

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jayempi 10 mg/ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de suspensie conține azatioprină 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Suspensia conține benzoat de sodiu (E211) 1,5 mg într-un ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Suspensie vâscoasă, de culoare galbenă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Jayempi este indicat în asociere cu alți agenți imunosupresori pentru profilaxia rejecției de transplant la pacienții la care s-a efectuat transplant alogen renal, hepatic, cardiac, pulmonar sau pancreatic. Azatioprina este indicată în schemele de tratament imunosupresor ca terapie adăugată la terapia cu agenți imunosupresori care reprezintă baza tratamentului (imunosupresie de bază).

Jayempi se utilizează ca antimetabolit imunosupresor, fie în monoterapie, fie, mai frecvent, în asociere cu alte medicamente (de regulă, corticosteroizi) și/sau proceduri care influențează răspunsul imun.

Jayempi este indicat la pacienți cu intoleranță la glucocorticosteroizi sau pacienți la care răspunsul terapeutic este neadecvat, în pofida tratamentului cu doze mari de glucocorticosteroizi, în următoarele boli.

- poliartrită reumatoidă activă severă (poliartrită cronică), ce nu poate fi ținută sub control cu medicamente mai puțin toxice (medicamente antireumatice modificatoare ale bolii – MARMB);
- hepatită autoimună;
- lupus eritematos sistemic;
- dermatomiozită;
- poliarterită nodoasă;
- pemfigus vulgar sau pemfigoid bulos;
- boala Behçet;
- anemie hemolitică autoimună refractară, provocată de anticorpi IgG la cald;
- purpură trombocitopenică idiopatică refractară cronică.

Jayempi se utilizează pentru tratamentul bolii inflamatorii intestinale (BII) (boala Crohn sau colită ulceroasă) cronice, în forme moderat severe și severe, la pacienți la care tratamentul cu glucocorticosteroizi este necesar, dar care nu tolerează glucocorticosteroizii, sau la care boala este netratabilă cu alte mijloace obișnuite, de primă elecție.

De asemenea, este indicat la pacienți adulți în scleroza multiplă recidivantă, dacă este indicat un tratament imunomodulator, dar tratamentul cu interferon nu este posibil, sau dacă a fost atinsă o evoluție stabilă în urma tratamentului anterior cu azatioprină.

Jayempi este indicat pentru tratamentul miasteniei gravis generalizate. În funcție de severitatea bolii, Jayempi trebuie administrat în asociere cu glucocorticosteroizi, din cauza debutului lent al acțiunii la începerea tratamentului, iar doza de glucocorticosteroizi trebuie redusă treptat, după câteva luni de tratament.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Jayempi trebuie inițiat de un medic cu experiență în administrarea și monitorizarea medicamentelor imunosupresoare.

Doze

Transplant

În funcție de schema imunosupresoare selectată, se poate administra o doză de până la 5 mg/kg corp/zi în prima zi de tratament.

Doza de întreținere poate fi de 1-4 mg/kg corp/zi și trebuie administrată conform necesităților clinice și în funcție de toleranța hematologică.

Tratamentul cu azatioprină trebuie menținut pe termen nelimitat, chiar dacă sunt necesare doar doze mici, din cauza riscului de rejet al transplantului.

Scleroză multiplă (numai adulți)

Doza uzuală pentru tratamentul formelor recidivante de scleroză multiplă este cuprinsă între 2 și 3 mg/kg corp/zi.

Poate fi necesară o durată a tratamentului de mai mult de 1 an până la manifestarea efectului și pot fi necesari cel puțin 2 ani, până când boala să fie efectiv sub control.

Miastenia gravis

Doza recomandată pentru tratamentul miasteniei gravis este de 2 mg/kg până la 3 mg/kg corp/zi.

Succesul tratamentului apare, de regulă, cel mai devreme între 2 și 6 luni de la începerea tratamentului. În funcție de severitatea bolii, Jayempi trebuie administrat în asociere cu glucocorticosteroizi la începerea tratamentului, din cauza debutului lent al efectului. Doza de glucocorticosteroizi poate fi redusă treptat, în decursul a câteva luni.

Tratamentul cu Jayempi trebuie continuat cel puțin 2 până la 3 ani.

Hepatită autoimună activă cronică

Doza inițială este cuprinsă, de regulă, între 1,0 și 1,5 mg/kg corp/zi, iar doza de întreținere este de până la 2 mg/kg corp/zi.

Doza în alte afecțiuni

În general, doza inițială este de 1 până la 3 mg/kg corp/zi și trebuie ajustată în funcție de răspunsul clinic (care este posibil să nu fie evident mai multe săptămâni sau luni) și de toleranța hematologică.

Când răspunsul terapeutic este evident, trebuie luată în considerare reducerea dozei de întreținere la cel mai scăzut nivel compatibil cu menținerea aceluși răspuns. Dacă nu apare nicio ameliorare a afecțiunii pacientului în decurs de 3 până la 6 luni, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului.

Doza de întreținere necesară poate varia de la mai puțin de 1 mg/kg corp/zi până la 3 mg/kg corp/zi, în funcție de afecțiunea clinică tratată și de răspunsul individual al pacientului, inclusiv toleranța hematologică.

Cu toate acestea, la pacienții cu BII, trebuie luată în considerare o durată a tratamentului de cel puțin 12 luni, timp în care s-ar putea ca răspunsul la tratament să fie recunoscut clinic abia după trei până la patru luni.

Interacțiuni cu inhibitorii de xantinoxidază

La utilizarea concomitentă cu inhibitori de xantinoxidază, de exemplu alopurinol, oxipurinol și tiopurinol, doza de azatioprină trebuie redusă la un sfert din doza uzuală, deoarece alopurinolul, oxipurinolul și tiopurinolul reduc metabolizarea azatioprinei (vezi pct. 4.5).

Tabelul următor prezintă conversia dozei (mg) în volum (ml), folosind cele două seringi pentru administrare orală, pentru un interval de vârstă, greutate și doze.

Tabelul 1: Conversia dozei (mg) în volum (ml) folosind cele două seringi pentru administrare orală

Vârstă (ani)	Greutate corporală (kg)	Doză†									
		1mg/kg		2mg/kg		3mg/kg		4mg/kg		5mg/kg	
		mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml
0	3,3	3,3	0,3	6,6	0,7	9,9	1,0	13,2	1,3	16,5	1,7
1 lună	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 luni	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 luni	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 luni	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 luni	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 luni	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

*Percentila 50 pentru băieți extrasă din graficele de creștere ale OMS (0-10 ani) și ale Regatului Unit (11-18 ani)

†Dozele mai mici sau egale cu 30 mg trebuie extrase cu o seringă pentru administrare orală de 3 ml (roșie), cu gradații de 0,1 ml (1 mg). Dozele mai mari de 30 mg trebuie extrase cu o seringă pentru administrare orală de 12 ml (albă), cu gradații de 0,25 ml (2,5 mg) (celulele umbrite în tabel).

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Transplant

Dozele la copii și adolescenți sunt aceleași ca pentru adulți.

Miastenia gravis

Dozele la copii și adolescenți sunt aceleași ca pentru adulți.

Hepatită autoimună activă cronică

Dozele la copii și adolescenți sunt aceleași ca pentru adulți.

Doza în alte afecțiuni

Dozele la copii și adolescenți sunt aceleași ca pentru adulți.

Poliartrită juvenilă idiopatică

Siguranța și eficacitatea Jayempi la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 16 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Scleroză multiplă

Jayempi nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul sclerozei multiple.

Copii supraponderali

Copiii considerați supraponderali pot necesita doze la limita superioară a intervalului de doze. Prin urmare, se recomandă monitorizarea cu atenție a răspunsului la tratament (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Se recomandă monitorizarea funcției renale și hepatice și reducerea dozei în caz de insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.2). Doza utilizată trebuie să fie la limita inferioară a intervalului de doze uzuale. Pentru monitorizarea hemogramei, vezi pct. 4.4.

Insuficiență renală sau hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală, doza utilizată trebuie redusă la limita inferioară a intervalului de doze uzuale (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu deficit de TPMT

Pacienții cu activitate redusă sau absentă a tiopurin-S-metiltransferazei (TPMT), transmisă ereditar, au un risc crescut de toxicitate severă în cazul administrării de doze convenționale de azatioprină și, în general, necesită reducerea semnificativă a dozei. Doza inițială optimă pentru pacienții cu deficit homozigot nu a fost stabilită (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Majoritatea pacienților cu deficit heterozigot de TPMT tolerează dozele recomandate de azatioprină, dar unii pot avea nevoie de reducerea dozei. Sunt disponibile teste genotipice și fenotipice pentru TPMT (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienți cu varianta NUDT15

Pacienții cu mutație a genei NUDT15 ereditară au un risc crescut de toxicitate severă în cazul administrării azatioprinei (vezi pct. 4.4). În general, acești pacienți necesită reducere a dozei, în special cei cu varianta NUDT15 homozigotă. Analiza genotipică a variantelor NUDT15 poate fi avută în vedere, înainte de începerea tratamentului cu azatioprină. În orice caz, este necesară monitorizarea atentă a hemoleucogramei (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Jayempi este destinat administrării orale și necesită redispersarea prin agitare, înainte de administrarea dozei.

Pentru a măsura doza în ml, în conformitate cu dozele prescrise, în ambalaj sunt incluse două seringi pentru administrare orală - de 3 ml (cu piston roșu) și de 12 ml (cu piston alb). Seringile pentru administrare orală sunt gradate în trepte de 0,1 ml (1 mg) și, respectiv, de 0,25 ml (2,5 mg).

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să spună pacientului sau persoanei care are grijă de pacient ce seringă trebuie folosită pentru a asigura administrarea volumului corect.

La pacienții adulți fără probleme de deglutiție, poate fi mai adecvat și mai convenabil să se utilizeze forme farmaceutice solide cu administrare orală.

Jayempi trebuie administrat cu cel puțin 1 oră înainte de masă sau la 2 ore după masă sau consum de lapte.

Pentru a favoriza administrarea precisă și consecventă a dozei la nivel gastric, se va bea apă după fiecare doză.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă azatioprină, 6-mercaptopurină (metabolitul azatioprinei) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- orice vaccin cu componente vii, în special vaccinul anti-BCG, vaccinul antivariolic, vaccinul împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5);
- alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizare

Tratamentul cu Jayempi în caz de infecții preexistente severe, disfuncții hepatice severe și tulburări ale funcției măduvei osoase severe, precum și în prezența pancreatitei trebuie inițiat numai cu condiția unei analize atente a raportului beneficiu-risc și cu precauțiile specificate mai jos.

Trebuie acordată o atenție specială monitorizării hemoleucogramei. Dacă este necesar, doza de întreținere trebuie redusă cât mai mult posibil, cu condiția să existe un răspuns clinic.

Azatioprina trebuie prescrisă numai dacă pacientul poate fi monitorizat adecvat pentru efectele hematologice și hepatice, pe toată durata tratamentului.

În primele 8 săptămâni de tratament, trebuie efectuată cel puțin o dată pe săptămână o hemoleucogramă completă, inclusiv numărarea plachetelor sanguine. Aceasta trebuie efectuată mai frecvent:

- dacă se utilizează doze mari;
- la pacienții vârstnici;
- în cazul insuficienței renale. În caz de toxicitate hematologică, doza trebuie redusă (vezi și pct. 4.2 și 5.2);
- în cazul insuficienței hepatice. În acest caz, funcția hepatică trebuie monitorizată cu regularitate și, în caz de toxicitate hepatică sau hematologică, doza trebuie redusă (vezi și pct. 4.2 și 5.2).

În mod special, pacienții cu insuficiență hepatică necesită monitorizare specială în timpul utilizării azatioprinei, deoarece s-au raportat afecțiuni hepatice cu potențial letal (vezi pct. 4.8). Acest lucru este important, în mod special, în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă, iar azatioprina trebuie utilizată numai în urma unei analize atente a raportului beneficiu-risc.

Azatioprina este hepatotoxică, de aceea trebuie efectuate cu regularitate teste ale funcției hepatice în timpul tratamentului. O monitorizare mai frecventă este recomandată la pacienții cu boală hepatică și la pacienții care efectuează un tratament cu potențiale reacții adverse hepatotoxice. Pacienții trebuie instruiți să oprească imediat tratamentul cu azatioprină în caz de icter.

Frecvența monitorizării hemoleucogramei poate fi redusă după 8 săptămâni și repetată lunar sau cel puțin la intervale nu mai lungi de 3 luni (maxim trimestrial).

La primul semn al unei modificări anormale a hemoleucogramei, tratamentul trebuie oprit imediat, deoarece numărul de leucocite și plachete sanguine poate continua să scadă după încheierea tratamentului.

Pacienții tratați cu azatioprină trebuie instruiți să anunțe imediat medicul despre orice dovadă a unei infecții, apariție neașteptată a unei echimoze sau sângerări sau alte semne de mielosupresie. Mielosupresia este reversibilă, dacă tratamentul cu azatioprină este oprit imediat.

Tiopurin-metiltransferază (TPMT)

Aproximativ 10% din pacienți au o activitate scăzută a enzimei tiopurin-metiltransferază (TPMT), ca urmare a polimorfismului genetic. În special la persoanele homozigote, degradarea azatioprinei este afectată, deci există un risc mai mare de efecte mielotoxice.

Acest efect poate fi amplificat prin administrarea concomitentă cu medicamente care inhibă enzima TPMT, de exemplu olsalazină, mesalazină și sulfasalazină (vezi pct. 4.5). De asemenea, la pacienții tratați cu 6-mercaptopurină (metabolitul activ al azatioprinei) în asociere cu alte citotoxice s-a raportat o posibilă legătură între activitatea scăzută a TPMT și leucemia și mielodisplazia secundară (vezi pct. 4.8).

Se recomandă ca înainte de tratamentul să se efectueze analiza de depistare a deficitului de TPMT, în special în cazul tratamentului cu azatioprină în doze mari, precum și în cazul deteriorării rapide a valorilor hemoleucogramei.

Pacienți cu varianta NUDT15

Pacienții cu mutație ereditară a genei NUDT15 au risc crescut de toxicitate severă în cazul administrării azatioprinei, de exemplu leucopenie precoce și alopecie, la dozele convenționale de tratament cu tiopurină. În general, aceștia necesită reducerea dozei, în special cei cu variante NUDT15 homozigote (vezi pct. 4.2). Frecvența NUDT15 c.415C>T are o variabilitate etnică de aproximativ 10% la est-asiatici, 4% la hispanici, 0,2% la europeni și 0% la africani. În orice caz, este necesară monitorizarea atentă a hemoleucogramei.

Sindromul Lesch-Nyhan

Date limitate indică faptul că azatioprina nu este eficientă la pacienții cu deficit ereditar de hipoxantină-guanină-fosforibosiltransferază (sindrom Lesch-Nyhan). De aceea, azatioprina nu trebuie utilizată la acești pacienți.

Infecție cu virusul varicelo-zosterian

Infecția cu virusul varicelo-zosterian (VVZ; varicelă și herpes zoster) poate deveni severă în timpul administrării medicamentelor imunosupresoare (vezi pct. 4.8).

Înainte de a începe administrarea medicamentelor imunosupresoare, medicul prescriptor trebuie să verifice dacă pacientul are antecedente de VVZ. Testarea serologică poate fi utilă în determinarea expunerii anterioare.

Pacienții care nu au avut expunere în antecedente trebuie să evite contactul cu persoane cu varicelă sau herpes zoster. Dacă pacientul este expus la VVZ, trebuie luate măsuri speciale pentru a preveni ca pacienții să facă varicelă sau herpes zoster; poate fi luată în considerare imunizarea pasivă cu imunoglobulina împotriva virusului varicelo-zosterian (VZIG).

Dacă pacientul se infectează cu VVZ, trebuie luate măsurile adecvate, care pot include tratament antiviral, oprirea tratamentului cu azatioprină și tratament simptomatic.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

LMP, o infecție oportunistă determinată de virusul JC, a fost raportată la pacienții tratați cu azatioprină și alți agenți imunosupresori (vezi pct. 4.8). Tratamentul imunosupresor trebuie oprit la primele semne sau simptome care indică LMP și trebuie efectuată o evaluare corespunzătoare, pentru a stabili un diagnostic.

Mutagenitate

La pacienții de sex masculin și de sex feminin tratați cu azatioprină au fost demonstrate anomalii cromozomiale. Rolul azatioprinei în apariția acestor anomalii este dificil de evaluat.

În limfocitele progeniturilor pacienților tratați cu azatioprină au fost demonstrate anomalii cromozomiale, care dispar în timp. Cu excepția unor cazuri extrem de rare, nu s-au observat dovezi fizice evidente de anomalii la progeniturile pacienților tratați cu azatioprină.

S-a demonstrat că azatioprina și lumina ultravioletă (UV) cu lungime de undă mare au efect clastogen sinergic la pacienții tratați cu azatioprină pentru diverse tulburări.

Carcinogenitate

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresor, inclusiv azatioprină, au risc crescut de tulburări limfoproliferative și alte tulburări maligne, în special cancere cutanate (melanom și non-melanom), sarcoame (Kaposi și non-Kaposi) și cancer de col uterin *in situ* (vezi pct. 4.8). Riscul crescut pare să fie legat de intensitatea și durata imunosupresiei. S-a raportat că oprirea imunosupresiei poate determina regresia parțială a tulburării limfoproliferative.

Prin urmare, utilizarea unei scheme de tratament care conține mai multe substanțe imunosupresoare (inclusiv tiopurine) trebuie efectuată cu atenție, deoarece poate duce la tulburări limfoproliferative, unele ducând chiar la decese raportate. Administrarea concomitentă a unei asocieri formate din mai multe substanțe imunosupresoare mărește riscul de tulburări limfoproliferative asociate cu virusul Epstein-Barr (VEB).

Există rapoarte privind limfomul hepatosplenic cu celule T la pacienți cu BII care utilizează azatioprină concomitent cu medicamente anti-TNF.

Pacienții tratați cu mai mulți agenți imunosupresori pot avea risc de supra-imunosupresie. De aceea, acest tratament trebuie menținut la doza minimă eficace.

Ca și în cazul pacienților cu risc crescut de cancere cutanate, expunerea la razele soarelui sau la lumina UV trebuie limitată, iar pacienții trebuie să poarte îmbrăcăminte protectoare și să folosească creme cu factor mare de protecție, pentru a reduce la minimum riscul de cancer cutanat și fotosensibilitate (vezi și pct. 4.8).

Sindrom de activare macrofagică

Sindromul de activare macrofagică este o afecțiune cunoscută, cu potențial letal, care poate apărea în asociere cu afecțiunile autoimune, în special cu boala inflamatorie intestinală (BII); există o posibilă susceptibilitate crescută de dezvoltare a acestei afecțiuni în asociere cu utilizarea azatioprinei. Dacă apare sau se suspectează sindromul de activare macrofagică, evaluarea și tratamentul trebuie începute cât mai curând, iar tratamentul cu azatioprină trebuie oprit. Medicii trebuie să fie atenți la simptomele de infecție, de exemplu cu VEB și citomegalovirus uman (HCMV), întrucât sunt factori declanșatori cunoscuți pentru sindromul de activare macrofagică.

Teratogenitate/măsuri contraceptive

În studiile preclinice, azatioprina a fost mutagenă și teratogenă (vezi pct. 5.3). Deoarece există rezultate contradictorii cu privire la potențialul teratogen al azatioprinei la om, atât bărbații, cât și femeile aflați la vârsta fertilă trebuie să folosească măsuri contraceptive în timpul tratamentului cu azatioprină și cel puțin șase luni după încheierea acestuia. Acest lucru este valabil și pentru pacienții cu fertilitate afectată din cauza uremiei cronice, deoarece, de regulă, fertilitatea revine la normal după transplant. S-a raportat că azatioprina interferează cu eficacitatea dispozitivelor contraceptive intrauterine (spirală sau spirală din cupru în formă de T). Prin urmare, se recomandă folosirea altor măsuri contraceptive sau a unor măsuri contraceptive suplimentare (vezi și pct. 4.6).

Blocante neuromusculare

Sunt necesare precauții suplimentare atunci când azatioprina se administrează concomitent cu blocante neuromusculare, de exemplu atracuriu, rocuroniu, cisatracuriu sau suxametoniu (numit și

succinilcolină) (vezi pct. 4.5). Medicii anesteziști trebuie să verifice dacă pacienților li s-a administrat azatioprină înainte de operația chirurgicală.

Vaccinare

Vaccinarea cu vaccinuri cu componente vii poate cauza infecții la pacienții imunocompromiși. De aceea, se recomandă să nu li se administreze pacienților niciun vaccin cu componente vii cel puțin 3 luni după încheierea tratamentului cu azatioprină (vezi pct. 4.5).

Ribavirină

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de ribavirină și azatioprină. Ribavirina poate reduce eficacitatea azatioprinei și poate mări toxicitatea azatioprinei (vezi pct. 4.5).

Agenti mielosupresivi

Doza trebuie redusă dacă se administrează concomitent azatioprină și agenți mielosupresivi.

Excipienți

Benzoat de sodiu

Acest medicament conține benzoat de sodiu 1,5 mg per 1 ml, echivalent cu 300 mg/200 ml.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, ceea ce înseamnă că, practic, nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinuri

Activitatea imunosupresoare a azatioprinei poate duce la un răspuns atipic și posibil nociv la vaccinurile cu componente vii. De aceea, se recomandă ca pacienților să nu li se administreze niciun vaccin cu componente vii cel puțin 3 luni după încheierea tratamentului cu azatioprină (vezi pct. 4.4). Pacienții imunodeprimați nu pot fi vaccinați cu vaccinuri cu componente vii, deoarece au risc de infecție din cauza vaccinului cu componente vii (vezi pct. 4.4).

La administrarea vaccinurilor inactivate sau toxoide este posibilă dezvoltarea unui răspuns imun scăzut. Acest lucru s-a observat la vaccinul împotriva hepatitei B, la pacienți tratați cu o asociere de azatioprină și corticosteroizi. Prin urmare, succesul vaccinării trebuie verificat întotdeauna prin determinarea titrului de anticorpi.

Un studiu clinic restrâns a indicat că dozele terapeutice standard de azatioprină nu afectează grav răspunsul imun la un vaccin pneumococic polivalent (conform evaluării pe baza titrului de anticorpi anticapsulari specifici).

Efecte ale altor medicamente administrate concomitent asupra azatioprinei

Ribavirină

Ribavirina inhibă enzima inozin-monofosfat-dehidrogenază (IMPDH), ducând la scăderea formării de nucleotide active 6-tioguaninice. După administrarea concomitentă a azatioprinei și ribavirinei s-a raportat mielosupresie severă; de aceea, administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Agenți citostatici/mielosupresivi

Când este posibil, trebuie evitată administrarea concomitentă de medicamente citostatice sau medicamente cu efect mielosupresiv, cum este penicilamina (vezi pct. 4.4). Există rapoarte clinice

contradictorii cu privire la interacțiunile dintre azatioprină și trimetoprim/sulfametoxazol care au determinat anomalii hematologice grave.

Au existat rapoarte de caz care au sugerat că anomaliile hematologice pot apărea din cauza administrării concomitente a azatioprinei și inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei. S-a sugerat că cimetidina și indometacinul pot avea efecte mielosupresive, care pot fi amplificate de administrarea concomitentă a azatioprinei.

Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol și alți inhibitori de xantinoxidază

Activitatea xantinoxidazei este inhibată de alopurinol, oxipurinol și tiopurinol, ceea ce determină conversia redusă a acidului 6-tioinozinic biologic activ în acid 6-tiouric, inactiv biologic. Când alopurinolul, oxipurinolul și/sau tiopurinolul sunt administrate concomitent cu 6-mercaptopurină sau azatioprină, doza de 6-mercaptopurină sau azatioprină trebuie redusă la un sfert din doza inițială (vezi pct. 4.2).

Pe baza datelor clinice, alți inhibitori de xantinoxidază, cum este febuxostatul, pot prelungi activitatea azatioprinei, ceea ce poate determina amplificarea depresiei medulare. Administrarea concomitentă nu este recomandată, deoarece datele sunt insuficiente pentru a determina reducerea adecvată a dozei de azatioprină.

Aminosalicilați

Există dovezi *in vitro* și *in vivo* ale faptului că aminosalicilații (de exemplu olsalazină, mesalazină și sulfasalazină) inhibă enzima TPMT. De aceea, trebuie avute în vedere doze mai mici de azatioprină la administrarea concomitentă cu aminosalicilați (vezi și pct. 4.4).

Metotrexat

Metotrexatul administrat oral în doză de 20 mg/m² a determinat creșterea ASC pentru 6-mercaptopurină cu aproximativ 31%, iar metotrexatul administrat intravenos în doză de 2 sau 5 g/m² a dus la creșterea ASC pentru 6-mercaptopurină cu 69% și respectiv 93%. De aceea, la administrarea concomitentă a azatioprinei cu doze mari de metotrexat, doza trebuie ajustată, pentru a menține numărul corespunzător de leucocite.

Efecte ale azatioprinei asupra altor medicamente administrate concomitent

Anticoagulante

A fost raportată reducerea efectului anticoagulant al warfarinei în cazul administrării concomitente cu azatioprina.

Blocante neuromusculare

Există dovezi clinice ale faptului că azatioprina antagonizează efectul miorelaxantelor nedepolarizante. Datele experimentale confirmă că azatioprina inversează blocada neuromusculară produsă de agenții nedepolarizanți și arată că azatioprina potențează blocada neuromusculară produsă de agenții depolarizanți (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În studiile efectuate la animale au apărut malformații determinate de azatioprină. În studiile la animale, azatioprina a fost teratogenă și embriotoxică (vezi pct. 5.3). Există rezultate contradictorii cu privire la potențialul teratogen al azatioprinei la om. Azatioprina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, decât după o analiză atentă a raportului beneficiu-risc.

Atât bărbații, cât și femeile aflați la vârsta fertilă trebuie să folosească măsuri contraceptive în timpul tratamentului cu azatioprină. Bărbații nu trebuie să procreeze în timpul tratamentului și cel puțin 6 luni după încheierea acestuia. Acest lucru este valabil și pentru pacienții cu fertilitate scăzută din cauza uremiei cronice, deoarece, de regulă, fertilitatea revine la normal după un transplant.

Rapoartele de caz indică faptul că dispozitivele intrauterine (DIU) (spirală sau spirală din cupru în formă de T) pot fi ineficace în timpul tratamentului cu azatioprină. De aceea, trebuie recomandată utilizarea altor măsuri contraceptive sau a unor măsuri contraceptive suplimentare.

Se știe că azatioprina și metaboliții săi traversează placentă și sacul amniotic în cantități semnificative, trecând astfel de la mamă la făt.

Modificări ale hemoleucogramei (leucopenie și/sau trombocitopenie) au fost raportate la un număr de nou-născuți ale căror mame au fost tratate cu azatioprină în timpul sarcinii. Se recomandă monitorizarea hematologică suplimentară a mamei în timpul sarcinii.

Afectarea temporară a răspunsului imun a fost detectată la nou-născuți în urma expunerii intrauterine la asocierea azatioprină cu prednison. Au existat rapoarte cu privire la retardul de creștere intrauterină, nașteri premature și greutate mică la naștere induse de azatioprină, în special când a fost administrată în asociere cu corticosteroizi. În plus, sunt disponibile date cu privire la avorturi spontane, ca urmare a expunerii materne și paterne.

În limfocitele progeniturilor pacienților tratați cu azatioprină au fost demonstrate anomalii cromozomiale, care dispar în timp. Cu excepția unor cazuri extrem de rare, nu s-au observat dovezi fizice evidente de anomalii la progeniturile pacienților tratați cu azatioprină.

Alăptarea

6-mercaptapurina, metabolitul activ al azatioprinei, a fost identificată în colostrul și în laptele matern al femeilor cărora li s-a administrat azatioprină. Alăptarea este contraindicată în timpul administrării azatioprinei (vezi pct. 4.3). Dacă tratamentul cu azatioprină este inevitabil, alăptarea trebuie oprită.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice sau clinice cu privire la posibila influență a azatioprinei asupra fertilității masculine și feminine (vezi pct. 4.4).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Jayempi nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai importante reacții adverse sunt mielosupresie, exprimată cel mai frecvent ca leucopenie și trombocitopenie; infecții virale, fungice și bacteriene; afecțiuni hepatice cu potențial letal; hipersensibilitate, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos clasificate pe aparate, sisteme și organe și pe categorii de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) (inclusiv cazurile izolate), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții virale, fungice și bacteriene (la pacienți la care s-a efectuat transplant tratați cu azatioprină în asociere cu alte imunosupresoare)
	Mai puțin frecvente	Infecții virale, fungice și bacteriene (la alți pacienți)
	Foarte rare	Cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) provocată de virusul JC au fost raportate în urma utilizării azatioprinei în asociere cu alte medicamente imunosupresoare (vezi pct. 4.4)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Rare	Neoplazii, ce includ tulburări limfoproliferative, cancere cutanate (melanom și non-melanom), sarcoame (Kaposi și non-Kaposi), cancer uterin, cancer cervical, leucemie mieloidă acută și sindrom mielodisplazic (vezi și pct. 4.4)
	Foarte rare	Limfom hepatosplenic cu celule T (la pacienți cu BII care utilizează azatioprină concomitent cu alte medicamente anti-TNF)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Leucopenie
	Frecvente	Trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Anemie
	Rare	Agranulocitoză, pancitopenie, anemie aplastică, anemie megaloblastică și mielosupresie
	Foarte rare	Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
	Foarte rare	Sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Pneumonită (reversibilă)
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Greață, vărsături
	Mai puțin frecvente	Pancreatită
	Foarte rare	Colită, diverticulită și perforație intestinală la pacienți la care s-a efectuat transplant, diaree (severă) la pacienți cu boală inflamatorie intestinală
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Colestază
	Rare	Afecțiuni hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Rare	Alopecie
	Cu frecvență necunoscută	Dermatoză neutrofilă febrilă acută (sindrom Sweet), reacție de fotosensibilitate
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Valori anormale ale analizelor funcției hepatice

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Infecții și infestări

Pacienții tratați cu azatioprină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente imunosupresoare, în special corticosteroizi, au manifestat o sensibilitate crescută la infecții virale, fungice și bacteriene, inclusiv infecții severe sau atipice cu virusul varicelo-zosterian (VVZ; varicelă și herpes zoster) și cu alți patogeni infecțioși (vezi pct. 4.4).

Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)

Riscul de a dezvolta limfom non-hodgkinian și alte tulburări maligne, în special cancere cutanate (melanom și non-melanom), sarcoame (Kaposi și non-Kaposi) și cancer de col uterin *in situ*, este crescut la pacienții cărora li se administrează medicamente imunosupresoare, în special la pacienții cu tratament agresiv, iar aceste tratamente trebuie menținute la dozele minime eficiente (vezi pct. 4.4). Riscul mărit de limfoame non-hodgkiniene la pacienții imunodeprimați cu poliartrită reumatoidă, comparativ cu populația generală, pare a fi asociat cel puțin parțial cu boala în sine. Au existat raportări rare de leucemia mieloidă acută și mielodisplazie (unele în asociere cu anomalii cromozomiale).

Tulburări hematologice și limfatice

Cea mai frecventă reacție adversă la azatioprină este o mielosupresie dependentă de doză, în general reversibilă, cel mai frecvent exprimată ca leucopenie, dar uneori ca trombocitopenie și anemie și rareori ca agranulocitoză, pancitopenie și anemie aplastică. Acestea apar în special la pacienți predispuși la mielosupresie, cum sunt cei cu deficit de TPMT și insuficiență renală sau hepatică și la pacienții la care nu se poate reduce doza de azatioprină când li se administrează tratament concomitent cu alopurinol.

În asociere cu tratamentul cu azatioprină au apărut macrocitoză și creșterea concentrației eritrocitare a hemoglobinei, reversibile și dependente de doză. De asemenea, s-au observat modificări megaloblastice ale măduvei osoase, dar anemia megaloblastică severă și hipoplazia eritroidă sunt rare.

Tulburări ale sistemului imunitar

Diferite sindroame clinice, care par a fi manifestări idiosincrazice ale hipersensibilității, au fost descrise ocazional după administrarea azatioprinei. Manifestările clinice sunt stare generală de rău, amețeli, greață, vărsături, diaree, febră, frisoane, exantem, eritem nodos, vasculită, mialgie, artralgie, hipotensiune arterială, disfuncție renală, disfuncție hepatică și coleastăză. În multe cazuri, reapariția acestora la reluarea tratamentului a confirmat asocierea cu azatioprina.

Este posibil ca reacțiile de hipersensibilitate și alte patologii preexistente semnificative să contribuie la decesele foarte rare raportate.

Oprirea imediată a tratamentului cu azatioprină și instituirea susținerii funcției circulatorii, după caz, au dus la recuperare, în majoritatea cazurilor. Ca urmare a reacției de hipersensibilitate la azatioprină, necesitatea continuării administrării azatioprinei trebuie luată în considerare cu atenție, în funcție de fiecare caz.

Tulburări gastrointestinale

Tulburările gastrointestinale apar, în principal, sub formă de greață după administrarea orală de azatioprină.

Un număr mic de pacienți manifestă greață la prima administrare a azatioprinei. Pentru a reduce greața, doza trebuie administrată după masă.

S-a raportat pancreatită la pacienți tratați cu azatioprină, în special la pacienți cu transplant renal și la cei diagnosticați cu boală inflamatorie intestinală. Corelarea pancreatitei cu administrarea unui anumit medicament este dificilă, deși, în unele cazuri, reapariția la reluarea tratamentului a confirmat asocierea cu azatioprina.

Complicații grave, inclusiv colită, diverticulită și perforație intestinală, s-au raportat la pacienți cu transplant care urmează tratament imunosupresor. Legătura cauzală nu este însă stabilită clar, fiind posibilă implicarea corticosteroizilor în doză mare.

La pacienți cu boală inflamatorie intestinală tratați cu azatioprină s-a raportat diaree severă, cu reparație la expunere repetată. Dacă există o exacerbare a simptomelor la acești pacienți, trebuie luată în considerare o posibilă legătură cauzală cu tratamentul cu azatioprină.

Tulburări hepatobiliare

Colestaza și deteriorarea funcției hepatice, dependente de doză, au fost raportate ocazional în asociere cu tratamentul cu azatioprină și sunt, de regulă, reversibile la oprirea tratamentului. Acestea pot fi asociate cu simptomele unei reacții de hipersensibilitate.

În principal la pacienți cu transplant au fost descrise afecțiuni hepatice grave rare, dar cu potențial letal, în asociere cu administrarea cronică de azatioprină. Modificările histologice observate sunt dilatații sinusoidale, pelioză hepatică, boală venoocluzivă și hiperplazie regenerativă nodulară. În unele cazuri, oprirea tratamentului cu azatioprină a dus la ameliorarea temporară sau permanentă a histologiei hepatice și a simptomelor.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Alopecia a fost descrisă în cazul administrării de azatioprină, atât în monoterapie, cât și în asociere. În multe cazuri s-a remis spontan, în pofida continuării tratamentului. Relația dintre alopecie și tratamentul cu azatioprină este încă neclară.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Cel mai frecvent efect al supradozajului cu azatioprină este mielosupresia cu tulburări hematologice, care poate atinge niveluri maxime după 9 până la 14 zile. Simptomele principale ale mielosupresiei sunt ulceratii bucale și faringiene, echimoze, febră cu etiologie necunoscută și infecție inexplicabilă. În plus, pot apărea sângerări spontane și oboseală extremă. Este mai probabil ca aceste simptome să apară în urma unei supradozaj minor prelungit, decât în urma unui supradozaj acut cu o doză unică mai mare decât cea recomandată.

S-a raportat cazul unui pacient care a ingerat o doză unică de 7,5 g de azatioprină. Simptomele acute au fost greață, vărsături și diaree, urmate de leucopenie moderată și afectare ușoară a funcției hepatice. Recuperarea a fost fără sechele.

Abordare terapeutică

Deoarece nu există un antidot specific, hemoleucograma trebuie monitorizată cu atenție, tratamentul simptomatic corespunzător trebuie instituit acolo unde este necesar, luând în considerare și efectuarea transfuziilor de sânge, după caz.

În cazul unei supradozaj, măsurile active (de exemplu utilizarea de cărbune activ) vor fi probabil eficiente numai dacă se efectuează în maximum 60 de minute de la ingerare.

Azatioprina este parțial dializabilă. Cu toate acestea, beneficiul dializei la pacienți cu supradozaj nu este cunoscut.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente imunosupresoare, alte medicamente imunosupresoare
codul ATC: L04AX01

Mecanism de acțiune

Azatioprina este un precursor inactiv al 6-mercaptopurinei (6-MP), care acționează ca antagonist purinic, dar, pentru imunosupresie, necesită captarea celulară și anabolizarea intracelulară la nucleotide tioguaninice (TGN). TGN și alți metaboliți (de exemplu ribonucleotidele 6-metilmercaptopurinice) inhibă sinteza *de novo* a purinei și interconversiile nucleotidelor purinice. De asemenea, TGN sunt încorporate în acizii nucleici, iar acest lucru contribuie la efectele imunosupresoare ale medicamentului.

Alte mecanisme potențiale ale azatioprinei sunt:

- Inhibarea căilor multiple ale biosintezei acidului nucleic, împiedicând astfel proliferarea și activitatea celulelor implicate în răspunsul imun (limfocitele B și T).

Din cauza acestor mecanisme, este posibil ca efectul terapeutic al azatioprinei să fie evident abia după câteva săptămâni sau luni de tratament (vezi pct. 4.2).

Spre deosebire de 6-MP, activitatea metabolitului 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol al azatioprinei nu a fost identificată în mod clar. Cu toate acestea, prin comparație cu 6-MP, acesta pare să modifice activitatea azatioprinei la nivelul mai multor sisteme.

Într-un studiu controlat la pacienți cu miastenia gravis, azatioprina (2,5 mg/kg corp/zi) administrată în asociere cu prednisolon s-a dovedit semnificativ mai bună, în comparație cu administrarea de prednisolon și placebo, în ceea ce privește eșecul tratamentului. Suplimentar, după 15 luni s-a observat un efect de reducere a necesarului de glucocorticosteroizi. După 36 de luni, 63% din pacienții din grupul tratat cu azatioprină nu au mai necesitat glucocorticosteroizi, comparativ cu doar 20% din grupul cu administrare de placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Azatioprina este absorbită incomplet și variabil. Biodisponibilitatea absolută medie a 6-MP după administrarea azatioprinei în doza de 50 mg este de 47% (interval: 27-80%). Gradul de absorbție a azatioprinei este similar la nivelul întregului aparat digestiv, inclusiv la nivelul stomacului, jejunului și cecumului. Cu toate acestea, gradul de absorbție a 6-MP după administrarea azatioprinei variază în funcție de locul unde are loc absorbția, cu cea mai mare valoare la nivelul jejunului, urmat de stomac și cecum.

Într-un studiu comparativ de biodisponibilitate efectuat la voluntari adulți sănătoși (n=29), s-a demonstrat că o suspensie orală care conține azatioprină 50 mg este bioechivalentă cu comprimatul de referință de 50 mg în ceea ce privește ASC, dar nu și C_{max} . C_{max} medie (Î 90%) pentru suspensia orală a fost cu 12% (93% – 135%) mai mare decât pentru comprimat, deși intervalul valorilor observate ale C_{max} a fost mai mult sau mai puțin același pentru suspensia orală și comprimat - 5,7 – 40,0 ng/ml și, respectiv, 4,4 – 39,5 ng/ml.

Deși interacțiunile cu alimente nu au fost studiate, s-au efectuat studii farmacocinetice cu 6-mercaptopurină, care sunt relevante pentru azatioprină. Biodisponibilitatea relativă medie a 6-mercaptopurinei a fost cu aproximativ 26% mai mică în urma administrării cu alimente și lapte, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar.

6-mercaptipurina nu este stabilă în lapte, din cauza prezenței xantinoxidazei (degradare de 30% în 30 de minute) (vezi „Biotransformare”). Azatioprina trebuie administrată cu cel puțin 1 oră înainte de masă sau la 2 ore după masă sau consum de lapte (vezi pct. 4.2).

Există o corelație între concentrațiile plasmatice ale azatioprinei și 6-mercaptopurinei și eficacitatea terapeutică sau toxicitatea azatioprinei.

Distribuție

Azatioprina este distribuită rapid în organism. Nu se cunoaște volumul de distribuție la starea de echilibru ($V_{d_{se}}$) al azatioprinei. $V_{d_{se}}$ aparent mediu (\pm abaterea standard) al 6-MP este de 0,9 (\pm 0,8) l/kg, deși această valoare este probabil prea mică, deoarece 6-MP este metabolizată în întregul organism, nu numai în ficat.

Azatioprina se leagă în proporție de aproximativ 30% de proteinele plasmatice.

Azatioprina și metaboliții săi pătrund în sistemul nervos central. Concentrația 6-MP în lichidul cefalorahidian este mică și neglijabilă, în urma administrării intravenoase sau orale.

Metabolizare

Azatioprina este metabolizată rapid *in vivo* prin intermediul glutation S-transferazei la metaboliții 6-MP și 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol. 6-MP traversează rapid membranele celulare și este metabolizată extensiv prin numeroase procese metabolice multietapizate la metaboliți activi și inactivi, fără ca o enzimă să fie predominant activă. Din cauza metabolizării sale complexe, nu se pot explica toate cazurile de ineficacitate și/sau mielosupresie prin inhibarea unei singure enzime. Enzimele responsabile în principal pentru metabolizarea 6-MP și a metaboliților săi sunt enzima polimorfă tiopurin-metiltransferază (TPMT) (vezi pct. 4.4 și 4.5), xantinoxidaza (vezi pct. 4.5 și 5.2), inozin-monofosfat-dehidrogenaza (IMPDH) (vezi pct. 4.5) și hipoxantin-guanin-fosforibosiltransferaza (HPRT). Alte enzime implicate în formarea metaboliților activi și inactivi sunt guanozin-monofosfat-sintetaza (GMPS, care formează TGN) și inozin-trifosfat-pirofosfataza (ITPaza). Azatioprina este metabolizată și prin aldehida aldehidoxidazei în 8-hidroxi-azatioprina probabil activă. De asemenea, în alte procese metabolice se formează diverși metaboliți inactivi.

Există indicii cu privire la faptul că polimorfismele genelor care codifică diversele sisteme de enzime implicate în metabolizarea azatioprinei pot prezenta reacțiile adverse la tratamentul cu azatioprină.

Tiopurin-metiltransferază (TPMT)

Activitatea TPMT este invers proporțională cu concentrația nucleotidică a tioguaninei derivate din 6-mercaptipurină din eritrocite, concentrațiile nucleotidice mai mari ale tioguaninei având ca rezultat o reducere mai mare a numărului de leucocite și a numărului de neutrofile din sânge. Persoanele cu deficit de TPMT pot dezvolta concentrații citotoxice foarte mari ale TGN.

Testarea genotipică poate determina modelul alelic al unui pacient. În prezent, 3 alele – TPMT*2, TPMT*3A și TPMT*3C – reprezintă 95% din persoanele cu niveluri reduse de activitate a TPMT. Aproximativ 0,3% (1:300) din pacienți au două alele nefuncționale (deficit homozigot) ale genei TPMT și au o activitate enzimatică mică sau deloc detectabilă. Aproximativ 10% din pacienți au o alelă nefuncțională (heterozigot) a TPMT, ceea ce duce la o activitate scăzută sau intermediară a TPMT, în timp ce 90% din persoane prezintă o activitate normală a TPMT, cu două alele funcționale. De asemenea, pentru un grup de aproximativ 2%, acest lucru poate duce la o activitate foarte ridicată a TPMT. Testarea fenotipică determină nivelul nucleotidelor tiopurinice sau activitatea TPMT în eritrocite și poate furniza informații suplimentare (vezi pct. 4.4).

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică este de 3 până la 5 ore. În urma administrării orale a 100 mg de ³⁵S-azatioprină, 50% din doza marcată radioactiv se excretă în urină în 24 de ore, iar 12% în materiile fecale în 48 de ore. Principala componentă din urină a fost metabolitul oxidat inactiv tiouree. O proporție mai mică de 2% s-a excretat în urină, sub formă de azatioprină sau 6-MP. La subiecții sănătoși, azatioprina se elimină rapid, cu un clearance total de peste 3 l/min. Nu există date cu privire la eliminarea renală sau timpul de înjumătățire renal al azatioprinei. Clearance-ul renal al 6-MP și timpul de înjumătățire renal al 6-MP sunt de 191 ml/min/m² și respectiv 0,9 ore.

6-mercaptopurina a fost identificată în colostru și în laptele matern al femeilor tratate cu azatioprină (6-mercaptopurina se excretă în laptele matern în concentrații de la 3,4 ng/l până la 18 ng/ml).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu s-au efectuat studii specifice la vârstnici (vezi pct. 4.2).

Copii supraponderali

Într-un studiu clinic desfășurat în SUA, 18 copii cu vârste între 3 și 14 ani au fost împărțiți în mod egal în două grupuri; factorul esențial a fost raportul dintre greutate și înălțime mai mare sau mai mic de percentila 75. Fiecare copil urma un tratament de întreținere cu 6-MP, în care doza s-a calculat în funcție de suprafața corporală. ASC medie (0-∞) a 6-MP în grupul peste percentila 75 a fost de 2,4 ori mai mare decât în grupul sub percentila 75.

Din această cauză, copiii supraponderali au nevoie de doze de azatioprină la limita superioară a intervalului de doze și se recomandă monitorizarea atentă a răspunsului la tratament (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Studiile cu azatioprină nu au evidențiat nicio diferență între farmacocinetica 6-MP la pacienții cu uremie, comparativ cu pacienții cu transplant renal. Întrucât se cunosc foarte puține date despre metabolizii activi ai azatioprinei în insuficiență renală, trebuie luată în considerare reducerea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Azatioprina și/sau metabolizii săi se elimină prin hemodializă, aproximativ 45% din metabolizii radioactivi fiind eliminați într-o ședință de dializă de 8 ore.

Insuficiență hepatică

Metabolizarea azatioprinei se modifică în caz de insuficiență hepatică. Conversia în metabolizii activi este restricționată. Cu toate acestea, eliminarea metabolizilor este redusă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Un studiu cu azatioprină a fost efectuat la un grup de pacienți cu transplant renal. Aceștia au fost împărțiți în trei grupe: pacienți fără boală hepatică, pacienți cu insuficiență hepatică (dar fără ciroză) și pacienți cu insuficiență hepatică și ciroză. Studiul a evidențiat că nivelul de expunere la 6-mercaptopurină a fost de 1,6 ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică (dar fără ciroză) și de 6 ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică și ciroză, comparativ cu pacienții fără boală hepatică. Din această cauză se recomandă luarea în considerare a reducerii dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile privind embriotoxicitatea, azatioprina a demonstrat teratogenitate sau letalitate embrionară la diverse specii de animale. La iepuri, o doză de 5-15 mg/kg corp/zi a cauzat anomalii ale scheletului. La șoareci și șobolani, dozele de 1-2 mg/kg corp/zi au fost letale pentru embrion.

Mutagenitate

Azatioprina a fost mutagenă în mai multe studii de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo*.

Carcinogenitate

În studiile pe termen lung privind carcinogenitatea azatioprinei la șoareci și șobolani, cărora li s-au administrat doze de până la 2 ori mai mari decât doza terapeutică recomandată la om, precum și la doze mai mici administrate la șoareci imunocompromiși, s-a observat o incidență mai mare a limfosarcomelor (șoareci) și a tumorilor cu celule scuamoase și carcinoamelor (șobolani).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Benzoat de sodiu (E211)
Sucraloză (E955)
Aromă de banane
Acid citric monohidrat
Celuloză microcristalină și carmeloză sodică
Gumă xantan
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani
După desigilare: 12 săptămâni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
A se păstra flaconul închis etanș (vezi pct. 6.6).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip III, de culoare brună, cu sistem de închidere securizat pentru copii (PEÎD cu folie din polietilenă expandată) care conține 200 ml de suspensie orală.

Fiecare ambalaj conține un flacon, un adaptor pentru flacon din PEÎD, o seringă dozatoare pentru administrare orală de 3 ml din polietilenă cu piston roșu (cu gradații de doză de 0,1 ml) și o seringă dozatoare pentru administrare orală de 12 ml din polietilenă cu piston alb (cu gradații de doză de 0,25 ml).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Persoanele care manipulează Jayempi trebuie să se spele pe mâini înainte și după administrarea unei doze. Pentru a reduce riscul de expunere, părinții și persoanele care au grijă de pacienți trebuie să poarte mănuși de unică folosință când manipulează Jayempi.

Trebuie evitat contactul cu pielea sau mucoasele. Dacă Jayempi intră în contact cu pielea sau mucoasele, zona afectată trebuie spălată imediat și temeinic cu apă și săpun. Orice cantitate vărsată se va șterge imediat.

Femeile gravide, care intenționează să rămână gravide sau care alăptează nu trebuie să manipuleze Jayempi.

Părinții/ persoanele care au grijă de pacienți și pacienții trebuie sfătuiți să nu lase Jayempi la vederea și îndemâna copiilor și să păstreze medicamentul, de preferință, într-un dulap încuiat. Ingerarea accidentală poate fi letală la copii.

A se păstra flaconul închis etanș, pentru a proteja integritatea medicamentului și a reduce la minimum riscul de vărsare accidentală.

Flaconul trebuie agitat, pentru a se asigura faptul că suspensia orală este bine amestecată.

Eliminare

Jayempi este citotoxic. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1557/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 iunie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DIN CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jayempi 10 mg/ml suspensie orală
azatioprină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml de suspensie conține azatioprină 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și benzoat de sodiu (E211). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie orală

Un flacon

Un adaptor pentru flacon

O seringă dozatoare de 3 ml (cu piston roșu)

O seringă dozatoare de 12 ml (cu piston alb)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Administrați conform recomandărilor medicului dumneavoastră, folosind seringile dozatoare furnizate.

Agitați flaconul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic: manipulați cu atenție.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se arunca la 12 săptămâni după desigilare.

Data deschiderii:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

Păstrați flaconul închis etanș.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1557/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jayempi

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jayempi 10 mg/ml suspensie orală
azatioprină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml de suspensie conține azatioprină 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și benzoat de sodiu (E211). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie orală
200 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Administrați conform recomandărilor medicului dumneavoastră, folosind seringile dozatoare furnizate.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

Agitați flaconul înainte de utilizare.
A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic: manipulați cu atenție.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se arunca la 12 săptămâni după desigilare.
Data deschiderii:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

Păstrați flaconul închis etanș.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1557/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Jayempi 10 mg/ml suspensie orală azatioprină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Jayempi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Jayempi
3. Cum să luați Jayempi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Jayempi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Jayempi și pentru ce se utilizează

Jayempi 10 mg/ml suspensie orală conține substanța activă azatioprină. Această substanță face parte din clasa de medicamente numite „medicamente imunosupresoare”.

Aceste medicamente vă reduc activitatea sistemului imunitar (mecanismul de apărare al organismului).

Jayempi este utilizat pentru:

- a împiedica organismul dumneavoastră să respingă un transplant de organ. În acest scop, Jayempi se utilizează, de regulă, împreună cu alte medicamente imunosupresoare;
- a trata unele boli cronice, în care sistemul imunitar reacționează împotriva organismului dumneavoastră. Jayempi se utilizează, de regulă, în asociere cu steroizi sau alte medicamente antiinflamatoare. Aceste boli cuprind:
 - poliartrită reumatoidă severă sau poliartrită cronică (inflamație cronică, de lungă durată, a mai multor articulații), care nu poate fi controlată de alte medicamente;
 - boli inflamatorii intestinale cronice (boli ale intestinului, precum boala Crohn și colita ulceroasă);
 - hepatită cronică (hepatită autoimună), o boală de ficat;
 - lupus eritematos sistemic (o boală în care sistemul imunitar atacă diferite organe);
 - dermatomiozită (inflamație agravantă a mușchilor, asociată cu erupții pe piele);
 - poliarterită nodoasă (inflamație a vaselor de sânge);
 - pemfigus vulgar sau pemfigoid bulos (boli care se manifestă prin bășici pe piele);
 - boala Behçet (inflamație recurentă, în special la nivelul ochilor și a mucoasei din interiorul gurii și mucoasei genitale);
 - anemie hemolitică autoimună refractară (boală a sângelui, în care celulele roșii sunt distruse);
 - purpură trombocitopenică idiopatică refractară cronică (sângerare sub piele, din cauza afectării plachetelor sanguine și a reducerii numărului lor).
- a trata scleroza multiplă recidivantă;

- a trata miastenia gravis generalizată (o boală care afectează nervii și provoacă slăbiciune musculară). În unele cazuri, la începutul tratamentului, Jayempi se administrează împreună cu un medicament steroidian.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Jayempi

Nu luați Jayempi

- dacă sunteți **alergic** la azatioprină, la alt medicament, numit mercaptopurină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă alăptați;
- dacă ați fost vaccinat recent cu un vaccin cu componente vii, de exemplu împotriva tuberculozei (BCG), varicelei, rujeolei, oreionului și rubeolei sau împotriva febrei galbene.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Jayempi, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți o infecție gravă;
- dacă aveți o boală a ficatului gravă;
- dacă aveți o boală a măduvei osoase sau a pancreasului;
- dacă aveți o afecțiunea numită sindrom Lesch-Nyhan (deficit ereditar al enzimei hipoxantin-guanin-fosforibosiltransferază);
- dacă aveți o afecțiune în care organismul produce o cantitate prea mică din enzima numită tiopurin-metiltransferază (TPMT);
- dacă luați medicamente cum sunt mesalazină, olsalazină sau sulfasalazină (pentru tratamentul bolii inflamatorii intestinale);
- dacă luați medicamente care afectează funcția măduvei osoase (pentru producerea celulelor din sânge), de exemplu penicilamină și medicamente citotoxice.

Dacă observați apariția de vânătăi sau sângerare inexplicabile în timpul tratamentului sau dacă aveți semne ale unei infecții, sunați imediat medicului dumneavoastră.

Infecții

Tratamentul cu Jayempi mărește riscul de infecții, iar infecțiile pot deveni mai grave (vezi și pct. 4). Deoarece varicela (cauzată de virusul varicelo-zosterian VVZ) poate fi gravă când luați Jayempi, trebuie să evitați orice contact cu persoane care au varicelă sau herpes zoster.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați intrat în contact cu o persoană care are varicelă sau herpes zoster.

Medicul dumneavoastră va decide dacă aveți nevoie de tratament antiviral și dacă trebuie să încetați tratamentul cu Jayempi.

Analize de sânge

Veți avea nevoie de o analiză de sânge pentru a verifica hemoleucograma, cel puțin o dată pe săptămână în primele 8 săptămâni de tratament. S-ar putea să aveți nevoie de analize de sânge mai des dacă:

- luați Jayempi în doze mari;
- sunteți vârstnic;
- aveți o boală a rinichilor sau ficatului.

După 8 săptămâni, hemoleucograma trebuie verificată o dată pe lună sau cel puțin o dată la 3 luni.

Mutația genei NUDT15

Dacă aveți o mutație ereditară a genei NUDT15 (o genă care este implicată în descompunerea azatioprinei în organism), aveți un risc mai mare de infecții și de cădere a părului, iar în acest caz medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică.

De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate solicita să efectuați o analiză pentru a verifica cât de mare este capacitatea organismului dumneavoastră de a descompune acest medicament. După aceste analize, medicul dumneavoastră vă poate schimba doza.

Administrarea Jayempi vă poate mări riscul de a dezvolta:

- o afecțiune gravă, numită sindrom de activare macrofagică (activare în exces a leucocitelor, asociată cu inflamația), care apare de obicei la persoanele cu anumite tipuri de artrită;
 - tumori, în special dacă vi se administrează tratament imunosupresor în doze mari sau pe o perioadă îndelungată de timp;
 - cancere, cum sunt cancerul de piele provocat de expunerea la soare. De aceea, trebuie să evitați expunerea neneesară la lumina soarelui și la razele ultraviolete, trebuie să purtați îmbrăcăminte protectoare și să folosiți creme cu ecran solar (cu factor de protecție (SPF) de cel puțin 30);
 - boli limfoproliferative (când organismul produce în mod necontrolat un tip de leucocite numite limfocite);
- În caz de tratamente care includ mai multe medicamente imunosupresoare (inclusiv tiopurine, precum azatioprina), afecțiunea poate duce la deces.
- infecții virale ale sistemului limfatic (afecțiuni limfoproliferative, asociate cu virusul Epstein-Barr), în special dacă se administrează mai multe medicamente imunosupresoare în același timp.

Jayempi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece Jayempi poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul de acțiune al Jayempi:

- **ribavirină**, utilizată pentru tratamentul infecțiilor virale;
- **alopurinol, oxipurinol sau tiopurinol** sau alți inhibitori de xantinoxidază, de exemplu **febuxostat** (utilizați, în principal, pentru tratamentul gutei);
- **mesalazină, olsalazină și sulfasalazină** (tratamente pentru boli inflamatorii intestinale cronice, de exemplu boala Crohn);
- **anticoagulante**, de exemplu **warfarină**;
- **inhibitor ai enzimei de conversie a angiotensinei** (de exemplu enalapril, lisinopril, perindopril și ramipril, tratamente pentru tensiune arterială mare sau insuficiență cardiacă);
- **trimetoprim cu sulfametoxazol** (antibiotic);
- **cimetidină** (tratament pentru ulcerele aparatului digestiv);
- **indometacină** (tratament pentru poliartrita reumatoidă);
- **penicilamină** (utilizată, în principal, ca tratament pentru poliartrita reumatoidă);
- **medicamente citotoxice** (pentru tratamentul tumorilor, de exemplu **metotrexat**);
- **vaccinarea cu vaccinuri cu componente vii** în timpul tratamentului cu Jayempi poate fi nocivă și trebuie evitată;
- **atracuriu sau clorura de suxametoniu**, utilizate ca relaxante musculare în chirurgie;
- **infiximab** (utilizat pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii, precum poliartrita reumatoidă, colită ulcerosă, boala Crohn și psoriazis).

Înainte a unei operații, spuneți medicului dumneavoastră că luați azatioprină, deoarece relaxantele musculare utilizate în timpul anesteziei pot interacționa cu azatioprina.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Femeile care iau Jayempi sau partenerii bărbaților care iau Jayempi nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului și 6 luni după încheierea acestuia. Atât femeile, cât și bărbații care iau Jayempi trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și 6 luni după încheierea acestuia. Dispozitivele intrauterine nu sunt adecvate pentru contracepție la femeile care iau Jayempi (sau la femeile ai căror parteneri bărbați iau Jayempi).

Dacă intenționați să aveți un copil, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă sunteți gravidă, nu trebuie să luați Jayempi, decât dacă vă spune medicul dumneavoastră. **Dacă sunteți gravidă sau credeți că este posibil să fiți gravidă, trebuie să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

La nou-născuții ale căror mame au luat azatioprină în timpul sarcinii pot apărea modificări ale hemoleucogramei. În timpul sarcinii se recomandă verificarea cu regularitate a hemoleucogramei.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Jayempi, deoarece este posibil ca medicamentul să treacă în cantități mici în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă sunteți afectat sau dacă aveți amețeli după ce luați acest medicament.

Jayempi conține benzoat de sodiu (E211)

Acest medicament conține benzoat de sodiu (E211) 1,5 mg într-un ml. Benzoatul de sodiu poate intensifica icterul (colorarea în galben a pielii și albului ochilor) la nou-născuți (cu vârsta până la 4 săptămâni).

Jayempi conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, ceea ce înseamnă că practic nu conține sodiu.

3. Cum să luați Jayempi

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doză

Doza de Jayempi depinde de greutatea dumneavoastră, de afecțiunea tratată, de cât de bine este controlată boala și de starea dumneavoastră generală de sănătate. Medicul dumneavoastră va decide ce doză este adecvată pentru dumneavoastră și o poate modifica în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să continuați să luați medicamentul.

Pentru prevenirea rejetului de organ după transplant, doza inițială obișnuită este de 5 mg per fiecare kg din greutatea dumneavoastră, în fiecare zi, iar apoi, după câteva săptămâni sau luni, se reduce la 1 până la 4 mg per fiecare kg din greutatea dumneavoastră, în fiecare zi.

Pentru alte afecțiuni, de regulă, doza este între 1 și 3 mg per fiecare kg din greutatea dumneavoastră, în fiecare zi.

Boală de rinichi/ficat

S-ar putea să fie necesar ca doza dumneavoastră să fie redusă, dacă aveți o boală de rinichi sau de ficat.

Utilizarea la copii

Doza pentru copii și adolescenți este aceeași ca cea pentru adulți.

Siguranța și eficacitatea azatioprinei la copii nu au fost încă stabilite pentru tratamentul inflamației cronice a articulațiilor (poliartrită juvenilă idiopatică) și al sclerozei multiple. De aceea, utilizarea Jayempi nu este recomandată pentru aceste afecțiuni.

Utilizarea la pacienții vârstnici

Poate fi necesară o doză redusă.

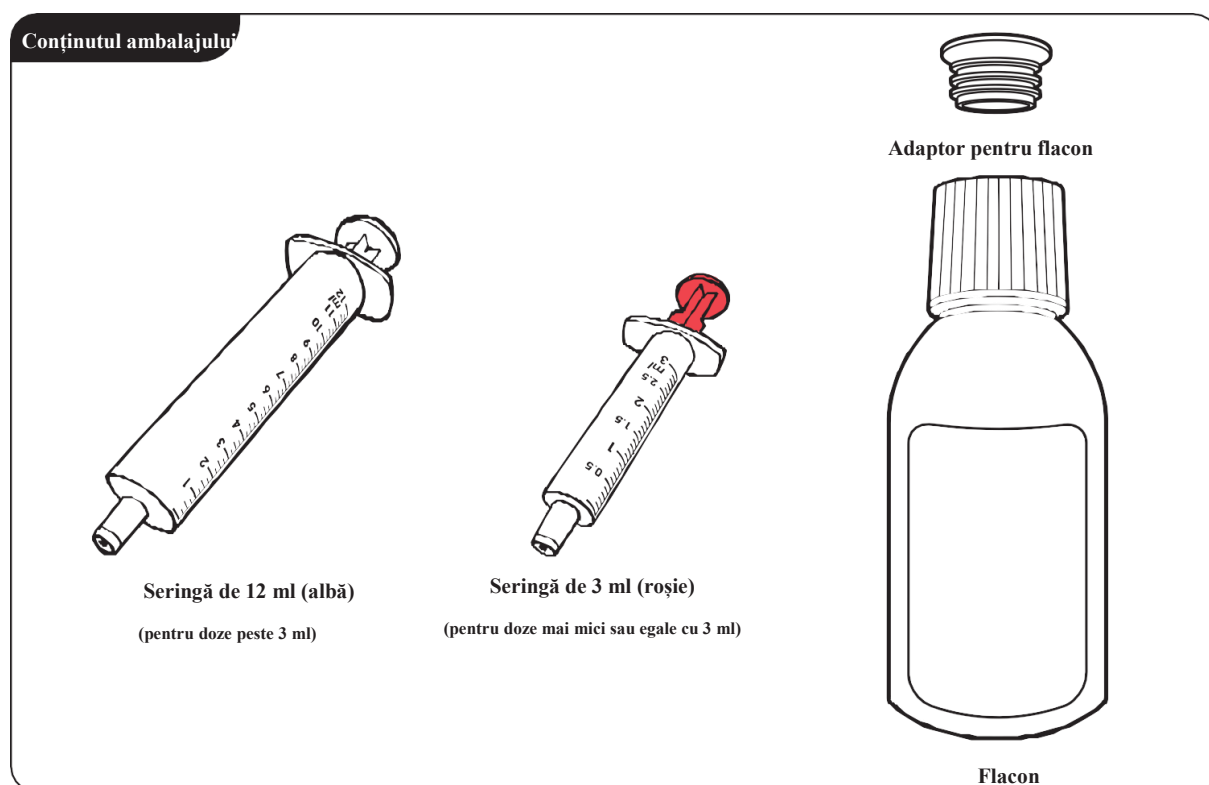
Jayempi împreună cu alimente și băuturi

Jayempi trebuie administrat cu cel puțin 1 oră înainte de masă sau la 2 ore după masă sau consum de lapte. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Trebuie să beți apă după fiecare doză de Jayempi. Astfel vă asigurați că doza de Jayempi ajunge în întregime în sistemul digestiv.

Manipulare

Cutia conține un flacon de 200 ml cu medicament, un capac, un adaptor pentru flacon și două seringi dozatoare (o seringă roșie de 3 ml și o seringă albă de 12 ml). Folosiți întotdeauna seringile furnizate pentru a lua medicamentul.



- Seringa mai mică, de 3 ml (cu piston roșu) este marcată de la 0,5 până la 3 ml, cu gradații mai mici la fiecare 0,1 ml. Se folosește pentru doze de până la 30 mg, în trepte de 1 mg (0,1 ml).
De exemplu:
 - dacă doza prescrisă este de 14 mg, folosiți seringă de 3 ml și extrageți un volum de 1,4 ml;
 - dacă doza prescrisă este de 26 mg, folosiți seringă de 3 ml și extrageți un volum de 2,6 ml.
- Seringa mai mare, de 12 ml (cu piston alb) este marcată de la 1 până la 12 ml, cu gradații mai mici la fiecare 0,25 ml. Se folosește pentru doze mai mari de 30 mg, în trepte de 2,5 mg (0,25 ml).
De exemplu:
 - dacă doza prescrisă este de 32 mg, folosiți seringă de 12 ml și extrageți un volum de 3,25 ml;
 - dacă doza prescrisă este de 54 mg, folosiți seringă de 12 ml și extrageți un volum de 5,5 ml;

- dacă doza prescrisă este de 140 mg, folosiți seringă de 12 ml și extrageți o doză de 12,0 ml urmată de 2,0 ml (în total 14 ml).

Este important să folosiți seringă dozatoare potrivită pentru medicamentul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va spune ce seringă să folosiți, în funcție de doza care vi s-a prescris.

Spălați-vă pe mâini înainte și după ce luați medicamentul sau după ce administrați medicamentul unui copil sau altei persoane. Ștergeți imediat medicamentul vărsat. Pentru a reduce riscul de a intra în contact cu medicamentul, purtați mănuși de unică folosință când manipulați Jayempi. În cazul contactului dintre Jayempi și piele, ochi sau nas, spălați imediat și cu atenție zona cu apă și săpun.

Când utilizați medicamentul respectați instrucțiunile următoare:

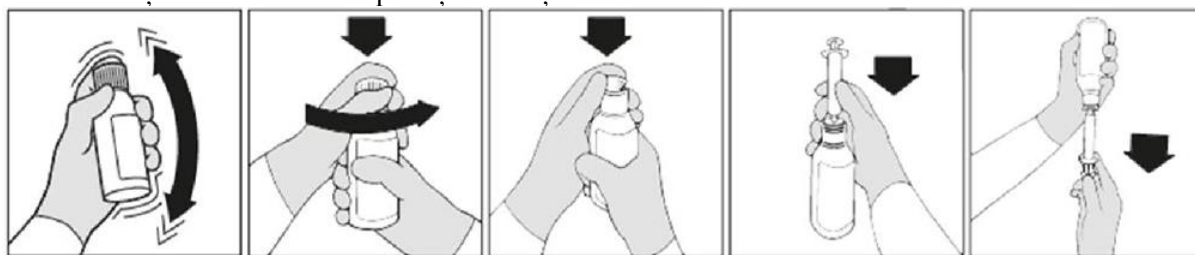


Figura 1

Figura 2

Figura 3

Figura 4

Figura 5

1. Puneți mănușile de unică folosință înainte de a manipula Jayempi.
2. Agitați flaconul pentru a amesteca bine medicamentul (**figura 1**).
3. Scoateți capacul flaconului (**figura 2**), apăsați ferm adaptorul în partea superioară a flaconului și lăsați-l acolo pentru dozele ulterioare (**figura 3**).
4. Împingeți vârful seringii dozatoare în orificiul adaptorului (**figura 4**). Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va spune care este seringă corectă care trebuie folosită.
5. Răsturnați flaconul (**figura 5**).
6. Trageți de pistonul seringii, pentru a extrage medicament din flacon în seringă. Trageți de piston până la punctul de pe scara gradată care corespunde dozei prescrise (figura 5). Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală pentru recomandări, dacă nu sunteți sigur ce cantitate de medicament să extrageți în seringă.
7. Aduceți flaconul în poziție normală și scoateți cu grijă seringă din adaptor, ținând-o de corpul ei, nu de piston.
8. Introduceți ușor vârful seringii în gură, în partea interioară a obrazului.
9. Apăsați încet și atent pistonul, pentru a împinge medicamentul în interiorul obrazului, apoi înghițiți medicamentul. NU împingeți cu forță pistonul și nu direcționați medicamentul spre partea posterioară a gurii sau în gât, deoarece vă puteți îneca.
10. Scoateți seringă din gură.
11. Înghițiți doza de suspensie orală, apoi beți puțină apă, pentru a vă asigura că nu v-a rămas medicament în gură.
12. Puneți la loc capacul pe flacon, fără a scoate adaptorul. Asigurați-vă că ați închis bine capacul.
13. Spălați seringă cu apă rece sau caldă de la robinet și clătiți bine. Țineți seringă sub apă și mișcați pistonul de sus în jos de câteva ori, pentru a vă asigura că interiorul seringii este curat. Lăsați seringă să se usuce complet, înainte de a o folosi din nou pentru doză următoare. Păstrați seringile și medicamentul împreună în condiții igienice.

Repeți etapele de mai sus pentru fiecare doză, conform recomandărilor medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă luați mai mult Jayempi decât trebuie

Dacă luați mai mult Jayempi decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră.

Cel mai probabil efect al unui supradozaj este suprimarea activității măduvei, care atinge nivelul maxim în 9-14 zile de la administrare.

Suprimarea activității măduvei reduce numărul de celule din sânge, iar în cazuri severe duce la infecții periculoase și alte efecte grave. Unele simptome ale suprimării activității măduvei sunt senzație de oboseală, ulceratii la nivelul gurii și faringelui, febră și infecții și vânătăi și sângerări inexplicabile.

Dacă uitați să luați Jayempi

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Continuați cu următoarea doză, ca de obicei. Dacă ați uitat mai mult de o doză, spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să luați Jayempi

Tratamentul cu Jayempi trebuie efectuat întotdeauna sub supraveghere medicală atentă. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă doriți să întrerupeți sau să opriți tratamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave, încetați să luați Jayempi și adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la spital:

- reacție alergică, semnele pot include:
oboseală generală, amețală, greață, vărsături sau diaree, temperatură mare (febră), tremurături sau frisoane, înroșire a pielii, noduli sub piele sau erupție pe piele, dureri de mușchi sau de articulații, modificare a culorii urinei (probleme ale rinichilor), confuzie, senzație de leșin sau slăbiciune (provocată de tensiune arterială mică).

Dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la spital:

- febră sau dacă observați orice semne de infecție, de exemplu dureri de cap și dureri de corp, tuse sau dificultăți la respirație (similar unei infecții respiratorii);
- dacă intrați în contact cu orice persoană care are varicelă sau herpes zoster;
- observați oricare dintre următoarele: scaun de culoare neagră (culoarea gudronului), prezența de sânge în scaun, dureri abdominale sau colorarea în galben a pielii și albului ochilor;
- faceți cu ușurință vânătăi sau observați o sângerare neobișnuită;
- vă simțiți extrem de obosit;
- observați umflături în orice zonă a corpului;
- observați modificări pe piele, de exemplu bășici sau piele care se exfoliază;
- starea dumneavoastră de sănătate se agravează brusc.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- reducere a funcției măduvei osoase, care vă poate face să vă simțiți rău sau poate să fie evidentă în analizele de sânge

În general, supresia funcției medulare se rezolvă, adică funcția revine la normal odată cu ajustarea dozei. Semnele funcției anormale a măduvei osoase pot fi: sensibilitate crescută la infecții, ulcerații la nivelul gurii și faringelui, frecvență mai mare a sângerărilor, oboseală și performanță mintală și fizică scăzută;

- scădere a numărului leucocitelor la analiza de sânge (leucopenie), care poate provoca o infecție;
- infecții la pacienții la care s-a efectuat transplant care iau Jayempi în asociere cu alte medicamente imunosupresoare.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- scădere a numărului de plachete sanguine (trombocitopenie), care poate provoca apariția cu ușurință a vânătăilor sau sângerării;
- greață, asociată ocazional cu vărsături.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- scădere a numărului de celule roșii (anemie), care vă poate face să fiți obosit, să aveți dureri de cap, să aveți dificultăți la respirație când faceți exerciții fizice, să aveți amețeli și să arătați palid;
- inflamare a pancreasului, în special la pacienții la care s-a efectuat transplant și la pacienții cu boală inflamatorie intestinală;
- infecții la pacienții cărora nu li s-au administrat alte medicamente imunosupresoare în asociere cu azatioprină;
- reacții de hipersensibilitate. În cazuri foarte rare au apărut reacții de hipersensibilitate letale;
- probleme ale ficatului, care pot duce la scaune deschise la culoare, urină închisă la culoare, mâncărimi și colorarea în galben a pielii și albului ochilor;
- congestie biliară
- agravare a valorilor funcției ficatului.

Afecțiunile ficatului și congestia biliară sunt dependente de doză și scad, de regulă, după oprirea tratamentului.

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1 000)

- diverse tipuri de cancer, inclusiv cancer al sângelui, limfei și pielii (tulburări maligne ale sistemului sanguin, de exemplu leucemii mieloidă și mielodisplazii, care sunt tipice pentru supresia sistemului imunitar);
- mielosupresie ce determină reducerea numărului anumitor leucocite sau celule roșii (agranulocitoză, anemie aplastică) sau a tuturor celulelor din sânge (pancitopenie), apariția cu o frecvență mărită de celule roșii imature, anormale, în general mari (anemie megaloblastică) și a celulelor roșii mici.

Deși modificările hemoleucogramei apar, în general, la începutul tratamentului, acestea pot apărea și mai târziu, în timpul tratamentului. De aceea, controlul regulat al hemoleucogramei este recomandat chiar și pentru pacienții care rămân stabili pe perioada tratamentului de lungă durată;

- afecțiuni ale ficatului care pot fi letale, în special la pacienții cu transplant cărora li se administrează tratament de lungă durată.
În unele cazuri, oprirea tratamentului cu Jayempi poate ameliora simptomele;
- cădere a părului. În multe cazuri, aceasta se pot ameliora, chiar dacă veți continua să luați azatioprină. Corelația dintre căderea părului și azatioprină nu este clară.

Foarte rare (pot afecta până la 1 persoană din 10 000)

- anemie, din cauza amplificării degradării celulelor roșii (anemie hemolitică);
- reacții severe la nivelul pielii, cu apariția de bășici și exfolierea pielii, în special la nivelul extremităților, gurii, ochilor și în zona genitală, asociate cu stare generală de rău și febră (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică)

S-au raportat o varietate de reacții de origine posibil alergică. Semnele acestor reacții de hipersensibilitate pot fi stare de rău, amețelă, somnolență, greață, vărsături, diaree, febră, frisoane, erupții pe piele, inflamație a vaselor de sânge, dureri de mușchi și articulații, scădere a tensiunii arteriale, probleme de rinichi și ficat și blocarea canalului biliar (obstrucție biliară).

În cazuri foarte rare s-au raportat reacții de hipersensibilitate letale;

- pneumonia se ameliorează după oprirea tratamentului cu Jayempi;
- boli inflamatorii severe ale colonului (colită, diverticulită) și perforație a intestinului la primitorii de transplant;
- diaree severă la pacienți cu boală inflamatorie intestinală;
- tulburare gastrointestinală care duce la diaree, dureri abdominale (de burtă), constipație, greață și vărsături;
- un anumit tip de limfom (limfom hepatosplenic cu celule T);
- o boală a substanței albe a creierului (LMP), provocată de virusul JC.

Dacă aveți greață și vărsături ocazionale, medicul dumneavoastră vă poate spune să luați Jayempi după masă, pentru a reduce aceste simptome. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți diaree severă sau greață și vărsături.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- puteți face o erupție (umflături roșii, roz sau violete, care sunt dureroase la atingere), în special pe brațe, mâini, degete, față și gât, care pot fi însoțite și de febră (sindromul Sweet, numit și dermatoză neutrofilă febrilă acută);
- sensibilitate la lumina soarelui, care poate cauza modificarea culorii pielii sau erupții pe piele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Jayempi

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
- Păstrați flaconul închis etanș, pentru a preveni deteriorarea medicamentului și a reduce riscul de vărsare accidentală.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Jayempi

Substanța activă este azatioprină. Un ml de suspensie conține 10 mg azatioprină.

Celelalte componente sunt benzoat de sodiu (E211), sucraloză (E955), aromă de banane, acid citric monohidrat, celuloză microcristalină și carmeloză sodică, gumă xantan și apă purificată. Vezi pct. 2 „Jayempi conține benzoat de sodiu” și „Jayempi conține sodiu”.

Cum arată Jayempi și conținutul ambalajului

Jayempi este o suspensie orală vâscoasă, de culoare galbenă. Este ambalat în flacoane din sticlă de 200 ml, cu capac cu închidere securizată pentru copii. Fiecare ambalaj conține un flacon, un adaptor pentru flacon și două seringi dozatoare (o seringă cu piston roșu gradată până la 3 ml și o seringă cu piston alb gradată până la 12 ml).

Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va recomanda ce seringă să folosiți, în funcție de doza care vi s-a prescris.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producător

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pentru a măsura doza în ml în conformitate cu dozele prescrise, în ambalaj sunt incluse două seringi pentru administrare orală; de 3 ml (cu piston roșu) și de 12 ml (cu piston alb). Seringile pentru administrare orală sunt gradate în trepte de 0,1 ml (1 mg) și, respectiv, de 0,25 ml (2,5 mg).

Tabelul următor prezintă conversia dozei (mg) în volum (ml) folosind cele două seringi pentru administrare orală, pentru un interval de vârstă, greutate și doze.

Tabelul 1: Conversia dozei (mg) în volum (ml) folosind cele două seringi pentru administrare orală

Vârsta (ani)	Greutate corporală (kg)	Doză†									
		1mg/kg		2mg/kg		3mg/kg		4mg/kg		5mg/kg	
		mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml
0	3,3	3,3	0,3	6,6	0,7	9,9	1,0	13,2	1,3	16,5	1,7
1 lună	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 luni	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 luni	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 luni	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 luni	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 luni	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

*Percentila 50 pentru băieți extrasă din graficele de creștere ale OMS (0-10 ani) și ale Regatului Unit (11-18 ani)

†Dozele mai mici sau egale cu 30 mg trebuie extrase cu seringă pentru administrare orală de 3 ml (roșie), cu gradații de 0,1 ml. Dozele mai mari de 30 mg trebuie extrase cu seringă pentru administrare orală de 12 ml (albă), cu gradații de 0,25 ml (celulele umbrite în tabel).

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să spună pacientului sau persoanei care are grijă de acesta ce seringă trebuie folosită, pentru a asigura administrarea volumului corect.