ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jayempi 10 mg/ml suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Excipiente(s) con efecto conocido
La suspensión contiene 1,5 mg de benzoato sódico (E211) en cada ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral

Suspensión viscosa de color amarillento

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Jayempi, en combinación con otros agentes inmunodepresores, está indicado para la profilaxis de rechazo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alogénico renal, hepático, cardíaco, pulmonar o pancreático. Azatioprina está indicado en los tratamientos inmunodepresores como complemento a los agentes inmunodepresores que conforman la base del tratamiento (inmunosupresión de base).

Jayempi se utiliza como antimetabolito inmunodepresor en monoterapia o, más frecuentemente, en combinación con otros agentes (normalmente corticoesteroides) o procedimientos que influyen en la respuesta inmunitaria.

Jayempi está indicado en pacientes que son intolerantes a los glucocorticoesteroides o si la respuesta terapéutica es insuficiente pese a un tratamiento con altas dosis de glucocorticoesteroides, en las siguientes enfermedades:
- artritis reumatoide activa grave (poliartritis crónica) que no se puede mantener bajo control mediante agentes menos tóxicos (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o FAME)
- hepatitis autoinmunitaria
- lupus eritematoso sistémico
- dermatomiositis
- poliarteritis nudosa
- pénfigo vulgar y pénfigo vesicular
- enfermedad de Behçet
- anemia hemolítica autoinmunitaria resistente al tratamiento, causada por anticuerpos IgG calientes
- púrpura trombocitopénica idiopática crónica resistente al tratamiento

Jayempi se utiliza para el tratamiento de formas moderadamente graves a graves de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) en pacientes que necesitan recibir un tratamiento con glucocorticoesteroides pero que no los toleran o que son resistentes a otros medios frecuentes de primera elección.

También está indicado en pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante, si está indicado un tratamiento inmunomodulador pero no es posible administrar un tratamiento con interferón beta o se ha alcanzado una estabilidad con el tratamiento previo con azatioprina.

Jayempi está indicado para el tratamiento de la miastenia grave generalizada. En función de la gravedad de la enfermedad, Jayempi debe administrarse en combinación con glucocorticoesteroides debido a que el tratamiento tarda en comenzar a hacer efecto, y la dosis de los glucocorticoesteroides debe reducirse gradualmente tras varios meses de tratamiento.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Jayempi debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración y la vigilancia de medicamentos inmunodepresores.

Posología

Trasplante
En función de la pauta inmunodepresora empleada, puede administrarse una dosis de hasta 5 mg/kg de peso corporal/día el primer día de tratamiento.
La dosis de mantenimiento puede oscilar entre 1 y 4 mg/kg de peso corporal/día y debe ajustarse en función de las necesidades clínicas y de la tolerancia hematológica.

El tratamiento con azatioprina debe mantenerse indefinidamente, aunque solo se precisen dosis bajas, debido al riesgo de rechazo.

Esclerosis múltiple (solo adultos)
La dosis para el tratamiento de formas recidivantes de esclerosis múltiple oscila entre 2 y 3 mg/kg de peso corporal/día.
Es posible que el tratamiento deba prolongarse durante más de 1 año hasta que surta efecto y al menos 2 años para controlar realmente la enfermedad.

Miastenia grave
La dosis recomendada para el tratamiento de la miastenia grave oscila entre 2 mg/kg y 3 mg/kg de peso corporal/día.
Normalmente el tratamiento tiene éxito a partir de un periodo de 2 a 6 meses desde su inicio. En función de la gravedad de la enfermedad, Jayempi debe administrarse en combinación con glucocorticoesteroides al inicio del tratamiento debido a su inicio de acción lenta. La dosis de glucocorticoesteroides se puede reducir gradualmente durante varios meses.
El tratamiento con Jayempi debe mantenerse al menos de 2 a 3 años.

Hepatitis autoinmunitaria activa crónica
La dosis inicial por lo general oscila entre 1,0 y 1,5 mg/kg de peso corporal/día y la dosis de mantenimiento es de hasta 2 mg/kg de peso corporal/día.

Dosis para otras enfermedades
En general, la dosis inicial oscila entre 1 y 3 mg/kg de peso corporal/día y debe ajustarse en función de la respuesta clínica (que podría no observarse hasta transcurridas unas semanas o meses) y la tolerancia hematológica.

Cuando la respuesta terapéutica es evidente, debe considerarse reducir la dosis de mantenimiento al nivel mínimo compatible con el mantenimiento de dicha respuesta. Si no se observa mejoría en el estado del paciente en un periodo de 3 a 6 meses, debe considerarse retirar el medicamento.

La dosis de mantenimiento necesaria puede oscilar entre menos de 1 mg/kg de peso corporal/día y 3 mg/kg de peso corporal/día en función del cuadro clínico que se esté tratando y de la respuesta de cada paciente en particular, incluida la tolerancia hematológica.

Sin embargo, en pacientes con EII, debe considerarse una duración del tratamiento de al menos 12 meses y es posible que la respuesta a dicho tratamiento solo se perciba clínicamente en un plazo de 3 a 4 meses.

Interacciones con los inhibidores de la xantina-oxidasa
Con el uso concomitante de inhibidores de la xantina-oxidasa, como alopurinol, oxipurinol y tiopurinol, debe reducirse la dosis de azatioprina a una cuarta parte de la dosis habitual debido a que alopurinol, oxipurinol y tiopurinol reducen su metabolismo (ver sección 4.5).

En el cuadro siguiente se muestra, para un intervalo de edades, pesos y dosis, la conversión de dosis (mg) a volumen (ml) mediante dos jeringas orales.

Cuadro 1: Conversión de dosis (mg) a volumen (ml) mediante dos jeringas orales

Edad (años)	**Peso* (kg)**	**Dosis**									
		1 mg/kg		**2 mg/kg**		**3 mg/kg**		**4 mg/kg**		**5 mg/kg**	
		mg	**ml**	**mg**	**ml**	**mg**	**ml**	**mg**	**ml**	**mg**	**ml**
0	3,3	3,3	0,3	6,6	0,7	9,9	1,0	13,2	1,3	16,5	1,7
1 mes	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 meses	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 meses	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 meses	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 meses	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 meses	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

* Percentil 50 para niños, procedente de tablas de crecimiento de la OMS (0-10 años) y del Reino Unido (11-18 años).
† Las dosis inferiores o iguales a 30 mg se deben extraer mediante una jeringa oral de 3 ml con graduaciones de 0,1 ml (1 mg). † Las dosis superiores a 30 mg se deben extraer mediante una jeringa oral de 10 ml con graduaciones de 0,25 ml (2,5 mg) (casillas sombreadas).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Trasplante
La posología en la población pediátrica es la misma que en los adultos.

Miastenia grave
La posología en la población pediátrica es la misma que en los adultos.

Hepatitis autoinmunitaria activa crónica
La posología en la población pediátrica es la misma que en los adultos.

Dosis para otras enfermedades
La posología en la población pediátrica es la misma que en los adultos.

Artritis idiopática juvenil
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Jayempi en niños (de 0 a 16 años). No se dispone de datos.

Esclerosis múltiple
El uso de Jayempi en la población pediátrica para la indicación de esclerosis múltiple no es apropiado.

Niños con sobrepeso
Es posible que los niños con sobrepeso puedan necesitar dosis en el extremo superior del intervalo de dosis. Por tanto, se recomienda realizar una vigilancia estrecha de la respuesta al tratamiento (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada
Se recomienda vigilar la función renal y hepática y reducir la dosis en caso de insuficiencia (ver sección 5.2). La dosis empleada debe encontrarse en el extremo inferior del intervalo normal. Para los controles del recuento sanguíneo, ver sección 4.4.

Insuficiencia renal y hepática
En pacientes con insuficiencia hepática o renal, la dosis debe reducirse al extremo inferior del intervalo habitual (ver sección 4.4).

Pacientes con deficiencia de TPMT
Los pacientes con ausencia o reducción congénita de la actividad de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT, por sus siglas en inglés) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave por azatioprina con dosis convencionales de azatioprina y por lo general requieren una reducción significativa de la dosis. No se ha establecido la dosis inicial óptima para los pacientes con deficiencia homocigótica (ver secciones 4.4 y 5.2).

La mayoría de los pacientes con deficiencia heterocigótica de TPMT pueden tolerar las dosis recomendadas de azatioprina, aunque puede que algunas personas requieran una reducción de la dosis. Hay ensayos genotípicos y fenotípicos de TPMT disponibles (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con la variante NUDT15
Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un mayor riesgo de toxicidad grave por azatioprina (ver sección 4.4). Por lo general, estos pacientes precisan de una reducción de la dosis, especialmente aquellos que son homocigotos para la variante NUDT15. Es posible que deba considerarse la realización de ensayos genotípicos de las variantes NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con azatioprina. En cualquier caso, es preciso realizar una vigilancia estrecha de los recuentos sanguíneos (ver sección 4.4).

Forma de administración

Jayempi se administra por vía oral y debe redispersarse mediante agitación antes de administrarlo.

Para medir la dosis en ml conforme a la posología prescrita, en el envase se incluyen dos jeringas orales, de 3 ml y de 10 ml. Las jeringas orales están graduadas con incrementos de 0,1 ml (1 mg) y de 0,25 ml (2,5 mg), respectivamente.

El profesional sanitario debe indicar al paciente o a su cuidador qué jeringa debe utilizar para asegurarse de que se administra el volumen correcto.

En adultos sin dificultades para tragar, las formulaciones orales sólidas pueden ser más adecuadas y cómodas.

Jayempi se debe tomar al menos 1 hora antes o 2 horas después de comer o tomar leche.

Se debe beber agua después de cada dosis para garantizar la administración exacta y uniforme de la dosis en el estómago.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo azatioprina, 6-mercaptopurina (metabolito de la azatioprina) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Cualquier vacuna atenuada elaborada con microbios vivos, especialmente la vacuna BCG, de la viruela y la fiebre amarilla (ver sección 4.5).
- Lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Vigilancia

El tratamiento con Jayempi en casos de infección preexistente grave, insuficiencia hepática grave y trastornos de la función medular y en presencia de pancreatitis solo debe iniciarse después de realizar un minucioso análisis beneficio/riesgo y de adoptar las precauciones que se indican a continuación.

Deben vigilarse detenidamente los recuentos sanguíneos. Si fuese necesario, la dosis de mantenimiento debe reducirse al máximo, siempre que haya respuesta clínica.

Solo se debe prescribir azatioprina si es posible vigilar adecuadamente al paciente para detectar efectos hematológicos y hepáticos durante el tratamiento.
Durante las primeras 8 semanas de tratamiento, se debe realizar un recuento sanguíneo, incluido un recuento de plaquetas, al menos una vez a la semana. Se debe realizar un control más frecuente:
- si se emplean dosis altas;
- en pacientes de edad avanzada;
- si se observa insuficiencia renal. Si se produce una toxicidad hematológica, se debe reducir la dosis (ver también las secciones 4.2 y 5.2);
- si se observa insuficiencia hepática. En este caso, la función hepática se debe vigilar de forma regular y si se produce una toxicidad hepática o hematológica, se debe reducir la dosis (ver también secciones 4.2 y 5.2).

En concreto, es preciso vigilar especialmente a los pacientes con insuficiencia hepática cuando toman azatioprina, ya que se han notificado casos de daños hepáticos potencialmente mortales (ver sección 4.8). Esto es especialmente importante en el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que solo debe usarse azatioprina tras realizar un minucioso análisis beneficio/riesgo.

Ocasionalmente se ha observado colestasis del embarazo en asociación con el tratamiento con azatioprina (ver sección 4.6). Si se produce colestasis del embarazo, es necesario evaluar caso por caso teniendo en cuenta el perfil de riesgo-beneficio del producto (posible retirada/reducción de la dosis).

La azatioprina es hepatotóxica, por lo que es preciso vigilar las pruebas de función hepática de forma rutinaria durante el tratamiento. Puede ser aconsejable realizar un seguimiento más frecuente en el caso de las personas que padezcan una enfermedad hepática preexistente o reciban otro tratamiento potencialmente hepatotóxico. Se han notificado casos de hipertensión portal no cirrótica/enfermedad vascular portosinusoidal. Entre los signos clínicos tempranos se incluyen anomalías de las enzimas hepáticas, ictericia leve, trombocitopenia y esplenomegalia (ver sección 4.8). Se debe informar al paciente de los síntomas de lesión hepática y aconsejarle que se ponga en contacto con su médico inmediatamente si estos aparecen.

Debe reducirse la frecuencia de los recuentos sanguíneos después de 8 semanas y deben repetirse una vez al mes o al menos a intervalos no superiores a 3 meses (una frecuencia trimestral máxima).

Ante el primer signo de cambio anormal en el recuento sanguíneo, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato porque el número de leucocitos y plaquetas puede seguir disminuyendo después de que termine el tratamiento.

Se debe aconsejar a los pacientes que reciben azatioprina que informen de inmediato a su médico sobre cualquier indicio de infección, hematoma o hemorragia imprevistos u otros signos de mielosupresión.
La mielosupresión es reversible si se interrumpe el tratamiento con azatioprina de forma inmediata.

Tiopurina metiltransferasa (TPMT)

Aproximadamente el 10 % de los pacientes presentan una disminución de la actividad de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) como resultado de un polimorfismo genético. Especialmente en los pacientes homocigóticos, se ve afectada la degradación de azatioprina, por lo que presentan un riesgo mayor de padecer efectos mielotóxicos.

Este efecto puede ser aún mayor con la administración concomitante de medicamentos que inhiben la enzima TPMT, como olsalazina, mesalazina y sulfasalazina (ver sección 4.5). También se ha notificado una posible relación entre una disminución de la actividad de la TPMT y casos de mielodisplasia y leucemia secundaria en pacientes que reciben 6-mercaptopurina (metabolito activo de azatioprina) en combinación con otros citotóxicos (ver sección 4.8).
Se recomienda realizar pruebas de deficiencia de TPMT antes de iniciar el tratamiento, especialmente para el tratamiento con azatioprina en dosis altas, así como en caso de empeoramiento rápido del recuento sanguíneo.

Pacientes con la variante NUDT15

Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un mayor riesgo de toxicidad grave por azatioprina, como leucopenia y alopecia temprana, con dosis convencionales de tiopurina. Por lo general es preciso reducir la dosis, sobre todo en el caso de pacientes homocigóticos con variantes de NUDT15 (ver sección 4.2). La frecuencia de NUDT15 c.415C>T presenta una variabilidad étnica de aproximadamente el 10 % en personas de Asia Oriental, del 4 % en hispanos, del 0,2 % en europeos y del 0 % en africanos. En cualquier caso, es preciso realizar una vigilancia estrecha de los recuentos sanguíneos.

Síndrome de Lesch-Nyhan

Los datos limitados de los que se dispone indican que azatioprina no tiene eficacia en pacientes con deficiencia hereditaria de la hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (síndrome de Lesch-Nyhan). Por tanto, no se debe usar azatioprina en esos pacientes.

Infección por el virus de la varicela zóster

La infección por el virus de la varicela zóster (VZV, varicela y herpes zóster) puede ser grave durante la administración de inmunodepresores (ver sección 4.8).
Antes de iniciar la administración de inmunodepresores, el médico debe comprobar si el paciente tiene antecedentes de VZV. Puede ser útil realizar pruebas serológicas para determinar si ha habido exposición previa.
Los pacientes sin antecedentes de exposición deben evitar el contacto con personas con varicela o herpes zóster. Si el paciente se expone al VZV, es preciso evitar que desarrolle varicela o herpes zóster, y se debe considerar la posibilidad de una inmunización pasiva con inmunoglobulina contra la varicela zóster (VZIG).
Si el paciente está infectado por VZV, se deben tomar las medidas adecuadas, entre las cuales se pueden incluir un tratamiento antivírico, la interrupción del tratamiento con azatioprina y la administración de un tratamiento complementario.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de LMP, una infección oportunista causada por el virus JC, en pacientes que reciben azatioprina con otros agentes inmunodepresores (ver sección 4.8). Se debe retirar el tratamiento inmunodepresor ante los primeros signos o síntomas indicativos de LMP y se debe realizar una evaluación adecuada para establecer un diagnóstico.

Mutagenicidad

Se han observado anomalías cromosómicas en pacientes, tanto hombres como mujeres, tratados con azatioprina. Es difícil valorar la función que desempeña azatioprina en el desarrollo de estas anomalías.

Se han observado anomalías cromosómicas, que desaparecen con el tiempo, en los linfocitos de descendientes de pacientes tratados con azatioprina. Salvo en casos muy raros, no se han observado indicios evidentes de anomalía en los descendientes de pacientes tratados con azatioprina.

Azatioprina y la radiación ultravioleta A (UVA) han mostrado tener un efecto clastógeno sinérgico en pacientes tratados con azatioprina para diversos trastornos.

Carcinogenicidad

Los pacientes que reciben tratamiento inmunodepresor, incluida azatioprina, presentan un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos y otros tumores malignos, especialmente cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cánceres de cuello uterino *in situ* (ver sección 4.8). Este mayor riesgo parece estar relacionado con el grado y la duración de la inmunosupresión. Se ha notificado que la interrupción de la inmunosupresión puede producir una regresión parcial del trastorno linfoproliferativo.

Un régimen de tratamiento que contenga múltiples inmunodepresores (incluidas tiopurinas) deberá usarse con precaución, ya que podría provocar trastornos linfoproliferativos, en algunos de los cuales se han notificado fallecimientos. La combinación de múltiples agentes inmunodepresores, administrados de forma concomitante, aumenta el riesgo de sufrir trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB).

Se ha notificado linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes con EII que utilizan azatioprina de forma concomitante con medicamentos contra el TNF (factor de necrosis tumoral).

Los pacientes que reciben varios agentes inmunodepresores presentan riesgo de inmunosupresión excesiva. Por tanto, se debe mantener ese tratamiento en el nivel de dosis más bajo que sea efectivo.

Esto mismo sucede con los pacientes que presentan un riesgo elevado de desarrollar cáncer de piel. Se debe limitar la exposición a la luz solar y a la radiación UVA y los pacientes deben llevar ropa de protección y utilizar protector solar con un alto factor de protección para minimizar el riesgo de cáncer de piel y de fotosensibilidad (ver también sección 4.8).

Síndrome de activación macrofágica

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con patologías autoinmunitarias, en concreto con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y hay una mayor propensión a desarrollar la patología con el uso de azatioprina. Si se produce o se sospecha un SAM, la evaluación y el tratamiento deberán comenzar lo antes posible y se deberá suspender el tratamiento con azatioprina. Los médicos deberán estar atentos a síntomas de infección como VEB y CMV (citomegalovirus), ya que estos son desencadenantes conocidos del SAM.

Teratogenia/métodos anticonceptivos

En estudios preclínicos, azatioprina fue mutágena y teratógena (ver sección 5.3). Se han obtenido resultados contradictorios en cuanto al potencial teratógeno de azatioprina en seres humanos, por lo que los pacientes, tanto hombres como mujeres, en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con azatioprina al menos durante seis meses después de que termine el tratamiento. Esto también es aplicable a pacientes con alteración de la fertilidad debido a uremia crónica, puesto que la fertilidad suele normalizarse después del trasplante. Se han notificado casos de interferencia de la azatioprina en la eficacia de los dispositivos intrauterinos (espiral o espiral de cobre en forma de T) (DIU). Por tanto, se recomienda utilizar otros métodos anticonceptivos o métodos adicionales (ver también sección 4.6).

Bloqueadores neuromusculares

Es preciso prestar especial atención cuando la azatioprina se administra de manera concomitante con bloqueadores neuromusculares como atracurio, rocuronio, cisatracurio o suxametonio (también conocido como succinilcolina) (ver sección 4.5). Los anestesistas deben comprobar antes de la intervención si sus pacientes están siendo tratados con azatioprina.

Vacunación

Las vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos pueden causar infecciones en pacientes que tienen deficiencias inmunitarias. Por tanto, no se recomienda administrar a los pacientes ninguna vacuna atenuada al menos hasta que hayan transcurrido 3 meses desde el final del tratamiento con azatioprina (ver sección 4.5).

Trastornos metabólicos y nutricionales

La administración de fármacos análogos de las purinas (azatioprina y mercaptopurina) puede interferir con la vía de la niacina, lo que puede ocasionar un déficit de ácido nicotínico/pelagra. Se han notificado algunos casos con el uso de azatioprina, sobre todo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Se debe considerar el diagnóstico de pelagra en pacientes con una erupción pigmentada localizada (dermatitis), gastroenteritis (diarrea) y déficits neurológicos extensos, incluido el deterioro cognitivo (demencia). Debe iniciarse un tratamiento médico apropiado con suplementos de niacina/nicotinamida, y debe considerarse la reducción de la dosis o la interrupción de la azatioprina.

Ribavirina

No se recomienda el uso concomitante de ribavirina y azatioprina. Ribavirina puede reducir la eficacia de azatioprina y aumentar los niveles de toxicidad de azatioprina (ver sección 4.5).

Agentes mielodepresores

Se debe reducir la dosis con el uso concomitante de azatioprina y agentes mielodepresores.

Excipientes

Benzoato sódico
Este medicamento contiene 1,5 mg de benzoato sódico por cada 1 ml, que equivalen a 300 mg/200 ml.

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente exento de sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas

La actividad inmunodepresora de azatioprina puede producir una respuesta atípica y posiblemente perjudicial ante las vacunas atenuadas. Por tanto, se recomienda que los pacientes no reciban vacunas atenuadas al menos hasta que hayan transcurrido 3 meses desde el final del tratamiento con azatioprina (ver sección 4.4).
Los pacientes inmunodeprimidos no deben recibir vacunas atenuadas, puesto que presentan un riesgo de contraer una infección debido a dichas vacunas (ver sección 4.4).
Es probable que disminuya la respuesta inmunitaria a vacunas inactivadas o toxoides. Esto se ha observado con la vacuna de la hepatitis B en pacientes tratados con una combinación de azatioprina y corticoesteroides. Por tanto, siempre se debe comprobar el éxito de la vacuna determinando los títulos de anticuerpos.
En un pequeño estudio clínico se ha indicado que las dosis terapéuticas estándar de azatioprina no tienen un efecto perjudicial en la respuesta inmunitaria a la vacuna contra los neumococos polivalente (evaluada sobre la base de una concentración media de anticuerpos anticapsulares específicos).

Efectos de los medicamentos concomitantes sobre azatioprina

Ribavirina

Ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), que reduce la producción de nucleótidos de 6-tioguanina activos. Se han notificado casos de mielosupresión tras la administración concomitante de azatioprina y ribavirina. Por tanto, no se aconseja la administración concomitante (ver secciones 4.4 y 5.2).

Agentes citostáticos/mielodepresores

Siempre que sea posible, se debe evitar la administración concomitante de medicamentos citostáticos, o medicamentos que puedan tener un efecto mielodepresor, como penicilamina (ver sección 4.4). Hay informes clínicos con resultados contradictorios sobre interacciones entre azatioprina y trimetoprima/sulfametoxazol que han causado anomalías hematológicas graves.
Hay estudios de casos que sugieren que se pueden desarrollar anomalías hematológicas debido a la administración concomitante de azatioprina e inhibidores de la enzima conversora de angiotensina.
Se ha sugerido que cimetidina e indometacina pueden tener efectos mielodepresores que pueden verse aumentados por la administración concomitante de azatioprina.

Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol y otros inhibidores de la xantina-oxidasa

Alopurinol, oxipurinol y tiopurinol inhiben la actividad de la xantina-oxidasa y reducen la conversión del ácido 6-tioinosínico biológicamente activo en un ácido 6-tioúrico biológicamente inactivo. Cuando se administra alopurinol, oxipurinol o tiopurinol de manera concomitante con 6-mercaptopurina o azatioprina, se debe reducir la dosis de 6-mercaptopurina y azatioprina a una cuarta parte de la dosis original (ver sección 4.2).
Según los datos preclínicos, otros inhibidores de la xantina-oxidasa, como febuxostat, pueden prolongar la actividad de azatioprina y aumentar posiblemente la mielosupresión. No se recomienda la administración concomitante ya que los datos son insuficientes para determinar una reducción adecuada de la dosis de azatioprina.

Derivados del aminosalicilato

Hay pruebas *in vitro* e *in vivo* de que los derivados del aminosalicilato (por ejemplo, olsalazina, mesalazina y sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT. Por tanto, se deben considerar dosis más bajas de azatioprina cuando se administra de manera concomitante con derivados del aminosalicilato (ver también sección 4.4).

Metotrexato

Una dosis de 20 mg/m^2 de metotrexato por vía oral aumentó el AUCde 6-mercaptopurina en aproximadamente el 31 % y una dosis de 2 o 5 g/m^2 de metotrexato por vía intravenosa aumentó el AUC de 6-mercaptopurina en un 69 % y 93 %, respectivamente. Por tanto, cuando se administra azatioprina de manera concomitante con una dosis alta de metotrexato, se debe ajustar la dosis para mantener un recuento adecuado de glóbulos blancos.

Infliximab

Se ha observado una interacción entre la azatioprina y el infliximab. Los pacientes que recibían azatioprina de forma continuada experimentaron un aumento transitorio de los niveles de nucleótidos de tioguanina (un metabolito activo de la azatioprina) y una disminución del recuento medio de leucocitos en las semanas iniciales tras la infusión de infliximab, que volvieron a los niveles previos al cabo de tres meses.

Efectos de azatioprina sobre los medicamentos concomitantes

Anticoagulantes

Se ha notificado una reducción del efecto anticoagulante de la warfarina tras el uso simultáneo de azatioprina.

Bloqueantes neuromusculares

Hay pruebas clínicas de que azatioprina antagoniza el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes. Los datos experimentales confirman que azatioprina revierte el bloqueo neuromuscular producido por los agentes no despolarizantes y revela que azatioprina potencia el bloqueo neuromuscular producido por los agentes despolarizantes (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Azatioprina ha producido malformaciones en experimentos con animales. En estudios con animales, azatioprina fue teratógeno y embriotóxico (ver sección 5.3). Se han obtenido resultados contradictorios sobre el potencial teratógeno de azatioprina en humanos. Solo se debe usar azatioprina durante el embarazo tras realizar un minucioso análisis beneficio/riesgo.

Los pacientes en edad de procreación, tanto hombres como mujeres, deben utilizar métodos anticonceptivos mientras usan azatioprina. Los varones no deben engendrar un hijo durante y hasta 6 meses después del final del tratamiento. Esto también es aplicable a los pacientes con fertilidad reducida debido a uremia crónica, puesto que por lo general la fertilidad se normaliza después del trasplante.

Se han notificado casos de fallos de los dispositivos intrauterinos (DIU) con el tratamiento con azatioprina. Por tanto, se recomienda utilizar otros métodos anticonceptivos o métodos adicionales.

Se sabe que cantidades considerables de azatioprina y sus metabolitos atraviesan la placenta y el saco amniótico, por lo que se transfieren de la madre al feto.

Se han notificado cambios en los recuentos sanguíneos (leucopenia o trombocitopenia) de recién nacidos cuyas madres habían recibido azatioprina durante el embarazo. Se aconseja extremar la vigilancia hematológica de la madre durante el embarazo.

Se detectó un deterioro temporal de la respuesta inmunitaria en recién nacidos debido a la exposición intrauterina a una combinación de azatioprina con prednisona. Se han notificado retraso del crecimiento intrauterino, partos prematuros y bajo peso al nacer debido a azatioprina, especialmente en combinación con corticoesteroides. Asimismo, hay datos disponibles sobre abortos espontáneos tras una exposición tanto de la madre como del padre.

Se han observado anomalías cromosómicas, que desaparecen con el tiempo, en linfocitos de los descendientes de pacientes tratados con azatioprina. Salvo en casos muy raros, no se han observado indicios evidentes de anomalía en los descendientes de pacientes tratados con azatioprina.

Ocasionalmente se ha notificado colestasis del embarazo en asociación con la terapia con azatioprina. El diagnóstico precoz y la interrupción de la azatioprina pueden minimizar los efectos sobre el feto. Sin embargo, el beneficio materno y los efectos sobre el feto deben evaluarse cuidadosamente si se confirma la colestasis del embarazo (ver sección 4.4).

Lactancia

Se ha identificado 6-mercaptopurina, el metabolito activo de azatioprina, en el calostro y la leche materna de mujeres que habían recibido un tratamiento con azatioprina. La lactancia y el uso concomitante de azatioprina están contraindicados (ver sección 4.3). Si el tratamiento con azatioprina es inevitable, se debe interrumpir la lactancia.

Fertilidad

No hay datos preclínicos ni clínicos disponibles sobre la posible influencia de azatioprina en la fertilidad masculina y femenina (ver sección 4.4).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Jayempi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más importantes se incluyen la mielodepresión, expresada con mayor frecuencia como leucopenia y trombocitopenia; infecciones víricas, fúngicas y bacterianas; lesiones hepáticas potencialmente mortales; hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según el sistema de clasificación de órganos y su frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones víricas, fúngicas y bacterianas (en receptores de un trasplante que reciben azatioprina en combinación con otros agentes inmunodepresores)
	Poco frecuentes	Infecciones víricas, fúngicas y bacterianas (en otros pacientes)
	Muy raras	Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) causada por el virus JC después de utilizar azatioprina en combinación con otros agentes inmunodepresores (ver sección 4.4)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Raras	Neoplasias, incluidos trastornos linfoproliferativos, cánceres de piel (melanomas y no melanomas malignos), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi), cáncer de cuello uterino, carcinoma de cuello uterino, leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico (ver también sección 4.4)
	Muy raras	Linfoma hepatoesplénico de células T (en pacientes con EII que utilizan de manera concomitante otros medicamentos contra el TNF)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia, depresión de la médula ósea
	Frecuentes	Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Anemia
	Raras	Agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica e hipoplasia eritroide
	Muy raras	Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Muy raras	Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida	Pelagra (ver sección 4.4)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Neumonitis (reversible)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómitos
	Poco frecuentes	Pancreatitis
	Muy raras	Colitis, diverticulitis y perforación intestinal en receptores de un trasplante, diarrea (grave) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Colestasis
	Raras	Lesiones hepáticas
	Frecuencia no conocida	Hipertensión portal no cirrótica, enfermedad vascular portosinusoidal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Alopecia
	Frecuencia no conocida	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), reacción por fotosensibilidad
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Anomalías en las pruebas de función hepática

Descripción de algunas reacciones adversas

Infecciones e infestaciones
Los pacientes que reciben azatioprina en monoterapia o en combinación con otros agentes inmunodepresores, especialmente corticoesteroides, han mostrado una mayor propensión frente a infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, incluidas infecciones graves o atípicas con varicela, herpes zóster y otros patógenos infecciosos (ver sección 4.4).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)
El riesgo de desarrollar el linfoma no Hodgkin y otros tumores malignos, especialmente cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cánceres de cuello uterino *in situ*, es mayor en pacientes que reciben agentes inmunodepresores, en particular en pacientes trasplantados que reciben un tratamiento agresivo, y dicho tratamiento se debe mantener en los niveles más bajos que sean efectivos (ver sección 4.4). El riesgo mayor de desarrollar linfomas no Hodgkin que presentan los pacientes con artritis reumatoide inmunodeprimidos en comparación con la población general parece estar relacionado al menos en parte con la propia enfermedad.
Se han notificado casos raros de leucemia mieloide aguda y mielodisplasia (algunos de ellos en asociación con anomalías cromosómicas).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
La reacción adversa más frecuente de azatioprina es la mielodepresión relacionada con la dosis, generalmente reversible, que con frecuencia se expresa en forma de leucopenia, aunque a veces también se expresa en forma de trombocitopenia y anemia, raramente como agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica.
Estas reacciones suceden sobre todo en pacientes con predisposición a la mielosupresión, como aquellos con deficiencia de TPMT e insuficiencia renal o hepática y en pacientes que no reducen la dosis de azatioprina cuando reciben de manera concomitante un tratamiento con alopurinol.

Se han notificado casos de macrocitosis reversible relacionada con la dosis y un aumento de la concentración de hemoglobina asociados al tratamiento con azatioprina. También se han observado cambios megaloblásticos en la médula ósea, aunque son raros los casos de anemia megaloblástica grave y de hipoplasia eritroide.

Trastornos del sistema inmunológico
Ocasionalmente se han descrito varios síndromes clínicos, que parecen ser manifestaciones idiosincráticas de hipersensibilidad, tras la administración de azatioprina. En el cuadro clínico se incluyen malestar general, mareo, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos, exantema, eritema nudoso, vasculitis, mialgia, artralgia, hipotensión, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y colestasis. En muchos casos, la reexposición ha confirmado una asociación con azatioprina.

Las reacciones de hipersensibilidad y otra patología subyacente muy manifiesta pueden haber contribuido a los casos muy raros de muerte que se han notificado.

Gracias a la retirada inmediata de azatioprina y el inicio de medidas de apoyo circulatorio en caso necesario, se logró la recuperación en la mayoría de los casos. Tras una reacción de hipersensibilidad a azatioprina, se debe considerar detenidamente en cada caso la necesidad de continuar la administración de azatioprina.

Trastornos gastrointestinales
Los trastornos gastrointestinales se producen principalmente en forma de náuseas tras la ingesta de azatioprina por vía oral.
Un número reducido de pacientes siente náuseas cuando toman azatioprina por primera vez. Para reducir estas náuseas, se debe tomar la dosis después de comer.

Se han notificado casos de pancreatitis en pacientes que reciben tratamiento con azatioprina, especialmente en pacientes sometidos a trasplante renal y aquellos a quienes se les ha diagnosticado enfermedad inflamatoria intestinal. Es difícil atribuir la pancreatitis a la administración de un medicamento en concreto, aunque la reexposición ha confirmado una asociación con azatioprina en algunos casos.

Se han notificado casos de complicaciones graves, incluidas colitis, diverticulitis y perforación intestinal, en pacientes trasplantados que reciben tratamiento inmunodepresor. Sin embargo, no se ha establecido claramente la relación causal y puede que estén implicados los corticoesteroides en altas dosis.

Se han notificado casos de diarrea grave, recurrente en la reexposición, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y tratados con azatioprina. Si se observase cualquier empeoramiento de los síntomas en estos pacientes, se debe contemplar la posibilidad de que exista una relación causal con el tratamiento con azatioprina.

Trastornos hepatobiliares
Se han notificado casos ocasionales de insuficiencia hepática y colestasis dependiente de la dosis en asociación con azatioprina, que suelen ser reversibles al interrumpir el tratamiento. Estos casos pueden estar relacionados con los signos de una reacción de hipersensibilidad.

Se han descrito casos raros de lesiones hepáticas graves, potencialmente mortales, asociadas a la administración crónica de azatioprina. Entre los datos histológicos se incluyen dilatación sinusoidal, púrpura hepática, enfermedad veno-oclusiva e hiperplasia regenerativa nodular. En algunos casos, la retirada de azatioprina ha dado lugar a una mejoría temporal o permanente de la histología hepática y de los síntomas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Se han descrito casos de alopecia tanto en monoterapia como en tratamientos con azatioprina concomitantes. En muchos casos, este cuadro se resolvió espontáneamente pese a que el tratamiento continuase. No está clara aún la relación entre la alopecia y el tratamiento con azatioprina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Síntomas

El efecto más frecuente de la sobredosis con azatioprina es la mielosupresión con alteraciones de los recuentos sanguíneos, que puede alcanzar su valor máximo después de 9 a 14 días. Los principales síntomas de mielosupresión son úlceras en boca y garganta, hematomas, fiebre de origen desconocido e infección de origen indeterminado.
Se puede producir también sangrado espontáneo y fatiga extrema. Hay mayor probabilidad de que se observen estos síntomas tras una sobredosis leve prolongada que en una sola sobredosis aguda.
Se ha notificado el caso de un paciente que ingirió una sola dosis de 7,5 g de azatioprina. Entre los síntomas agudos se incluyeron náuseas, vómitos y diarrea, seguidos de leucopenia moderada e insuficiencia hepática leve. El paciente se recuperó sin secuelas.

Medidas de manejo

No existe un antídoto conocido, por lo que es preciso realizar una estrecha vigilancia de los recuentos sanguíneos, iniciar el tratamiento sintomático adecuado, en caso necesario, y administrar transfusiones de sangre.
En caso de sobredosis, las medidas activas (como el uso de carbón activado) probablemente solo sean eficaces si se llevan a cabo en los 60 minutos siguientes a la ingestión.

Azatioprina es parcialmente dializable. No obstante, se desconoce el beneficio de la diálisis en pacientes que han tomado una sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunodepresores, otros inmunodepresores,
código ATC: L04AX01

Mecanismo de acción

Azatioprina es un profármaco inactivo de la 6-mercaptopurina (6-MP) que actúa como antagonista de la purina, pero que requiere la captación celular y el anabolismo intracelular para convertirse en nucleótidos de tioguanina (TGN) para la inmunosupresión. Los TGN y otros metabolitos (por ejemplo, ribonucleótidos de 6-metil-mercaptopurina) inhiben *de novo* la síntesis de la purina y las interconversiones de nucleótidos de purina. Los TGN también se incorporan en los ácidos nucleicos y esto contribuye a los efectos inmunodepresores del medicamento.
Entre otros posibles mecanismos de azatioprina se incluyen:

- Inhibición de diversas vías en la biosíntesis de ácido nucleico, que previene la proliferación y la actividad de las células que participan en la respuesta inmunitaria (linfocitos B y T).

Debido a estos mecanismos, puede que el efecto terapéutico de azatioprina solo sea evidente después de varias semanas o meses de tratamiento (ver sección 4.2).

A diferencia de 6-MP, no se ha determinado aún con claridad la actividad del metabolito de azatioprina 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol. Sin embargo, en comparación con 6-MP, parece modificar la actividad de azatioprina en varios sistemas.

En un estudio controlado en pacientes con miastenia grave, azatioprina (2,5 mg/kg de peso corporal/día) en combinación con prednisolona resultó ser significativamente mejor con respecto a prednisolona y placebo en cuanto al fracaso terapéutico. Asimismo, se ha observado un efecto ahorrador de glucocorticoesteroides al cabo de 15 meses. Después de 36 meses, el 63 % de los pacientes en el grupo de azatioprina no requería más glucocorticoesteroides, en comparación con tan solo el 20 % en el grupo de placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de azatioprina es incompleta y variable. La biodisponibilidad media absoluta de 6-MP posterior a la administración de azatioprina 50 mg es del 47 % (intervalo: 27-80 %). El grado de absorción de azatioprina es similar en todo el tubo digestivo, incluidos el estómago, el yeyuno y el ciego. Sin embargo, el grado de absorción de 6-MP posterior a la aplicación de azatioprina es variable en función de dónde se produzca la absorción, localizándose el grado más alto en el yeyuno, seguido del estómago y del ciego.

En un estudio de biodisponibilidad comparativa realizado en voluntarios adultos sanos (n = 29), se demostró que 50 mg de suspensión oral de azatioprina eran bioequivalente al comprimido de 50 mg de referencia en cuanto al AUC, pero no en cuanto a la $C_{máx}$. La $C_{máx}$ media (IC del 90 %) con la suspensión oral fue un 12 % (93 %-135 %) mayor que con el comprimido, aunque el intervalo de observaciones de la $C_{máx}$ fue más o menos el mismo que para la suspensión oral y el comprimido: 5,7-40,0 y 4,4-39,5 ng/ml, respectivamente.

Aunque no se han realizado estudios sobre las interacciones con los alimentos, se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos con 6-mercaptopurina que son pertinentes para azatioprina. La biodisponibilidad media relativa de 6-mercaptopurina fue aproximadamente un 26 % más baja tras la administración con alimentos y leche en comparación con después del ayuno.
6-mercaptopurina no es estable en leche debido a la presencia de xantina-oxidasa (degradación del 30 % en un lapso de 30 minutos) (ver sección «Biotransformación»). Azatioprina se debe tomar al menos 1 hora antes o 2 horas después de comer o tomar leche (ver sección 4.2).

No existe correlación entre las concentraciones plasmáticas de azatioprina y 6-mercaptopurina y la eficacia terapéutica o la toxicidad de azatioprina.

Distribución

Azatioprina se distribuye rápidamente por el organismo. Se desconoce el volumen de distribución en estado estacionario (Vdeq) de azatioprina. El Vdeq medio (± DE) aparente de 6-MP es de 0,9 (± 0,8) l/kg, aunque es probable que este valor sea demasiado bajo, ya que 6-MP se metaboliza por la vía sistémica y no solo en el hígado.
Aproximadamente el 30 % de azatioprina se une a proteínas plasmáticas.

Azatioprina y sus metabolitos atraviesan el sistema nervioso central. La concentración de 6-MP en el líquido cefalorraquídeo es baja o insignificante después de la administración por vía intravenosa u oral.

Biotransformación

Azatioprina es rápidamente metabolizada *in vivo* por la glutatión-S-transferasa en los metabolitos 6-MP y 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol. 6-MP atraviesa rápidamente las membranas celulares y se metaboliza ampliamente y de manera progresiva mediante muchas vías a metabolitos activos e inactivos, sin predominar ninguna enzima. Debido a la complejidad del metabolismo, la inhibición de una única enzima no explica todos los casos de ineficacia y/o mielosupresión. Las enzimas que son principalmente responsables del metabolismo de 6-MP y sus metabolitos son la enzima polimórfica tiopurina metiltransferasa (TPMT) (ver secciones 4.4 y 4.5), la xantina-oxidasa (ver secciones 4.5 y 5.2), la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) (ver sección 4.5) y la hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HPRT). Otras enzimas que participan en la formación de metabolitos activos e inactivos son la guanosina monofosfato sintetasa (GMPS, que forma TGN) y la inosina trifosfato pirofosfatasa (ITPasa).
Azatioprina también es metabolizada por la aldehído-oxidasa para formar la 8-hidroxi-azatioprina probablemente activa. También se forman varios metabolitos inactivos en procesos metabólicos posteriores.

Existen indicios de que los polimorfismos en los genes que codifican los diversos sistemas de enzimas que participan en el metabolismo de azatioprina podrían predecir reacciones adversas al tratamiento con azatioprina.

Tiopurina metiltransferasa (TPMT)

La actividad de la TPMT está inversamente relacionada con las concentraciones eritrocitarias de 6-mercaptopurina que se derivan de las concentraciones de nucleótidos de tioguanina, donde las concentraciones más altas de nucleótidos de tioguanina producen reducciones mayores de los recuentos de glóbulos blancos y neutrófilos. Los pacientes que presentan una deficiencia de TPMT desarrollan concentraciones muy altas de TGN citotóxicos.

Los ensayos genotípicos pueden determinar el patrón alélico del paciente. Actualmente, 3 alelos – TPMT*2, TPMT*3A y TPMT*3C– representan el 95 % de los pacientes con niveles reducidos de actividad de la TPMT.
Aproximadamente el 0,3 % (1:300) de los pacientes tienen dos alelos no funcionales (deficiencia homocigótica) del gen TPMT y cuentan con una actividad enzimática escasa o no detectable. Aproximadamente el 10 % de los pacientes tienen un alelo no funcional (heterocigótico) del gen TPMT, lo cual conduce a una actividad baja o intermedia del gen TPMT, mientras que el 90 % de los pacientes tienen una actividad normal del gen TPMT con dos alelos funcionales. Para un grupo de aproximadamente el 2 % puede producir una actividad muy alta del gen TPMT. Los ensayos fenotípicos determinan el nivel de nucleótidos de tiopurina o la actividad del gen TPMT en los eritrocitos y también pueden facilitar otra información (ver sección 4.4).

Eliminación

La semivida plasmática es de 3 a 5 horas. Tras la administración oral de 100 mg[35] de S-azatioprina, el 50 % de la radioactividad se excretó en la orina después de 24 horas y el 12 % en las heces después de 48 horas. En la orina, el componente principal fue un metabolito inactivo oxidado, la tiourea. Menos del 2 % se excretó en la orina como azatioprina o 6-MP. En pacientes sanos, azatioprina se elimina rápidamente con una tasa de aclaramiento total superior a 3 l/min. No existen datos disponibles sobre la eliminación renal o la semivida de azatioprina. El aclaramiento renal de 6-MP y la semivida de 6-MP son de 191 ml/min/m^2 y de 0,9 horas, respectivamente.

Se ha detectado 6-mercaptopurina en el calostro y la leche materna de mujeres tratadas con azatioprina (6-mercaptopurina se excreta en la leche materna en concentraciones de 3,4 ng/ml a 18 ng/ml).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han llevado a cabo estudios específicos en personas de edad avanzada (ver sección 4.2).

Niños con sobrepeso

En un ensayo clínico realizado en EE. UU., se dividió en dos grupos iguales a 18 niños de entre 3 y 14 años de edad; el factor esencial era si el cociente de peso a altura era superior o inferior al percentil 75. Cada niño recibió un tratamiento de mantenimiento con 6-MP y se calculó la dosis con base en su superficie corporal. El AUC (0-∞) medio de la 6-MP en el grupo que estaba por encima del percentil 75 fue 2,4 veces inferior al observado en el grupo que estaba por debajo del percentil 75. Por tanto, en determinadas circunstancias, los niños con sobrepeso podrían requerir dosis de azatioprina en el extremo superior del intervalo posológico y se recomienda una vigilancia estrecha de la respuesta al tratamiento (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Los estudios realizados con azatioprina no han mostrado diferencia alguna en el perfil farmacocinético de la 6-MP en pacientes urémicos, en comparación con los pacientes sometidos a trasplante renal. Como se tiene poco conocimiento sobre los metabolitos activos de azatioprina en presencia de insuficiencia renal, se debe contemplar una reducción posológica en los pacientes con insuficiencia de la función renal (ver sección 4.2).

Azatioprina y/o sus metabolitos se eliminan mediante hemodiálisis. Aproximadamente el 45 % de los metabolitos radioactivos se eliminan durante una diálisis de 8 horas.

Insuficiencia hepática

En caso de insuficiencia hepática, el metabolismo de azatioprina se ve alterado, ya que se limita su conversión en metabolitos activos. Sin embargo, se reduce la eliminación de metabolitos (ver secciones 4.2 y 4.4).

Se realizó un estudio con azatioprina en un grupo de pacientes sometidos a trasplante renal. Los pacientes se dividieron en tres grupos: aquellos sin enfermedad hepática, aquellos con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y aquellos con insuficiencia hepática y cirrosis. El estudio reveló que el nivel de 6-mercaptopurina fue 1,6 veces mayor en los pacientes con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y 6 veces mayor en los pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis, en comparación con los pacientes sin enfermedad hepática. Por lo tanto, se debe contemplar una reducción de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad para la reproducción

En estudios de embriotoxicidad, azatioprina reveló teratogenicidad o embrioletalidad en varias especies animales. En conejos, la administración de una dosis de 5-15 mg/kg de peso corporal/día produjo anomalías óseas. En ratones y ratas, la administración de dosis de 1-2 mg/kg de peso corporal/día fue letal para los embriones.

Mutagenicidad

Azatioprina fue mutágena en varios ensayos de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicidad

En estudios sobre carcinogenicidad a largo plazo de azatioprina realizados en ratones y ratas que recibieron dosis que llegaron a doblar las dosis terapéuticas humanas y en dosis más bajas administradas a ratones inmunodeprimidos, se observó un aumento de la incidencia de linfosarcomas (ratones) y tumores y carcinomas epidermoides (ratas).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Benzoato sódico (E211)
Sucralosa (E955)
Aroma de plátano
Ácido cítrico monohidrato
Celulosa microcristalina y carmelosa sódica
Goma xantana
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años
Una vez abierto: 12 semanas

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 ºC.
Mantener el frasco bien cerrado (ver sección 6.6).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar de tipo III, con cierre de seguridad a prueba de niños (HDPE con recubrimiento de polietileno expandido) que contiene 200 ml de suspensión oral.

Cada envase contiene un frasco, un adaptador para el frasco de LDPE, una jeringa dosificadora de 3 ml de para la administración oral (graduaciones de 0,1 ml) y una jeringa dosificadora de 10 ml de de administración oral (graduaciones de 0,25 ml).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Toda persona que manipule Jayempi debe lavarse las manos antes y después de administrar una dosis. Para reducir el riesgo de exposición, los padres y cuidadores deben llevar guantes desechables cuando manipulen Jayempi.

Se debe evitar el contacto de Jayempi con la piel o las mucosas. Si Jayempi entra en contacto con la piel o las mucosas, lávese inmediata y abundantemente con agua y jabón. Los vertidos se deben limpiar inmediatamente.

Las mujeres que estén embarazadas, que tengan previsto quedarse embarazadas o estén en período de lactancia no deben manipular Jayempi.

Se debe recomendar a los padres, a los cuidadores y a los pacientes que mantengan Jayempi fuera del alcance y de la vista de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal para los niños.

Se debe mantener el frasco perfectamente cerrado para proteger la integridad del medicamento y reducir al mínimo el riesgo de vertido accidental.
El frasco se debe agitar enérgicamente para tener la seguridad de que la suspensión oral se ha mezclado bien.

<u>Eliminación</u>

Jayempi es citotóxico. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1557/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/junio/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 *quater*, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jayempi 10 mg/ml suspensión oral
azatioprina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de suspensión contiene 10 mg de azatioprina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: benzoato sódico (E211). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión oral
Un frasco
Un adaptador para el frasco
Una jeringa dosificadora de 3 ml
Una jeringa dosificadora de 10 ml

200 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tomar el medicamento siguiendo las instrucciones del médico y utilizando las jeringasdosificadoras que se suministran.
Agitar el frasco antes de usar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: manipular con precaución.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Desechar 12 semanas después de abrir el envase por primera vez.
Fecha de apertura: _____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1557/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Jayempi

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jayempi 10 mg/ml suspensión oral
azatioprina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de suspensión contiene 10 mg de azatioprina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: benzoato sódico (E211). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión oral.
200 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tomar el medicamento siguiendo las instrucciones del médico y utilizando las jeringas dosificadorasque se suministran.
Agitar el frasco antes de usar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: manipular con precaución.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Desechar 12 semanas después de abrir el envase por primera vez.
Fecha de apertura: _____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 ºC.
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1557/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Jayempi 10 mg/ml suspensión oral
azatioprina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Jayempi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Jayempi
3. Cómo tomar Jayempi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Jayempi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Jayempi y para qué se utiliza

Jayempi 10 mg/ml suspensión oral contiene el principio activo azatioprina. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados inmunodepresores.
Estos medicamentos reducen la actividad del sistema inmunitario (las defensas del cuerpo).

Jayempi se usa para:

- evitar que el cuerpo rechace un trasplante de órganos. Para ello, Jayempi se suele usar junto con otros inmunodepresores.
- Tratar determinadas enfermedades de larga duración en las que el sistema inmunitario reacciona contra el organismo. Jayempi se suele utilizar en combinación con esteroides u otros medicamentos antiinflamatorios. Entre estas enfermedades se incluyen las siguientes:
  - Artritis reumatoide grave o poliartritis crónica (inflamación crónica de larga duración de diversas articulaciones) que no puede controlarse mediante otros medicamentos
  - Enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (enfermedades intestinales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)
  - Hepatitis crónica (hepatitis autoinmunitaria), una enfermedad del hígado
  - Lupus eritematoso sistémico (una enfermedad en que el sistema inmunitario ataca a varios órganos)
  - Dermatomiositis (empeoramiento de la inflamación muscular acompañada de erupción cutánea)
  - Poliarteritis nudosa (inflamación de los vasos sanguíneos)
  - Pénfigo vulgar y pénfigo vesicular (enfermedades con formación de ampollas en la piel)
  - Enfermedad de Behçet (inflamación recurrente, especialmente de los ojos y de las membranas mucosas bucales y genitales)
  - Anemia hemolítica autoinmunitaria resistente al tratamiento (hemopatía por la que se destruyen los eritrocitos)
  - Púrpura trombocitopénica idiopática crónica resistente al tratamiento (hemorragias subcutáneas debido a la destrucción de plaquetas y la reducción de su número)
- Tratar la esclerosis múltiple recidivante.

- Tratar la miastenia grave generalizada (una enfermedad que afecta a los nervios y causa debilidad muscular). En algunos casos, Jayempi se administra de forma concomitante con un esteroide al inicio del tratamiento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Jayempi

No tome Jayempi

- si es **alérgico** a la azatioprina, a otro medicamento denominado mercaptopurina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si está en periodo de lactancia;
- si se ha puesto recientemente una vacuna atenuada elaborada con microbios vivos, como la de la tuberculosis (BCG), varicela, triple vírica o fiebre amarilla.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Jayempi:
- si presenta una infección grave;
- si padece una enfermedad hepática grave;
- si padece una enfermedad de la médula ósea o del páncreas;
- si padece una enfermedad conocida como síndrome de Lesch-Nyhan (deficiencia hereditaria de la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa);
- si padece una enfermedad por la que el organismo produce una cantidad insuficiente de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) o NUDT15 (nudix hidrolasa 15);
- si toma medicamentos como mesalazina, olsalazina o sulfasalazina (para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal);
- si toma medicamentos que afectan a la función medular (producción de células sanguíneas), como penicilamina y medicamentos citotóxicos.

Si observa durante el tratamiento hematomas o hemorragias de causa desconocida o presenta signos de infección, póngase de inmediato en contacto con su médico.

Infecciones

El tratamiento con Jayempi aumenta el riesgo de infección y las infecciones pueden agravarse (ver también sección 4).
La varicela (causada por el virus de la varicela zóster VZV) puede ser grave cuando se toma Jayempi, por ello, deberá evitar matener contacto con personas que tengan varicela o herpes zóster.
Informe a su médico si entra en contacto con alguien que tenga varicela o herpes zóster.
Su médico decidirá si necesita un tratamiento antivírico y si es preciso interrumpir el tratamiento con Jayempi.

Análisis de sangre

Es necesario hacer un análisis de sangre para comprobar los recuentos sanguíneos al menos una vez a la semana durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Puede que sea necesario repetir el análisis de sangre con más frecuencia si:

- está tomando dosis altas de Jayempi;
- es una persona de edad avanzada;
- tiene insuficiencia renal o hepática.

Después de 8 semanas, es necesario comprobar su recuento sanguíneo una vez al mes o al menos cada 3 meses.

Variantes de los genes TPMT y NUDT15

Si ha heredado variantes de los genes TPMT y/o NUDT15 (genes que participan en la degradación de azatioprina en el organismo), presenta un riesgo mayor de contraer infecciones y de sufrir pérdida del cabello, y en tal caso su médico puede reducir la dosis.
Es posible que su médico también le haga una prueba para comprobar la capacidad de su organismo para degradar el medicamento. En función de los resultados, su médico puede cambiar la dosis.

Pelagra

Informe inmediatamente a su médico si tiene diarrea, erupción pigmentada localizada (dermatitis) y deterioro de la memoria, de la capacidad de razonamiento y de pensamiento (demencia), ya que estos síntomas pueden indicar una carencia de vitamina B3 (déficit de ácido nicotínico/pelagra).

Lesión hepática

El tratamiento con Jayempi puede afectar al hígado y su médico vigilará periódicamente su función hepática. Informe a su médico si experimenta síntomas de lesión hepática (ver sección 4 «Posibles efectos adversos»).

Tomar Jayempi puede aumentar el riesgo de:

- desarrollar una patología grave denominada síndrome de activación macrofágica (activación excesiva de los glóbulos blancos asociada a la inflamación), que se produce por lo general en personas que tienen ciertos tipos de artritis;
- desarrollar tumores, especialmente si recibe un tratamiento inmunodepresor con dosis altas o durante mucho tiempo;
- desarrollar cánceres, como el cáncer de piel causado por la exposición al sol. Por tanto, debe evitar exponerse de manera innecesaria a la luz solar y a la radiación UVA, llevar ropa de protección y utilizar protector solar (con un factor de protección solar [FPS] mínimo de 30);
- trastornos linfoproliferativos (cuando el organismo produce de manera descontrolada glóbulos blancos o linfocitos).
  En tratamientos que incluyen varios inmunodepresores (incluidas las tiopurinas, como azatioprina), esta patología puede producir la muerte;
- infecciones víricas del sistema linfático (trastornos linfoproliferativos relacionados con el virus de Epstein-Barr), especialmente si se administran varios inmunodepresores al mismo tiempo.

Otros medicamentos y Jayempi

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Jayempi puede afectar al mecanismo de acción de algunos medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar al mecanismo de acción de Jayempi.

- **Ribavirina**, utilizado para tratar infecciones víricas
- **Alopurinol, oxipurinol o tiopurinol** u otros inhibidores de la xantina-oxidasa, como **febuxostat** (utilizado principalmente para tratar la gota)
- **Mesalazina, olsalazina y sulfasalazina** (tratamientos para la enfermedad inflamatoria intestinal crónica, como la enfermedad de Crohn)
- **Anticoagulantes** como **warfarina**
- **Inhibidores de la ECA** (como enalapril, lisinopril, perindopril y ramipril, tratamientos para la hipertensión o la insuficiencia cardíaca)
- **Trimetoprima con sulfametoxazol** (antibiótico)
- **Cimetidina**(tratamiento para las úlceras del tubo digestivo)
- **Indometacina** (tratamiento para la artritis reumatoide)
- **Penicilamina** (utilizado principalmente en el tratamiento de la artritis reumatoide)
- **Medicamentos citotóxicos** (para el tratamiento de tumores, como **metotrexato**)

- **Las vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos** durante el tratamiento con Jayempi pueden ser perjudiciales y se deben evitar.
- **Atracurio** o **cloruro de suxametonio**, utilizado como relajante muscular en intervenciones quirúrgicas.
- **Infliximab** (utilizado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la psoriasis).

Antes de una intervención quirúrgica, informe a su médico de que toma azatioprina, porque los relajantes musculares utilizados durante la anestesia pueden interactuar con azatioprina.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Las mujeres que toman Jayempi o las parejas de hombres que toman Jayempi no pueden quedarse embarazadas durante el tratamiento y durante 6 meses después. Tanto los hombres como las mujeres que toman Jayempi deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 6 meses después. No son adecuados los dispositivos intrauterinos (DIU) como método anticonceptivo para las mujeres que toman Jayempi (ni para las parejas de hombres que toman Jayempi).

Si tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico.
Si está embarazada, solo puede tomar Jayempi si se lo prescribe su médico. **Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, debe informar de inmediato a médico.**

Informe inmediatamente a su médico si experimenta picores intensos sin erupción durante el embarazo. También puede experimentar náuseas y pérdida de apetito junto con el picor, lo que indica que padece una enfermedad llamada colestasis del embarazo (enfermedad que afecta al hígado durante el embarazo).

Pueden producirse alteraciones en los recuentos sanguíneos de recién nacidos cuyas madres han recibido azatioprina durante el embarazo. Se recomienda comprobar con regularidad los recuentos sanguíneos durante el embarazo.

No debe dar el pecho durante el tratamiento con Jayempi. Podrían excretarse pequeñas cantidades de medicamento en la leche materna.

Conducción y uso de máquinas
No conduzca ni use máquinas si se encuentra mal o si siente mareo al tomar este medicamento.

Jayempi contiene benzoato sódico (E211)
Este medicamento contiene 1,5 mg de benzoato sódico (E211) en cada ml. El benzoato sódico puede aumentar el riesgo de ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) en los recién nacidos (hasta las 4 semanas de edad).

Jayempi contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo tomar Jayempi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis

La dosis de Jayempi depende de cuál es su peso, qué patología se está tratando, cómo se está controlando y su estado general de salud. Su médico averiguará la dosis que es adecuada para usted y puede realizar ajustes durante el tratamiento. Su médico le indicará durante cuánto tiempo debe tomar el medicamento.

Para evitar el rechazo de órganos después del trasplante, la dosis inicial habitual es de 5 mg por kilo de peso al día y, después de varias semanas o meses, se realizará una reducción de la dosis de 1 a 4 mg por kilo al día.
La dosis recomendada para otras patologías suele oscilar entre 1 y 3 mg por kilo de peso al día.

Enfermedad renal/hepática
Se puede reducir la dosis si padece una enfermedad renal o hepática.

Uso en niños
La dosis para niños y adolescentes es la misma que para los adultos.
No se ha determinado la seguridad y eficacia de azatioprina en niños para el tratamiento de la inflamación crónica de las articulaciones (artritis idiopática juvenil) y la esclerosis múltiple. Por tanto, no se recomienda el uso de Jayempi para estas patologías en niños.

Uso en pacientes de edad avanzada
Puede que se necesite una dosis reducida.

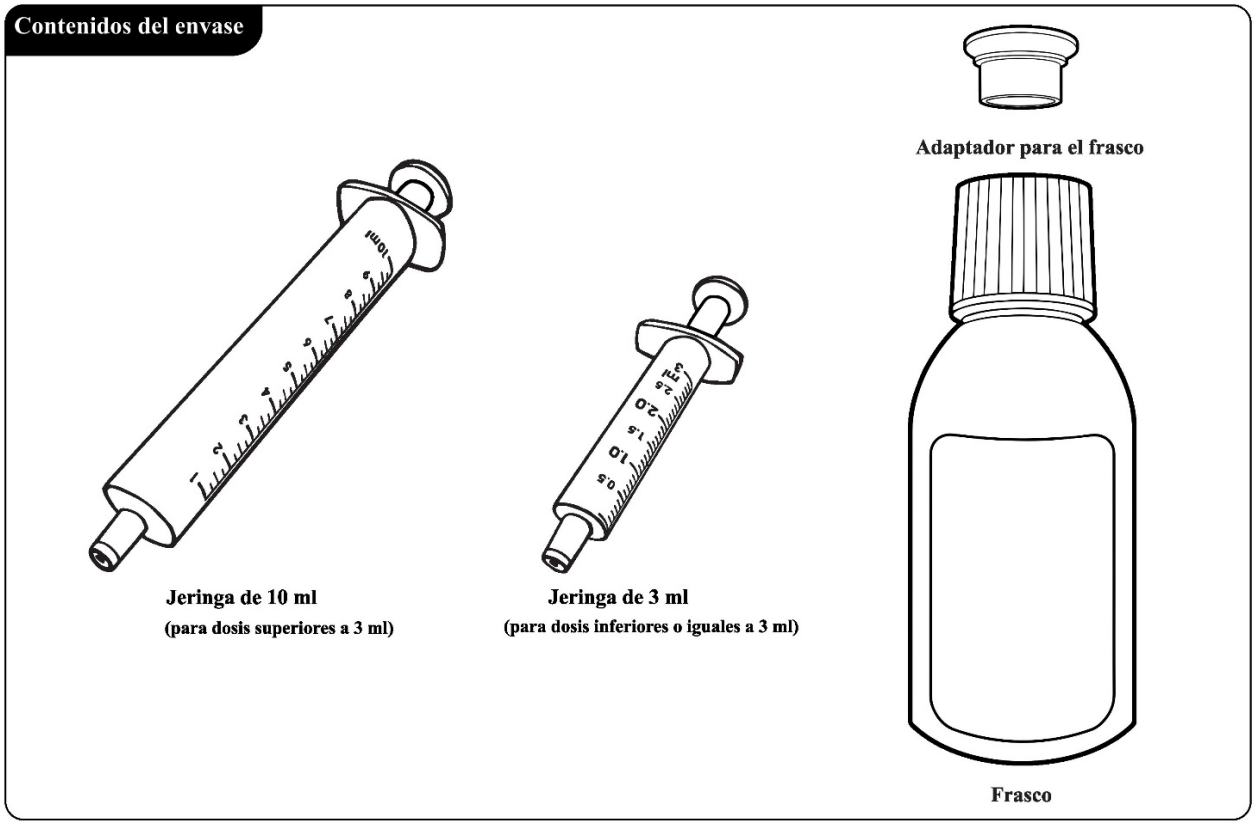
Toma de Jayempi con alimentos y bebidas

Jayempi se debe tomar al menos 1 hora antes o 2 horas después de comer o tomar leche. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Debe beber agua después de cada dosis de Jayempi. Esto permite asegurarse de que la dosis completa de medicamento entre en el sistema digestivo.

Manipulación

La caja contiene un frasco de 200 ml de medicamento, un tapón, un adaptador para el frasco y dos jeringas dosificadoras (una jeringa de 3 ml y una jeringa de 10 ml). Utilice siempre estas jeringas para tomar el medicamento.



- La jeringa oral **más pequeña** de 3 ml está graduada entre 0,5 ml y 3 ml mediante marcas menores de 0,1 ml. Se utiliza para medir dosis de hasta 30 mg, en intervalos de 1 mg (0,1 ml). Por ejemplo:
  - si la dosis prescrita es de 14 mg, utilice la jeringa de 3 ml y tome un volumen de 1,4 ml.
  - si la dosis prescrita es de 26 mg, utilice la jeringa de 3 ml y tome un volumen de 2,6 ml.

- La jeringa oral **más grande** de 10 ml está graduada entre 1 ml y 10 ml mediante marcas menores de 0,25 ml. Se utiliza para medir dosis de hasta 30 mg, en intervalos de 2,5 mg (0,25 ml).
  Por ejemplo:
  - si la dosis prescrita es de 32 mg, utilice la jeringa de 10 ml y tome un volumen de 3,25 ml.
  - si la dosis prescrita es de 54 mg, utilice la jeringa de 10 ml y tome un volumen de 5,5 ml.
  - si la dosis prescrita es de 140 mg, utilice dos veces la jeringa de 10 ml para tomar un volumen de 10,0 ml y después otro de 4,0 ml (14 ml en total).

Es importante que utilice la jeringa dosificadora correcta para tomar el medicamento. Su médico o farmacéutico le indicará qué jeringa debe utilizar dependiendo de la dosis que se le haya prescrito.

Si está tomando o está dando el medicamento a un niño u otra persona, lávese las manos antes y después de la administración. Limpie los vertidos inmediatamente. Para reducir el riesgo de contacto con el medicamento, utilice guantes desechables cuando manipule Jayempi.
Si Jayempi entra en contacto con la piel, los ojos o la nariz, lávese la zona inmediata y abundantemente con jabón y agua.

Utilice el medicamento siguiendo las instrucciones siguientes:

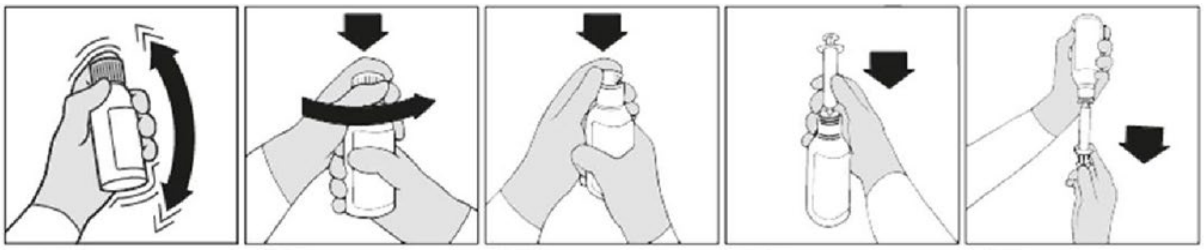


Figura 1 **Figura 2** **Figura 3** **Figura 4** **Figura 5**

1. Póngase guantes desechables antes de manipular Jayempi.
2. Agite el frasco para mezclar bien el medicamento **(figura 1)**.
3. Retire el tapón del frasco **(figura 2)**, acople el adaptador al cuello del frasco presionando con firmeza y déjelo puesto para la administración de futuras dosis **(figura 3)**.
4. Introduzca la punta de la jeringa dosificadora en el orificio del adaptador **(figura 4)**. Su médico o farmacéutico le indicará cuál es la jeringa que debe utilizar.
5. Ponga el frasco boca abajo **(figura 5)**.
6. Tire del émbolo de la jeringa hacia atrás para extraer el medicamento del frasco hacia el interior de la jeringa. Tire del émbolo hasta la marca de la escala que coincida con la dosis prescrita (**figura 5**). Si tiene alguna duda sobre la cantidad de medicamento que debe extraer de la jeringa, consulte siempre a su médico o enfermero.
7. Vuelva poner el frasco boca arriba y retire con cuidado la jeringa del adaptador, sujetándola por el cilindro en lugar de por el émbolo.
8. Coloque suavemente la punta de la jeringa en su boca y orientada hacia el interior de la mejilla.
9. Empuje lenta y suavemente el émbolo hacia dentro para que libere suavemente el medicamento en el interior de su mejilla y tráguelo. NO empuje el émbolo con fuerza, ni inyecte bruscamente el medicamento en la parte posterior de la boca o la garganta, ya que se puede atragantar.
10. Retire la jeringa de su boca.
11. Después de tragar la dosis de solución oral, beba algo de agua para asegurarse de que no le quede nada de medicamento en la boca.
12. Vuelva a colocar el tapón al frasco, pero dejando el adaptador puesto. Asegúrese de que el tapón quede perfectamente cerrado.
13. Lave la jeringa con agua corriente fría o templada y aclárela bien. Mantenga la jeringa sumergida en agua y mueva el émbolo hacia arriba y hacia abajo varias veces para asegurarse de que el interior de la jeringa esté limpio. Deje secar completamente la jeringa antes de volver a usarla en la siguiente dosis. Conserve la jeringa en un lugar limpio junto con el medicamento.

Repita el procedimiento anterior cada vez que se tenga que administrar una dosis según las instrucciones indicadas por su médico o farmacéutico.

Si toma más Jayempi del que debe

Si toma más Jayempi del que debe, informe a su médico o acuda a un hospital de inmediato. Lleve consigo el envase del medicamento.

El efecto más probable de una sobredosis es la mielosupresión, que alcanza su efecto máximo de 9 a 14 días después de la administración.
La mielosupresión reduce los recuentos sanguíneos y, en casos graves, da lugar a infecciones peligrosas y otros efectos graves. Entre los síntomas de la mielosupresión se incluyen sensación de cansancio, úlceras en la boca y la garganta, fiebre e infección, así como hematomas y hemorragias de causa desconocida.

Si olvidó tomar Jayempi

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis de manera habitual.
Si ha olvidado tomar más de una dosis, consulte a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Jayempi

El tratamiento con Jayempi siempre debe ser objeto de estrecha vigilancia médica. Consulte a su médico si desea interrumpir o detener el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, deje de tomar Jayempi y consulte a su médico o acuda a un hospital inmediatamente:

- Reacción alérgica, entre los signos se pueden incluir:
  cansancio general, mareo, náuseas, vómitos o diarrea, fiebre, escalofríos, enrojecimiento de la piel, nódulos en la piel o erupción cutánea, dolor muscular o articular, cambios de color de la orina (problemas de riñón), confusión, sensación de mareo o debilidad (causada por hipotensión).
- Problemas en la sangre y la médula ósea, los síntomas incluyen debilidad, cansancio, palidez, hematomas que aparecen facilmente, hemorragias inusuales o infecciones (podrían ser efectos adversos muy comunes que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, consulte a su médico o acuda a un hospital inmediatamente:

- fiebre o si observa signos de infección, como dolor de cabeza y dolor corporal, tos o dificultad para respirar (similar a una neumonía);
- si entra en contacto con alguien que padezca varicela o herpes zóster;
- si observa cualquiera de los siguientes signos: heces negras y pegajosas, presencia de sangre en las heces, dolor abdominal o amarilleamiento de la piel y los ojos;
- si observa que aparecen hematomas con facilidad o hemorragias atípicas;
- si siente un cansancio extremo;
- si observa que aparece algún bulto por el cuerpo;
- si observa cambios en la piel, por ejemplo ampollas o descamación;
- si su salud empeora de pronto.

Otros efectos adversos son:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Bajo recuento de glóbulos blancos en los análisis de sangre (leucopenia), lo que puede causar infección
- Infecciones en receptores de un trasplante que toman Jayempi de manera concomitante con otros agentes inmunodepresores

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia), que puede causar hematomas o hemorragias con facilidad
- Náuseas, junto con vómitos de manera ocasional

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), que puede causar sensación de cansancio, dolores de cabeza, falta de aliento al hacer ejercicio, mareos y palidez
- Inflamación del páncreas, especialmente en receptores de un trasplante y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal
- Infecciones en pacientes que no han recibido otros agentes inmunodepresores junto con su tratamiento de azatioprina
- Reacciones de hipersensibilidad. Se han notificado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad mortales
- Problemas de hígado, que pueden causar heces de color pálido, orina oscura, prurito y amarilleamiento de la piel y los ojos
- Congestión biliar
- Empeoramiento de los parámetros de la función hepática

Las lesiones hepáticas y la congestión biliar dependen de la dosis y suelen disminuir cuando se interrumpe el tratamiento.

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas)

- Varios tipos de cáncer, incluidos la leucemia y el cáncer de piel (trastornos sanguíneos y del sistema linfático, como la leucemia mieloide aguda y la mielodisplasia, que son típicas de la depresión del sistema inmunitario)
- Reducción del número de determinados glóbulos blancos o glóbulos rojos (agranulocitosis, anemia aplásica, hipoplasia eritroide), de todas las células sanguíneas (pancitopenia), el aumento de glóbulos rojos inmaduros, anómalos y más grandes de lo normal (anemia megaloblástica) y de glóbulos rojos pequeños en la sangre.
  Pese a que se suelen observar cambios en los recuentos sanguíneos al inicio del tratamiento, también se pueden producir más adelante, durante el transcurso del tratamiento. Por tanto, se aconseja realizar comprobaciones regulares de los recuentos sanguíneos, incluso en pacientes que presentan estabilidad, en tratamientos de larga duración
- Daño hepático grave que puede ser potencialmente mortal, especialmente en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo (como lesión hepática, hipertensión portal no cirrótica o enfermedad vascular portosinusoidal). Informe a su médico si experimenta alguno de los siguientes síntomas: coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos (ictericia), aparición fácil de hematomas, molestias abdominales, pérdida de apetito, fatiga, náuseas o vómitos.
  En algunos casos, los síntomas pueden mejorar con la interrupción del tratamiento con Jayempi
- Caída del cabello. En muchos casos, puede mejorar incluso si se sigue tomando azatioprina. La relación entre la caída del cabello y el uso de azatioprina no está clara

Muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 000 personas)

- Anemia debido a una mayor degradación de los glóbulos rojos (anemia hemolítica)
- Reacciones cutáneas graves con formación de ampollas y desprendimiento de la piel, especialmente en las extremidades, la boca, los ojos y la ingle, asociadas a un estado general de salud deficiente y fiebre (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica)
  Se han notificado diversas reacciones de posible origen alérgico. Entre los signos de estas reacciones de hipersensibilidad se pueden incluir malestar, mareo, somnolencia, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos, erupción cutánea, inflamación vascular, dolor muscular y articular, bajada de la tensión arterial, problemas renales y hepáticos y colestasis (obstrucción biliar). Se han notificado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad mortales
- La neumonía mejora con la interrupción del tratamiento con Jayempi
- Enfermedades inflamatorias graves del colon (colitis, diverticulitis) y perforación intestinal en receptores de trasplante
- Diarrea intensa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

- Trastorno gastrointestinal que produce diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas y vómitos
- Un determinado tipo de linfoma (linfoma hepatoesplénico de células T)
- Enfermedad de la sustancia blanca del cerebro (leucoencefalopatía multifocal progresiva, LMP), causada por el virus JC (John Cunninghan)

  Si tiene náuseas acompañadas de vómitos ocasionales, puede que su médico le aconseje tomar Jayempi después de comer para reducir estos síntomas. Consulte a su médico si padece diarrea grave o náuseas con vómitos

Frecuencia no conocida (no se puede deducir a partir de los datos disponibles)

- Déficit de vitamina B3 (pelagra) asociado a una erupción cutánea pigmentada localizada (dermatitis), diarrea y disminución de la memoria, de la capacidad de razonamiento o de otras facultades del pensamiento (demencia).
- Puede desarrollar una erupción (bultos de color rojizo, rosado o amoratado que son dolorosos al tacto), especialmente en los brazos, manos, dedos, rostro y cuello, que puede ir acompañada de fiebre (síndrome de Sweet, también conocido como dermatosis neutrofílica febril aguda).
- Sensibilidad a la luz solar que puede causar una decoloración de la piel o una erupción cutánea.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Jayempi

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No conservar a temperatura superior a 25 ºC.
- Mantener el envase perfectamente cerrado para evitar el deterioro del medicamento y reducir el riesgo de vertido accidental.
- Tras la primera apertura del frasco, deseche el contenido no utilizado transcurridas 12 semanas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Jayempi
El principio activo es azatioprina. Cada ml de suspensión contiene 10 mg de azatioprina.

Los demás componentes son benzoato sódico (E211), sucralosa (E955), aroma de plátano, ácido cítrico monohidrato, celulosa microcristalina y carmelosa sódica, goma xantana y agua purificada. Ver sección 2 «Jayempi contiene benzoato sódico» y «Jayempi contiene sodio».

Aspecto del producto y contenido del envase

Jayempi es una suspensión oral viscosa de color amarillento. Se presenta en frascos de vidrio de 200 ml cerrados con un tapón a prueba de niños. Cada envase contiene un frasco, un adaptador para el frasco y dos jeringas dosificadoras (una jeringa graduada hasta 3 ml y una jeringa graduada hasta 10 ml).
Su médico o farmacéutico le indicará qué jeringa debe utilizar dependiendo de la dosis que le hayan prescrito.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Para medir la dosis en ml conforme a la posología prescrita, en el envase se incluyen dos jeringas orales, de 3 ml y de 10 ml. Las jeringas orales están graduadas con incrementos de 0,1 ml (1 mg) y de 0,25 ml (2,5 mg), respectivamente.

En el cuadro siguiente se muestra, para un intervalo de edades, pesos y dosis, la conversión de dosis (mg) a volumen (ml) mediante dos jeringas orales.

Cuadro 1: Conversión de dosis (mg) a volumen (ml) mediante dos jeringas orales

Edad (años)	Peso* (kg)	Dosis									
		1 mg/kg		2 mg/kg		3 mg/kg		4 mg/kg		5 mg/kg	
		mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml
0	3,3	3,3	0,3	6,6	0,7	9,9	1,0	13,2	1,3	16,5	1,7
1 mes	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 meses	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 meses	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 meses	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 meses	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 meses	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

* Percentil 50 para niños procedente de tablas de crecimiento de la OMS (0-10 años) y del Reino Unido (11-18 años).
† Las dosis inferiores o iguales a 30 mg se deben extraer mediante una jeringa oral de 3 ml con graduaciones de 1 ml. Las dosis superiores a 30 mg se deben extraer mediante una jeringa oral de 10 ml con graduaciones de 0,25 ml (casillas sombreadas).

El profesional sanitario debe indicar al paciente o a su cuidador qué jeringa debe utilizar para asegurarse de que se administra el volumen correcto.