rispettivament.

Għalkemm ma ġewx studjati interazzjonijiet mal-ikel, saru studji farmakokinetiċi b' 6-mercaptopurine li huma relevanti għal azathioprine. Il-bijodisponibilità relattiva medja ta' 6-mercaptopurine kienet madwar 26 % aktar baxxa wara l-għoti mal-ikel u l-ħalib meta mqabbla ma' sawm. 6-mercaptopurine mhuwiex stabbli fil-ħalib minħabba l-preżenza ta' xanthine oxidase (30% degradazzjoni fi żmien 30 minuta) (ara "Bijotrasformazzjoni"). Azathioprine għandu jittiehed mill-inqas siegħa qabel jew saġhtejn wara ikla jew ħalib (ara sezzjoni 4.2).

Ma hemm l-ebda korrelazzjoni bejn il-koncentrazzjonijiet ta' azathioprine fil-plażma u 6-mercaptopurine u l-effikaċja terapewtika jew it-tossicità ta' azathioprine.

Distribuzzjoni

Azathioprine jinfirx malajr fil-ġisem. Il-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss (V_{dss}) ta' azathioprine mhuwiex magħruf. Il- V_{dss} evidenti medju (\pm SD) ta' 6-MP huwa ta' $0.9 (\pm 0.8)$ l/kg, għalkemm dan il-valur huwa probabbilment baxx wisq, peress li 6-MP huwa metabolizzat madwar il-ġisem u mhux biss fil-fwied.

Madwar 30 % ta' azathioprine jeħel mal-proteini tal-plażma.

Azathioprine u l-metaboliti tiegħu jgħaddu mis-sistema nervuża ċentrali. Il-koncentrazzjoni ta' 6-MP fil-fluwidu ċerebrospinali hija baxxa jew negliġibbli wara użu ġol-vini jew orali.

Bijotrasformazzjoni

Azathioprine jiġi metabolizzat malajr *in vivo* minn glutathione S-transferase fil-metaboliti 6-MP u 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazole. 6-MP jgħaddi malajr mill-membrani taċ-ċelluli u jiġi metabolizzat b'mod estensiv f'bosta proċessi metabolici b'diversi stadji f'metaboliti attivi u inattivi mingħajr ebda enzima li tkun attiva b'mod predominanti. Minhabba l-metabolizmu kumpless, il-każijiet kollha ta' nuqqas ta' effikaċja u/jew majelosoppressjoni ma jistgħux jiġu spjegati mill-inibizzjoni ta' enzima waħda. L-enzimi prinċipalment responsabbli mill-metabolizmu ta' 6-MP u l-metaboliti tiegħu huma l-enzima poliformika thiopurine methyltransferase (TPMT) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5), xanthine oxidase (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2), inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) (ara sezzjoni 4.5) u hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT). Enzimi oħra involuti fil-formazzjoni ta' metaboliti attivi u inattivi huma guanosine monophosphate synthetase (GMPS, li tiffirma TGNs) u inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase).

Azathioprine jiġi metabolizzat ukoll minn aldehyde oxidase għal 8-hydroxy-azathioprine li hu probabbilment attiv. Barra minn hekk, diversi metaboliti inattivi huma ffurmati wkoll fi proċessi metabolici oħra.

Hemm indikazzjonijiet li l-polimorfizmi fil-ġeni li jikkodifikaw is-sistemi varji tal-enzima involuti fil-metabolizmu ta' azathioprine jistgħu jwassru reazzjonijiet avversi f'terapija b'azathioprine.

Thiopurine methyl transferase (TPMT)

L-attività tat-TPMT hija relatata b'mod invers mal-koncentrazzjoni tan-nukleotid ta' thioguanine derivat minn 6-mercaptopurine fiċ-ċelluli ħomor tad-dem, b'koncentrazzjonijiet ogħla tan-nukleotid ta' thioguanine li jirriżultaw fi tnaqqis akbar fiċ-ċelluli bojod tad-dem u fl-għadd tan-newtrofili. Individwi b'defiċjenza tat-TPMT jiżviluppaw koncentrazzjonijiet għolja ta' ħafna ċitotossici ta' TGN.

L-ittestjar ġenotipiku jista' jiddetermina x-xejra allelika ta' pazjent. Fil-preżent, 3 alleli – TPMT*2, TPMT*3A u TPMT*3C – jammontaw għal 95 % ta' individwi b'livelli mnaqqsa ta' attività tat-TPMT. Madwar 0.3 % (1:300) tal-pazjenti għandhom żewġ alleli mhux funzjonali (defiċjenza fl-omożigozi) tal-ġene tat-TPMT u għandhom attività tal-enzima li f'it tista' tiġi osservata jew li ma tistax tiġi osservata. Madwar 10 % tal-pazjenti għandhom allela waħda tat-TPMT mhux funzjonali (eterożigoti) li twassal għal attività tat-TPMT baxxa jew intermedja, filwaqt li 90 % tal-individwi għandhom attività tat-TPMT normali b'żewġ alleli funzjonali. Għal grupp ta' madwar 2 % jista' jwassal ukoll għal attività tat-TPMT għolja ta' ħafna. L-ittestjar fenotipiku jiddetermina l-livell ta' nukleotidi ta' thiopurine jew attività tat-TPMT fiċ-ċelluli ħomor tad-dem u jista' jkompli jipprovdi informazzjoni oħra (ara sezzjoni 4.4).

Eliminazzjoni

Il-half-life fil-plażma hija ta' 3 sa 5 sigħat. Wara l-għoti orali ta' 100 mg ³⁵S-azathioprine, 50 % tar-radjuattività tiġi eliminata fl-awrina fi żmien 24 siegħa u 12 % fl-ippurgar fi żmien 48 siegħa. Il-komponent ewlieni fl-awrina kien il-metabolit ossidizzat inattiv thiourea. Inqas minn 2 % ġie eliminat

fl-awrina, fil-forma ta' azathioprine jew 6-MP. F'individwi b'saħħithom, azathioprine jiġi eliminat malajr bi tneħħija totali ta' aktar minn 3 L/min. Ma hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-eliminazzjoni jew il-half-life ta' azathioprine mill-kliewi. It-tneħħija mill-kliewi ta' 6-MP u l-half-life ta' 6-MP huma 191 ml/min/m² u 0.9 sigħat rispettivament.

Instab 6-mercaptopurine fil-kolostru u fil-ħalib tas-sider ta' nisa li ġew ittrattati b'azathioprine (6-mercaptopurine jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider f'koncentrazzjonijiet ta' 3.4 ng/ml sa 18 ng/ml).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Ma sar l-ebda studju speċifiku fuq l-anzjani (ara sezzjoni 4.2).

Tfal b'piż eċċessiv

Fi prova klinika fl-Istati Uniti, 18-il tifel u tifla bejn l-etajiet ta' 3 u 14-il sena kienu maqsuma b' mod ugwali f'żewġ gruppi; il-fattur kruċjali kien jekk il-proporzjon tal-piż għat-tul kien akbar jew anqas mill-75 percentil. Kull tifel/tifla kien qed isir ilhom trattament ta' manteniment b' 6-MP, fejn il-wiċċ tal-ġisem kien il-baži għall-kalkolu tad-doża. L-AUC medja (0-∞) ta' 6-MP fil-grupp oghla mill-75 percentil kienet 2.4 darbiet iżgħar minn dik fil-grupp inqas mill-75 percentil. Għalhekk, f'ċerti ċirkostanzi, tfal b'piż eċċessiv jeħtieġu doži ta' azathioprine fil-medda ta' fuq tal-ispettru tad-doża, u monitoraġġ mill-qrib tar-rispons tagħhom għat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-istudji b'azathioprine ma wrew l-ebda differenza fil-farmakokinetika ta' 6-MP f'pazjenti uremiċi meta mqabbel ma' pazjenti bi trapjant tal-kliewi. Peress li f'it li xejn huwa magħruf dwar il-metaboliti attivi ta' azathioprine f'disfunzjoni tal-kliewi, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Azathioprine u/jew il-metaboliti tiegħu jitneħħew permezz ta' emodijalizi, b'madwar 45 % tal-metaboliti radjuattivi jitneħħew matul sessjoni ta' 8 sigħat fuq dijaliżi.

Indeboliment tal-fwied

F'każ ta' indeboliment tal-fwied, il-metaboliżmu ta' azathioprine jinbidel. Il-konverżjoni fil-metaboliti attivi hija ristretta. Madankollu, l-eliminazzjoni tal-metaboliti tonqos (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Sar studju dwar azathioprine fuq grupp ta' pazjenti bi trapjant tal-kliewi. Dawn inqas fi tliet gruppi: pazjenti mingħajr mard tal-fwied, pazjenti b'disfunzjoni tal-fwied (iżda mingħajr ċirrozi) u pazjenti b'disfunzjoni tal-fwied u ċirrozi. L-istudju wera li l-livell ta' 6-mercaptopurine kien 1.6 darbiet oghla f'pazjenti b'disfunzjoni tal-fwied (iżda mingħajr ċirrozi) u 6 darbiet oghla f'pazjenti b'disfunzjoni tal-fwied u ċirrozi, meta mqabbel ma' pazjenti mingħajr mard tal-fwied. Għalhekk, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża fil-każ ta' pazjenti b'funzjoni tal-fwied indebolita (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossicità riproduttiva

Fi studji dwar l-embrijotossicità azathioprine wera teratoġenicità jew letalità fuq l-embrijun f'diversi speċijiet ta' animali. Fil-fniek, doża ta' 5-15 mg/kg piż tal-ġisem/jum iproduċiet anormalitajiet skeletriċi. Fil-grieden u fil-firien, doži ta' 1-2 mg/kg piż tal-ġisem/jum kienu letali għall-embrijuni.

Mutaġenicità

Azathioprine kien mutaġeniku f'għadd ta' assaġġi tal-ġenotossicità *in vitro* u *in vivo*.

Karċinogeniċità

Fi studji tal-karċinogeneċità fit-tul ta' azathioprine fil-ġrieden u fil-firien li rċevew doži li kienu sa darbtejn id-doża terapewtika umana u f' doži aktar baxxi mogħtija fil-ġrieden immuno-kompromessi, ġiet osservata żieda fl-inċidenza ta' limfosarkomi (ġrieden) u tumuri u karċinomi taċ-ċelluli skwamuži (firien).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium benzoate (E211)
Sucralose (E955)
Togħma tal-banana
Citric acid monohydrate
Microcrystalline cellulose u carmellose sodium
Xanthan gum
Ilma purifikat

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn
Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba: 12-il ġimgħa

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.
Żomm il-flixxkun magħluq sewwa (ara sezzjoni 6.6).

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxkun tal-ħġieġ kulur l-ambra tat-tip III b' għeluq li juri t-tbagħbis u reżistenti għat-tfal (HDPE b'kisja estiża tal-polietilen) li fih 200 ml ta' sospensjoni orali.

Kull pakkett fih flixxkun wieħed, adapter tal-flixxkun HDPE, siringa ta' dożaġġ orali tal-polietilen ta' 3 mL b'plangier aħmar (gradwazzjonijiet tad-doża ta' 0.1 mL) u siringa ta' dożaġġ orali tal-polietilen ta' 12 mL b'plangier abjad (gradwazzjonijiet tad-doża ta' 0.25 mL).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull min imiss Jayempi għandu jaħsel idejh qabel u wara li jagħti doża. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' esponiment, il-ġenituri u l-persuni li jiehdu ħsieb il-pazjent għandhom jilbsu ingwanti li jintremew wara l-użu meta jimmaniġġjaw Jayempi.

Għandu jiġi evitat il-kuntatt mal-ġilda jew mal-membrani mukuži. Jekk Jayempi jiġi f'kuntatt mal-ġilda jew mal-mukoża, għandu jinħasel immedjatement u sew bis-sapun u l-ilma. It-tixrid għandu jintmesaħ immedjatement.

Nisa tqal, li qed jippjanaw li joħorġu tqal jew li qed ireddegħu m'għandhomx jimmaniġġjaw Jayempi.

Il-ġenituri / il-persuni li jieħdu hsieb il-pazjent u l-pazjenti għandhom jingħataw parir biex iżommu Jayempi fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal, preferibbilment f'cupboard imsakkar. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

Żomm il-flixxun magħluq sewwa biex tippoteġi l-integrità tal-prodott mediċinali u tnaqqas ir-riskju ta' tixrid aċċidentali.

Il-flixxun għandu jithawwad biex jiġi żgurat li s-sospensjoni orali tithallat sew.

Rimi

Jayempi huwa ċitotossiku. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1557/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Ġunju 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jayempi 10 mg/ml sospensjoni orali
azathioprine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ml wiehed ta' sospensjoni fih 10 mg azathioprine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sodium benzoate (E211). **Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.**

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Sospensjoni orali

Flixxun wiehed

Adapter wiehed tal-flixxun

Siringa tad-dożaġġ waħda ta' 3 ml (planġer aħmar)

Siringa tad-dożaġġ waħda ta' 12 ml (planġer abjad)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Ħu kif ordnatek it-tabib tiegħek billi tuża s-siringi tad-dożaġġ ipprovduti.

Ħawwad il-flixxun qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: uża b'attenzjoni.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Armi 12-il ġimgħa wara li jinfetaħ għall-ewwel darba.

Data meta nfetaħ:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.
Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1557/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jayempi

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jayempi 10 mg/ml sospensjoni orali
azathioprine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ml wiehed ta' sospensjoni fih 10 mg azathioprine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sodium benzoate (E211). Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Sospensjoni orali
200 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Hu kif ordnalek it-tabib tiegħek billi tuża s-siringi tad-dożaġġ ipprovduti.
Hawwad il-flixkun qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: uża b'attenzjoni.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Armi 12-il ġimgħa wara li jinfetaħ għall-ewwel darba.
Data meta nfetaħ:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.
Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1557/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Jayempi 10 mg/ml sospensjoni orali azathioprine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Jayempi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Jayempi
3. Kif għandek tiehu Jayempi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Jayempi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Jayempi u għalxiex jintuża

Jayempi 10 mg/ml sospensjoni orali fih is-sustanza attiva azathioprine. Dan jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha immunosuppressanti.

Dawn il-medicini jnaqqsu l-attività tas-sistema immuni tiegħek (id-difiżi tal-gisem).

Jayempi jintuża biex:

- Jipprevjeni lill-gisem tiegħek milli jirrifjuta trapjant ta' organu. Jayempi normalment jintuża flimkien ma' immunosoppressivi oħra għal dan il-għan
- Jittratta xi mard fuq perjodu ta' żmien twil fejn is-sistema immuni tkun qed tirreagixxi kontra l-gisem tiegħek. Jayempi normalment jintuża flimkien ma' steroidi jew medicini antiinfjammatorji oħra. Dan il-mard jinkludi:
 - Artrite reumatika severa jew poliartrite kronika (infjammazzjoni kronika fit-tul tal-ġogi multipli) li ma jistgħux jiġu kkontrollati b'medicini oħra
 - Mard infjammatorju kroniku tal-musrana (mard tal-imsaren bħall-marda ta' Crohn u kolite ulċerattiva)
 - Epatite kronika (epatite awtoimmuni), marda tal-fwied
 - Lupus eritematożus sistemiku (marda li fiha s-sistema immuni tattakka organi differenti)
 - Dermatomiyożite (infjammazzjoni muskolari li tmur għall-aġħar flimkien ma' raxx tal-ġilda)
 - Poliarterite nodosa (infjammazzjoni tal-važi tad-demmm)
 - Pemfigus vulgaris u pemfigojd bulluż (mard ta' nfafet tal-ġilda)
 - Il-marda ta' Behçet (infjammazzjoni rikorrenti, speċjalment tal-għajnejn u l-membrani mukuži orali u ġenitali).
 - Anemija emolitika awtoimmuni refrattarja (marda tad-demmm li fiha ċ-ċelluli ħomor tad-demmm jinqerdu)
 - Purpura tromboċitopenika idjopatika refrattarja kronika (fsada taħt il-ġilda minħabba ħsara lill-pjastrini u tnaqqis tal-għadd tagħhom)
- Trattament ta' sklerozi multipla rikaduta.
- Trattament ta' mijastenja gravis ġeneralizzata (marda li taffettwa n-nervituri u tikkawża dgħufija fil-muskoli). F'xi każijiet Jayempi jingħata ma' steroidi fil-bidu tat-trattament.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Jayempi

Tihux Jayempi

- jekk inti **allergiku**/a għal azathioprine, mediċina oħra msejha mercaptopurine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tredda'.
- jekk dan l-aħħar irċivejt tilqima b'vaċċin ħaj bħal tuberkolozi (BCG), ġidri r-riħ, MMR jew deni isfar.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Jayempi:

- jekk għandek infezzjoni serja.
- jekk għandek mard serju tal-fwied.
- jekk għandek marda tal-mudullun jew tal-frixa.
- jekk tbatu minn kondizzjoni magħrufa bħala sindrome ta' Lesch-Nyhan (defiċjenza ereditarja tal-enzima Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase).
- jekk għandek kondizzjoni fejn il-ġisem tiegħek jipproduċi fit wisq minn enzima msejha thiopurine methyltransferase (TPMT).
- jekk tiehu mediċini bħal mesalazine, olsalazine jew sulfasalazine (għat-trattament ta' mard infjammatorju tal-musrana).
- jekk tiehu mediċini li jaffettwaw il-funzjoni tal-mudullun (għall-produzzjoni taċ-ċelluli tad-demem), bħal penicillamine u mediċini ċitotossici.

Jekk tinnota xi tbengil jew fsada bla spjegazzjoni waqt it-trattament jew jekk ikollok sinjali ta' infezzjoni, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement.

Infezzjonijiet

It-trattament b'Jayempi jżid ir-riskju ta' infezzjonijiet u l-infezzjonijiet jistgħu jsiru aktar serji (ara wkoll sezzjoni 4).

Billi l-ġidri r-riħ (ikkawżat mill-virus tal-variċella-zoster VZV) jista' jkun serju meta tkun qed tiehu Jayempi, għandek tevita kwalunkwe kuntatt ma' persuni li qed ibatu mill-ġidri r-riħ (variċella) jew il-ħruq ta' Sant'Antnin (herpes zoster).

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiġi f'kuntatt ma' xi hadd li għandu l-ġidri r-riħ jew il-ħruq ta' Sant'Antnin.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx bżonn trattament antivirali u jekk għandekx twaqqaf it-trattament b'Jayempi.

Testijiet tad-demem

Se jkollok bżonn ta' test tad-demem biex jiġi ċċekkjat l-għadd taċ-ċelluli tad-demem tiegħek mill-inqas darba fil-ġimgha matul l-ewwel 8 ġimghat tat-trattament. Jista' jkollok bżonn testijiet tad-demem aktar spiss jekk:

- qed tiehu dozi għoljin ta' Jayempi
- inti anzjan
- għandek disturb fil-kliewi jew fil-fwied

Wara 8 ġimghat, l-għadd tad-demem tiegħek għandu jiġi ċċekkjat darba fix-xahar jew mill-inqas kull 3 xhur.

Mutazzjoni tal-gene NUDT15

Jekk għandek mutazzjoni li tintiret fil-gene NUDT15 (gene li huwa involut fit-tkissir ta' azathioprine fil-ġisem), għandek riskju oghla ta' infezzjonijiet u telf ta' xagħar u

f'dan il-każ it-tabib tiegħek jista' jagħtik doża aktar baxxa.

It-tabib tiegħek jista' jitolbok ukoll biex tagħmel test biex tiċċekkja kemm ġismek ikun jista' jkisser din il-mediċina b'mod tajjeb. It-tabib tiegħek jista' jibdillek id-doża tiegħek wara dawn it-testijiet.

It-tehid ta' Jayempi jista' jżid ir-riskju tiegħek ta':

- żvilupp ta' kondizzjoni serja li tissejjaħ sindrome tal-attivazzjoni tal-makrofagu (attivazzjoni eċċessiva taċ-ċelluli bojod tad-demem assoċjata ma' infjammazzjoni), li ġeneralment isseħħ f'nies li għandhom ċerti tipi ta' artrite
- żvilupp ta' tumuri, speċjalment jekk qed tircievi terapija immunosuppressiva b'doži għoljin jew għal żmien twil
- żvilupp ta' kanċers bħal kanċer tal-ġilda kkawżat mill-esponiment għax-xemx. Għalhekk, għandek tevita esponiment bla bżonn għad-dawl tax-xemx u dawl UV, għandek tilbes ilbies protettiv u tuża prodott ta' protezzjoni kontra x-xemx (minimu tal-fattur ta' protezzjoni mix-xemx (SPF) 30)
- disturbi limfoproliferattivi (meta l-ġisem jipproduċi ċelluli bojod li jissejġu limfoċiti b'mod mhux ikkontrollat)
Bit-trattamenti li jinkludu diversi immunosuppressanti (inkluż thiopurines bħal azathioprine) il-kondizzjoni tista' twassal għal mewt
- infezzjonijiet virali tas-sistema limfatika (disturbi limfoproliferattivi relatati mal-virus ta' Epstein-Barr), speċjalment jekk jingħataw diversi immunosuppressanti fl-istess hin.

Mediċini oħra u Jayempi

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan minhabba li Jayempi jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini. Barra minn hekk xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Jayempi:

- **Ribavirin**, użat biex jittratta infezzjonijiet virali
- **Allopurinol, oxipurinol jew thiopurinol** jew inibituri oħra ta' xanthine oxidase, bħal **febuxostat** (użat prinċipalment biex jittratta l-gotta)
- **Mesalazine, olsalazine, u sulfasalazine** (trattamenti għal mard infjammatorju kroniku tal-musrana bħall-marda ta' Crohn)
- **Antikoagulanti** bħal **warfarin**
- **Inibituri ACE** (bħal enalapril, lisinopril, perindopril u ramipril, trattamenti għal pressjoni tad-demem għolja jew insuffiċjenza tal-qalb)
- **Trimethoprim ma' sulfamethoxazole** (antibijotiku)
- **Cimetidine** (trattament għal ulċeri tal-apparat tad-diġestjoni)
- **Indometacin** (trattament għall-artrite rewmatika)
- **Penicillamine** (prinċipalment użat fit-trattament tal-artrite rewmatika)
- **Mediċini ċitotossiċi** (biex jiġu ttrattati tumuri, bħal **methotrexate**)
- **It-tilqim b'vaċċini haġġin** waqt it-trattament b'Jayempi jista' jkun ta' ħsara u għandu jiġi evitat.
- **Atracurium jew suxamethonium chloride** użati bhala rilassanti tal-muskoli f'kirurgija.
- **Infliximab** (użat għat-trattament ta' kondizzjonijiet infjammatorji bħal artrite rewmatika, kolite ulċerattiva, il-marda ta' Crohn u l-psorjasi)

Qabel operazzjoni, għid lit-tabib tiegħek li qed tiehu azathioprine peress li r-rilassanti tal-muskoli li jintużaw waqt il-loppju jistgħu jinteraġixxu ma' azathioprine.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Nisa li jkunu qed jieħdu Jayempi jew is-shab nisa tal-irġiel li jkunu qed jieħdu Jayempi m'għandhomx joħorġu tqal waqt it-trattament u għal 6 xhur wara. Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa li qed jieħdu Jayempi għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament bi u għal 6 xhur wara. L-apparat

fl-utru mhuwiex xieraq għal kontraċezzjoni f'nisa li qed jiehdu Jayempi (jew f'nisa li s-shab irġiel tagħhom qed jiehdu Jayempi).

Jekk qed tippjana li jkollok tarbija, kellem lit-tabib tiegħek.

Jekk inti tqila, għandek tiehu Jayempi biss jekk it-tabib tiegħek jgħidlek tagħmel dan. **F'każ li tkun tqila jew tahseb li tista' tkun tqila għandek tinforma lit-tabib tiegħek immedjatament.**

It-tibdil fl-għadd tad-demem jista' jseħh fit-trabi tat-twelid ta' ommijiet li rċivew azathioprine waqt it-tqala. Huma rakkomandati kontrolli regolari tal-għadd tad-demem matul it-tqala.

Treddax waqt it-terapija b'Jayempi. Dan minhabba li ammonti żgħar jistgħu jgħaddu fil-halib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk tkun affettwat jew jekk thossok stordut waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.

Jayempi fih sodium benzoate (E211)

Din il-medicina fiha 1.5 mg ta' sodium benzoate (E211) f'kull ml. Sodium benzoate jista' jżid is-suffejra (sfurija tal-gilda u l-għajnejn) fit-trabi tat-twelid (sa età ta' 4 ġimghat).

Jayempi fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

3. Kif għandek tiehu Jayempi

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Doża

Id-doża ta' Jayempi tiddependi fuq il-piż tiegħek, il-kondizzjoni li tkun qed tiġi ttrattata, kemm qed tiġi kkontrollata tajjeb u s-saħħa ġenerali tiegħek. It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża li hija tajba għalik u jista' jaġġustaha matul it-ttrattament. It-tabib se jgħidlek kemm għandek tkompli tiehu l-medicina.

Biex jiġi evitat rifjut tal-organu wara trapjant, id-doża normali tal-bidu hija ta' 5 mg għal kull kg tal-piż tiegħek kuljum u d-doża mbagħad titnaqqas wara f'it ġimghat jew xhur għal bejn 1 u 4 mg għal kull kg tal-piż tiegħek kuljum.

Id-doża għal kondizzjonijiet oħra hija normalment bejn 1 u 3 mg għal kull kg tal-piż tiegħek kuljum.

Mard tal-kliwi/ tal-fwied

Id-doża tiegħek tista' titnaqqas jekk għandek mard tal-kliwi jew tal-fwied.

Użu fit-tfal

Id-doża għat-tfal u għall-adoloxxenti hija l-istess bħad-doża tal-adulti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' azathioprine fit-tfal għadhom ma ġewx stabbiliti għat-ttrattament ta' infjammazzjoni kronika tal-ġogi (artrite idjopatika ġovanili) u sklerozi multipla. Għalhekk, l-użu ta' Jayempi għal dawn il-kondizzjonijiet fit-tfal mhuwiex rakkomandat.

Użu f'pazjenti anzjani

Jista' jkun hemm bżonn ta' doża mnaqqsa.

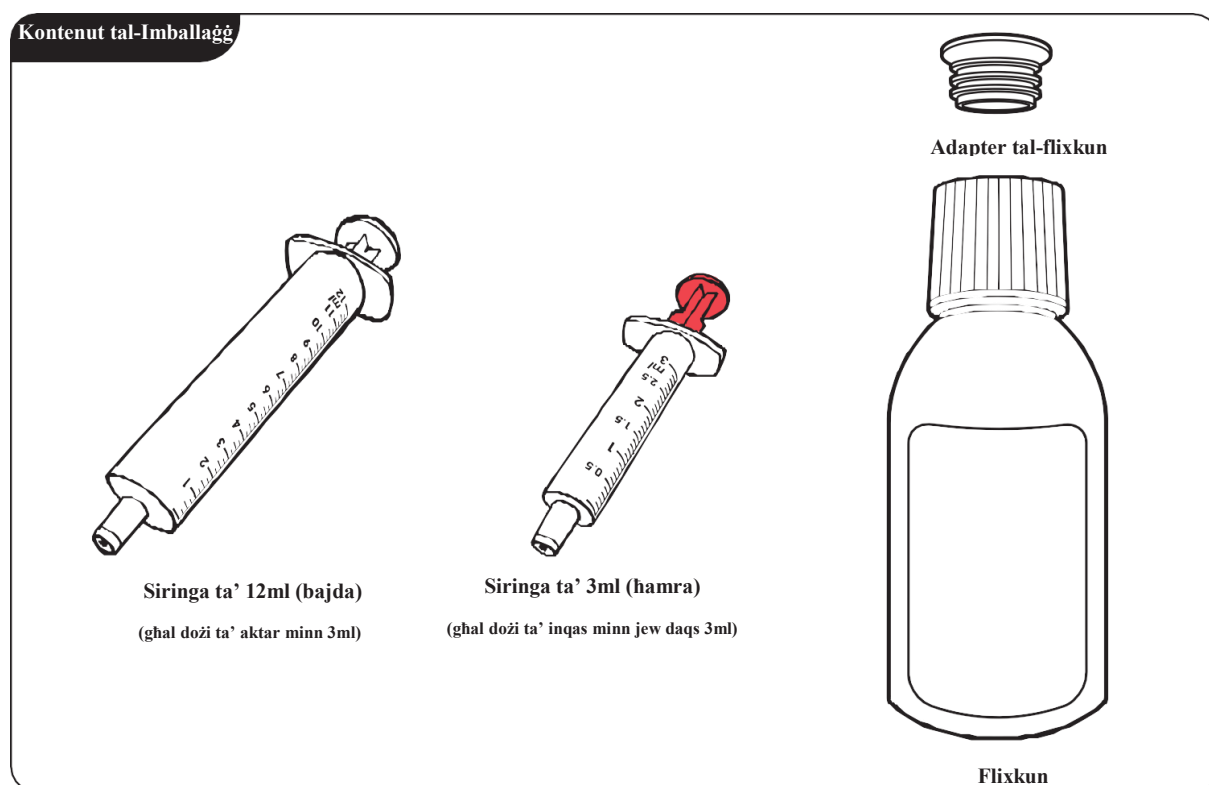
Jayempi ma' ikel u xorb

Jayempi għandu jittiehed mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara ikla jew ħalib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għandek tixrob ftit ilma wara kull doża ta' Jayempi. Dan jgħin biex jiġi żgurat li d-doża sħiħa tal-medicina tidhol fis-sistema diġestiva tiegħek.

Immaniġġjar

Il-pakkett tiegħek fih flixxkun ta' 200 ml ta' medicina, għatu, adapter tal-flixxkun u żewġ siringi tad-dożaġġ (siringa hamra ta' 3 ml u siringa bajda ta' 12 ml). Dejjem uża s-siringi pprovduti biex tieħu l-medicina tiegħek.



- Is-siringa orali iżgħar ta' 3 ml (plangier ahmar) hija mmarkata minn 0.5 ml sa 3 ml b'gradwazzjonijiet żgħar ta' 0.1 ml. Din tintuża għall-kejl ta' doži sa 30 mg, f'żidiet ta' 1 mg (0.1 ml).
Pereżempju:
 - jekk id-doża preskritta hija ta' 14 mg, uża s-siringa ta' 3 ml u iġbed volum ta' 1.4 ml.
 - jekk id-doża preskritta hija ta' 26 mg, uża s-siringa ta' 3 ml u iġbed volum ta' 2.6 ml.
- Is-siringa orali akbar ta' 12 ml (plangier abjad), hija mmarkata minn 1 ml sa 12 ml b'gradwazzjonijiet żgħar ta' 0.25 ml. Din tintuża għall-kejl ta' doži akbar minn 30 mg, f'żidiet ta' 2.5 mg (0.25 ml).
Pereżempju:
 - jekk id-doża preskritta hija ta' 32 mg, uża s-siringa ta' 12 ml u iġbed volum ta' 3.25 ml.
 - jekk id-doża preskritta hija ta' 54 mg, uża s-siringa ta' 12 ml u iġbed volum ta' 5.5 ml.
 - jekk id-doża preskritta hija ta' 140 mg, uża s-siringa ta' 12 ml darbtejn biex tiġbed doża ta' 12.0 ml segwita b' 2.0 ml (total ta' 14 ml).

Huwa importanti li tuża s-siringa ta' dożaġġ korretta għall-medicina tiegħek. It-tabib jew l-ispizjar tiegħek se jgħidlek liema siringa għandek tuża skont id-doża preskritta għalik.

Jekk qed tiehu jew tagħti l-medicina lil tifel/tifla jew lil xi hadd iehor, aħsel idejk qabel u wara. Imsaħ it-tixrid immedjatament. Biex tnaqqas ir-riskju li tiġi f'kuntatt mal-medicina, uża ingwanti li jintremew meta timmaniġġja Jayempi.

Jekk Jayempi jiġi f'kuntatt mal-ġilda, mal-ġhajnejn jew mal-immieher, aħsel iż-żona immedjatament u sew bis-sapun u l-ilma.

Meta tuża l-medicina segwi l-istruzzjonijiet ta' hawn taħt:

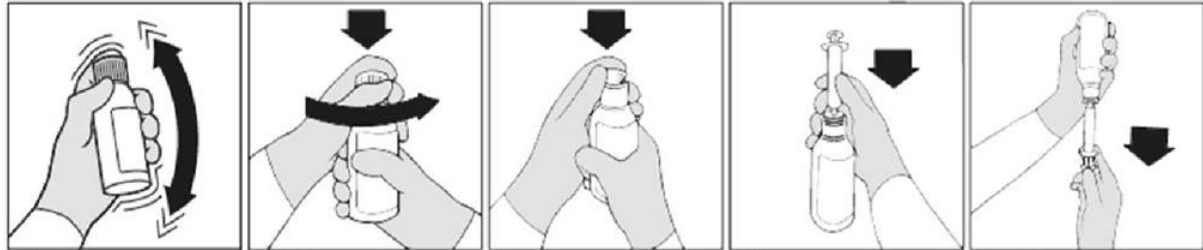


Figura 1

Figura 2

Figura 3

Figura 4

Figura 5

1. Ilbes ingwanti tal-idejn, li jintremew wara l-użu, qabel ma timmaniġġja Jayempi.
2. Hawwad il-flixxun biex thallat il-medicina sew (**figura 1**).
3. Nehhi t-tapp tal-flixxun (**figura 2**) u aghfas l-adapter b'mod sod fin-naħa ta' fuq tal-flixxun u ħallih f'postu għal doži futuri (**figura 3**).
4. Aghfas il-ponta tas-siringa tad-dożaġġ fit-toqba fl-adapter (**figura 4**). It-tabib jew l-ispizjar tiegħek se jgħidlek liema hija s-siringa t-tajba li għandek tuża.
5. Aqleb il-flixxun rasu 'l isfel (**figura 5**).
6. Iġbed il-plaġer tas-siringa lura sabiex il-medicina tingħbed mill-flixxun fis-siringa. Iġbed il-plaġer lura għall-punt fuq l-iskala li tikkorrispondi mad-doża preskritta (**figura 5**). Jekk ikollok xi dubju dwar kemm medicina għandek tiġbed fis-siringa, dejjem staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek għal parir.
7. Aqleb il-flixxun lura għan-normal u bil-mod nehhi s-siringa mill-adapter, billi żżommha mit-tubu minflok mill-plaġer.
8. Poġġi l-ponta tas-siringa bil-mod f'ħalqek u lejn in-naħa ta' ġewwa tal-ħadd tiegħek.
9. Bil-mod u b'mod ġentili aghfas il-plaġer 'l isfel biex bil-mod titfa' l-medicina lejn in-naħa ta' ġewwa tal-ħadd tiegħek u tiblagħha. TIMBUTTAX il-plaġer 'l isfel bis-saħħa, jew titfax il-medicina lejn il-parti ta' wara tal-ħalq jew il-gerżuma tiegħek, għax tista' tifga.
10. Nehhi s-siringa minn ħalqek.
11. Ibla' d-doża ta' sospensjoni orali mbagħad ixrob ffit ilma, waqt li tiżgura li ma tibqa' l-ebda medicina f'ħalqek.
12. Poġġi l-ġhatu lura fuq il-flixxun u ħalli l-adapter f'postu. Kun ċert li l-ġhatu huwa magħluq sewwa.
13. Aħsel is-siringa b'ilma tal-vit kiesaħ jew shun u laħlaħ sew. Żomm is-siringa taħt l-ilma u ċaqlaq il-plaġer 'il fuq u' l isfel diversi drabi biex tiżgura li l-parti ta' ġewwa tas-siringa tkun nadifa. Ħalli s-siringa tinxef kompletament qabel ma terġa' tużaha għad-doża li jmiss. Aħżen is-siringa f'post nadif, mal-medicina.

Irrepeti ta' hawn fuq għal kull doża kif ordnalek it-tabib jew l-ispizjar tiegħek.

Jekk tiehu Jayempi aktar milli suppost

Jekk tiehu Jayempi aktar milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek jew mur l-isptar immedjatament. Hu l-pakkett tal-medicina miegħek.

L-aktar effett probabbli ta' doża eċċessiva huwa soppresjoni tal-mudullun li tilhaq il-massimu tagħha 9-14-il jum wara d-dożaġġ.

Is-soppresjoni tal-mudullun tnaqqas l-għadd tad-demem tiegħek u f'kazijiet severi twassal għal infezzjonijiet perikolużi u effetti serji ohra. Xi sintomi ta' soppresjoni tal-mudullun jinkludu thossok għajjen, ulċeri fil-ħalq u l-grizmejn, deni u infezzjoni, u tbenġil u fsada bla spjegazzjoni.

Jekk tinsa tiehu Jayempi

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu. Hu d-doża li jmiss bħas-soltu. Jekk tkun insejt tiehu aktar minn doża waħda, kellem lit-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Jayempi

It-trattament b'Jayempi għandu dejjem ikun taħt superviżjoni medika mill-qrib. Kellem lit-tabib tiegħek, jekk tixtieq tinterrompi jew twaqqaf it-trattament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin, ieqaf hu Jayempi u kellem lit-tabib tiegħek jew mur l-isptar immedjament:

- Reazzjoni allergika, is-sinjali jistgħu jinkludu: gheja ġenerali, sturdament, thossok ma tiflaħx (dardir), tkun ma tiflaħx (rimettar) jew dijarea, temperatura għolja (deni), tertir jew sirdat, ħmura tal-ġilda, noduli fil-ġilda, jew raxx tal-ġilda, uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, tibdil fil-kulur tal-awrina tiegħek (problemi fil-kliewi), konfużjoni, thossok sturdut jew għajjen (ikkawżata minn pressjoni tad-dem baxxa).

Jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin, kellem lit-tabib tiegħek jew mur l-isptar immedjament:

- deni jew tinnota xi sinjali ta' infezzjoni, bħal uġiġh ta' ras u uġiġh fil-ġisem, sogħla jew diffikultà fit-tehid tan-nifs (simili għal infezzjoni tas-sider)
- jekk tiġi f'kuntatt ma' xi hadd li jkun qed ibati minn ġidri r-riħ jew il-ħruq ta' Sant' Antnin
- jekk tinnota xi wiehed milli ġejjin: ippurgar iswed (qatran), demm fl-ippurgar, uġiġh addominali jew sfurija tal-ġilda u l-abjad tal-għajn
- titbengel faċilment jew tinnota xi fsada mhux tas-soltu
- thossok għajjen ħafna
- tinnota boċċi fi kwalunkwe post fuq il-ġisem tiegħek
- tinnota xi bidliet fil-ġilda tiegħek, pereżempju nfafet jew tqaxxir
- saħħtek tmur għall-aġar f'daqqa

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun tiegħek, li jista' jġieġhlek thossok ma tiflaħx jew jintwera fit-testijiet tad-dem tiegħek
Is-soppressjoni tal-funzjoni tal-mudullun ġeneralment terġa' lura għan-normal meta d-doża tiġi aġġustata. Is-sinjali ta' funzjoni anormali tal-mudullun jistgħu jkunu: zieda fis-suxxettibilità għal infezzjonijiet, ulċeri fil-ħalq u fil-gerżuma, zieda fil-fsada, gheja u prestazzjoni mentali u fiżika batuta
- Livell baxx taċ-ċelluli bojod tad-dem fit-testijiet tad-dem tiegħek (lewkoopnja), li jista' jikkawża infezzjoni
- Infezzjonijiet f'persuni li rċevew trapjant li jieħdu Jayempi flimkien ma' immunosoppressanti oħra

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Livell baxx ta' pjastrini fid-demm (tromboċitopenija), li jista' jgħiegħlek titbenġel jew tinfasad faċilment
- Nawsja, kultant ikkombinata ma' rimettar

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Livell baxx ta' ċelluli homor tad-demmm (anemija), li jista' jwassal biex tkun għajjen, jaqbdek uġiġh ta' ras, taqta' nifsek meta tkun qed tagħmel l-eżerċizzju, tħossok sturdut u tidher pallidu
- Infjammazzjoni tal-frixa, speċjalment f'persuni li rċevew trapjant u f'pazjenti b'mard infjammatorju tal-imsaren
- Infezzjonijiet f'pazjenti li ma rċevewx immunosoppressanti oħra flimkien ma' azathioprine tagħhom
- Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. F'każijiet rari ħafna, seħħew reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva fatali
- Problemi fil-fwied, li jistgħu jikkawżaw ippurgar pallidu, awrina skura, ħakk u sfurija tal-ġilda u l-għajnejn tiegħek
- Kongestjoni fil-bili
- Aggravar tal-valuri tal-funzjoni tal-fwied

Il-ħsara fil-fwied u l-kongestjoni tal-bili jiddependu fuq id-doża u normalment jonqsu wara t-twaqqif tat-trattament.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

- Diversi tipi ta' kanċer, inkluż kanċer tad-demmm, limfatiku u tal-ġilda (disturbi fis-sistema tad-demmm malinni bħal lewkemji majelojde akuti u mijelodisplaziji, li huma tipiċi tas-soppressjoni tas-sistema immuni)
- Insuffiċjenza tal-mudullun li tirriżulta fi tnaqqis tan-numru ta' ċerti ċelluli bojod jew homor tad-demmm (agranuloċitozi, anemija aplastika), taċ-ċelluli tad-demmm kollha (panċitopenja), zieda fl-okkorrenza ta' ċelluli homor tad-demmm anormali, immaturi u kbar b'mod mhux tas-soltu (anemija megaloplastika) u ta' ċelluli homor tad-demmm żgħar fid-demmm
- Għalkemm it-tibdil fl-għadd tad-demmm ġeneralment isehħ fil-bidu tat-terapija, dan jista' jsehħ ukoll aktar tard, waqt it-terapija. Għalhekk, huwa rakkomandat li jsir kontroll regolari tal-għadd taċ-ċelluli tad-demmm anki għal pazjenti li jibqgħu stabbli, matul trattament fit-tul
- Ħsara severa fil-fwied li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja, speċjalment f'pazjenti bi trapjant li jirċievu trattament fit-tul

F'xi każijiet, il-waqfien tat-trattament b'Jayempi, jista' jtejjeb is-sintomi

Telf ta' xagħar. F'ħafna każijiet, jista' jkun li s-sitwazzjoni titjieb anki jekk tkompli tiegħu azathioprine. Ir-relazzjoni bejn it-telf ta' xagħar u l-użu ta' azathioprine mhijiex ċara

Rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000)

- Anemija minħabba zieda fit-tkissir taċ-ċelluli homor tad-demmm (anemija emolitika)
- Reazzjonijiet severi tal-ġilda b'infafet u distakkament tal-ġilda, speċjalment fuq l-estremijiet, fil-ħalq, fl-għajnejn u fil-parti ġenitali, assoċjati ma' kondizzjoni ġenerali ħażina u deni (is-sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolizi epidermali tossika)
- Ġiet irrappurtata varjetà ta' reazzjonijiet ta' origini possibbilment allergika. Is-sinjali ta' dawn ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jistgħu jkun ma tħossokx tajjeb, sturdament, ngħas, nawsjia (tħossok ma tiflahx), rimettar, dijarea, deni, sirdat, raxx tal-ġilda, infjammazzjoni vaskulari, uġiġh fil-muskoli u l-ġogi, tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm, problemi fil-kliewi u fil-fwied u sadd tal-kanal tal-bili (ostruzzjoni biljari). F'każijiet rari ħafna, ġew irrappurtati reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva fatali
- Il-pulmonite titjieb wara li jitwaqqaf it-trattament b'Jayempi
- Mard infjammatorju sever tal-kolon (kolite, divertikulite) u perforazzjoni tal-imsaren f'persuni li rċevew trapjant

- Dijarea severa f'pazjenti b'mard infjammatorju tal-imsaren
- Disturb gastrointestinali li jwassal għal dijarea, ugiġh addominali (ta' żaqq), stitikezza, nawsja u rimettar
- Ċertu tip ta' limfoma (limfoma epatosplenika taċ-ċelluli T)
- Marda tal-materja bajda tal-mohħ (PML), ikkawżata mill-virus JC

Jekk tbatu minn nawsja b'rimettar okkażjonali, it-tabib tiegħek jista' jitolbok tiegħu Jayempi wara ikla biex tnaqqas dawn is-sintomi. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek dijarea severa jew dardir u rimettar.

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi derivata mid-*data* disponibbli)

- Tista' tiżviluppa raxx (għoqod homor, roża jew vjola mqabbżin li jikkawżaw ugiġh meta tmisshom), b'mod partikolari fuq id-dirghajn, l-idejn, is-swaba', il-wiċċ u l-għonq tiegħek, li jistgħu jkunu akkumpanjati wkoll minn deni (is-sindrome ta' Sweet, magħruf ukoll bħala dermatiżi tan-newtrofili akuta bid-deni).
- Sensittività għad-dawl tax-xemx li tista' tikkawża bidliet fil-kulur tal-ġilda jew raxx.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Jayempi

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
- Żomm il-flixxkun magħluq sewwa biex tevita t-tixrid tal-medicina u tnaqqas ir-riskju ta' tixrid aċċidentali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Jayempi

Is-sustanza attiva hi azathioprine. Ml wiehed ta' sospensjoni fih 10 mg azathioprine.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium benzoate (E211), sucralose (E955), toġhma tal-banana, citric acid monohydrate, microcrystalline cellulose u carmellose sodium, xanthan gum u ilma purifikat. Ara sezzjoni 2 "Jayempi fih sodium benzoate" u "Jayempi fih sodium".

Kif jidher Jayempi u l-kontenut tal-pakkett

Jayempi huwa sospensjoni orali viskuża safra. Dan jiġi fi fliexken tal-ħġieġ ta' 200 ml magħluqin b'għeluq reżistenti għat-tfal. Kull pakkett fih flixxkun wiehed, adapter tal-flixxkun u żewġ siringi tad-dożagg (siringa b'plangier aħmar gradwata sa 3 ml u siringa b'plangier abjad gradwata sa 12 ml). It-tabib jew l-ispizjar tiegħek se jagħti parir dwar liema siringa tuża skont id-doża li tkun giet preskritta.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

It-taghrif li jmiss qed jinghata għall-professionisti tal-kura tas-sahha biss:

Biex tkejjel id-doża f'ml skont il-pożologija preskritta, żewġ siringi orali huma inklużi fil-pakkett; 3 ml (bil-planger ahmar) u 12 ml (bil-planger abjad). Is-siringi orali huma gradwati f'fazijiet ta' 0.1 ml (1 mg) u ta' 0.25 ml (2.5 mg) rispettivament.

It-tabella ta' hawn taht turi, għal firxa ta' età, piż u dozi, il-konverżjoni tad-doża (mg) għall-volum (ml) permezz taż-żewġ siringi orali.

Tabella 1: Konverżjoni tad-doża (mg) għall-volum (ml) permezz taż-żewġ siringi orali

Età (Snin)	Piż* (Kg)	Doża†									
		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
xahar	4.5	4.5	0.5	9.0	0.9	13.5	1.4	18.0	1.8	22.5	2.3
xahrejn	5.6	5.6	0.6	11.2	1.1	16.8	1.7	22.4	2.2	28.0	2.8
tliet xhur	6.4	6.4	0.6	12.8	1.3	19.2	1.9	25.6	2.6	32.0	3.25
erba' xhur	7.0	7.0	0.7	14.0	1.4	21.0	2.1	28.0	2.8	35.0	3.50
hames xhur	7.5	7.5	0.8	15.0	1.5	22.5	2.3	30.0	3.0	37.5	3.75
sitt xhur	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

*Il-50 perċentil għal subien estratt mit-tabelli tal-iżvilupp tal-WHO (0-10 snin) u tar-Renju Unit (11-18-il sena)

†Dożi inqas minn jew daqs 30 mg għandhom jingibdu billi tintuża s-siringa orali ta' 3 ml (ħamra) b'gradwazzjonijiet ta' 0.1 ml. Dożi ikbar minn 30 mg għandhom jingibdu billi tintuża s-siringa orali ta' 12 ml (bajda) b'gradwazzjonijiet ta' 0.25 ml (kaxxi bil-kulur).

Il-professjonist tal-kura tas-saħħa għandu jagħti l-parir lill-pazjent jew lil min jieħu ħsiebu dwar liema siringa għandha tintuża biex jiżgura li jingħata l-volum korrett.