

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jayempi 10 mg/ml suspensão oral

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada ml de suspensão contém 10 mg de azatioprina.

### Excipientes com efeito conhecido

A suspensão contém 1,5 mg de benzoato de sódio (E211) por ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Suspensão oral

Suspensão viscosa amarela

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Jayempi é indicado em associação com outros agentes imunossupressores para a profilaxia da rejeição do transplante em doentes que recebam transplantes alogénicos de rim, fígado, coração, pulmão ou pâncreas. A azatioprina é indicada em regimes imunossupressores como adjuvante de agentes imunossupressores que formam a base do tratamento (imunossupressão de base).

Jayempi é utilizado como antimetabolito imunossupressor em monoterapia ou, mais frequentemente, em associação com outros agentes (geralmente corticosteroides) e/ou procedimentos que influenciam a resposta imunitária.

Jayempi é indicado em doentes intolerantes aos glucocorticosteroides ou se a resposta terapêutica for inadequada apesar do tratamento com doses elevadas de glucocorticosteroides, nas seguintes doenças:

- artrite reumatoide ativa grave (poliartrite crónica) não controlada com agentes menos tóxicos (medicamentos antirreumáticos modificadores da doença – DMARD)
- hepatite autoimune
- lúpus eritematoso sistémico
- dermatomiosite
- poliartrite nodosa
- pênfigo vulgar e pênfigo bolhoso
- doença de Behçet
- anemia hemolítica autoimune refratária, causada por anticorpos IgG quentes
- púrpura trombocitopénica idiopática refratária crónica

Jayempi é utilizado para o tratamento de formas moderadamente graves a graves de doença inflamatória intestinal (DII) crónica (doença de Crohn ou colite ulcerosa) em doentes que necessitam terapêutica com glucocorticosteroides, mas que são intolerantes aos glucocorticosteroides, ou em doentes com doença não tratável com outros meios comuns de primeira escolha.

É também indicado em doentes adultos com esclerose múltipla recidivante, se for indicada uma terapêutica imunomoduladora, mas a terapêutica com interferão beta não for possível, ou se tiver sido alcançado um curso estável com o tratamento anterior com azatioprina.

Jayempi é indicado para o tratamento da miastenia gravis generalizada. Dependendo da gravidade da doença, Jayempi deve ser administrado em associação com glucocorticosteroides devido ao início lento de ação no início do tratamento e a dose do glucocorticosteroide deve ser gradualmente reduzida após vários meses de tratamento.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

A terapêutica com Jayempi deve ser iniciada por um médico com experiência na administração e monitorização de medicamentos imunossuppressores.

##### Posologia

###### *Transplantação*

Dependendo do regime imunossupressor selecionado, pode ser administrada uma dose até 5 mg/kg de peso corporal/dia no primeiro dia de terapêutica.

A dose de manutenção pode variar entre 1 e 4 mg/kg de peso corporal/dia e deve ser ajustada de acordo com as necessidades clínicas e a tolerância hematológica.

A terapêutica com azatioprina deve ser mantida indefinidamente, mesmo que sejam necessárias apenas doses baixas, devido ao risco de rejeição do enxerto.

###### *Esclerose múltipla (unicamente adultos)*

A dose habitual para o tratamento de formas recidivantes de esclerose múltipla situa-se entre 2 e 3 mg/kg de peso corporal/dia.

Pode ser necessária uma duração de tratamento superior a 1 ano até à manifestação do efeito, podendo ser necessários, pelo menos, 2 anos até que a doença esteja efetivamente sob controlo.

###### *Miastenia gravis*

A dose recomendada para o tratamento da miastenia gravis é de 2 mg/kg a 3 mg/kg de peso corporal/dia.

O sucesso do tratamento geralmente ocorre, no mínimo, 2 a 6 meses após o início do tratamento,

Dependendo da gravidade da doença, Jayempi deve ser administrado em associação com glucocorticosteroides no início do tratamento devido ao início lento do efeito. A dose de glucocorticosteroides pode ser gradualmente reduzida ao longo de vários meses.

O tratamento com Jayempi deve ser continuado durante, pelo menos, 2 a 3 anos.

###### *Hepatite crónica ativa autoimune*

A dose inicial situa-se geralmente entre 1,0 e 1,5 mg/kg de peso corporal/dia e a dose de manutenção é de até 2 mg/kg de peso corporal/dia.

###### *Outras afeções*

Em geral, a dose inicial é de 1 a 3 mg/kg de peso corporal/dia e deve ser ajustada de acordo com a resposta clínica (que poderá não ser observada durante semanas ou meses) e a tolerância hematológica.

Quando a resposta terapêutica for evidente, deve considerar-se a redução da dose de manutenção para o nível mais baixo compatível com a manutenção dessa resposta. Se não se observarem melhorias no estado do doente no intervalo de 3 a 6 meses, deve considerar-se a interrupção do medicamento.

A dose de manutenção necessária pode variar de menos de 1 mg/kg/peso corporal/dia a 3 mg/kg/peso corporal/dia, dependendo da doença a tratar e da resposta individual do doente, incluindo a tolerância hematológica.

No entanto, em doentes com DII, deve ser considerada uma duração de tratamento de, pelo menos, 12 meses, pelo que a resposta ao tratamento só pode ser reconhecida clinicamente após três a quatro meses.

### *Interações com inibidores da xantina oxidase*

Em caso de utilização concomitante de inibidores da xantina oxidase, tais como o alopurinol, o oxipurinol e o tiopurinol, a dose de azatioprina deve ser reduzida para um quarto da dose normal, uma vez que o alopurinol, o oxipurinol e o tiopurinol reduzem o metabolismo da azatioprina (ver secção 4.5).

A tabela abaixo mostra, para um intervalo de idades, peso e doses, a conversão da dose (mg) em volume (ml) utilizando as duas seringas para uso oral.

**Tabela 1: Conversão da dose (mg) em volume (ml) utilizando as duas seringas para uso oral**

Idade (Anos)	Peso* (Kg)	Dose†									
		1 mg/kg		2 mg/kg		3 mg/kg		4 mg/kg		5 mg/kg	
		mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml
0	3,3	3,3	0,3	6,6	0,7	9,9	1,0	13,2	1,3	16,5	1,7
1 mês	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 meninos, extraído de gráficos de crescimento da OMS (0-10 anos) e do Reino Unido (11-18 anos)

†Doses iguais ou inferiores a 30 mg a retirar utilizando a seringa para administração oral de 3 ml com graduações de 0,1 ml (1 mg). Doses superiores a 30 mg a retirar utilizando a seringa para administração oral de 10 ml com graduações de 0,25 ml (2,5 mg) (células sombreadas).

### Populações especiais

#### *População pediátrica*

#### Transplantação

A posologia na população pediátrica é a mesma que nos adultos.

#### Miastenia gravis

A posologia na população pediátrica é a mesma que nos adultos.

#### Hepatite crónica ativa autoimune

A posologia na população pediátrica é a mesma que nos adultos.

#### Dose em outras afecções

A posologia na população pediátrica é a mesma que nos adultos.

### Artrite idiopática juvenil

A segurança e eficácia de Jayempi em crianças (dos 0 aos 16 anos) não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Esclerose múltipla

Não existe utilização relevante de Jayempi na população pediátrica na indicação de esclerose múltipla.

### Crianças com excesso de peso

As crianças consideradas com excesso de peso podem necessitar de doses no limite superior do intervalo de doses. Por conseguinte, recomenda-se uma monitorização atenta da resposta ao tratamento (ver secção 5.2).

### Idosos

Recomenda-se a monitorização das funções renal e hepática e a redução da dose em caso de compromisso dessas funções (ver secção 5.2). A dose utilizada deve situar-se no limite inferior do intervalo normal. Para controlo do hemograma, ver secção 4.4.

### Compromisso renal e hepático

Em doentes com compromisso hepático e/ou renal, a dose deve ser reduzida para o limite inferior do intervalo normal (ver secção 4.4).

### Doentes com deficiência de TPMT

Os doentes com um défice hereditário parcial ou total da tiopurina S-metiltransferase (TPMT) apresentam um risco aumentado de toxicidade grave da azatioprina com doses convencionais de azatioprina e requerem geralmente uma redução substancial da dose. A dose inicial ideal para doentes com deficiência homocigótica não foi estabelecida (ver secções 4.4 e 5.2).

A maioria dos doentes com deficiência heterocigótica de TPMT pode tolerar as doses de azatioprina recomendadas, mas para alguns pode ser necessária uma redução da dose. Estão disponíveis testes genotípicos e fenotípicos de TPMT (ver secções 4.4 e 5.2).

### Doentes com a variante NUDT15

Os doentes portadores hereditários da mutação do gene NUDT15 estão expostos a um risco mais elevado de toxicidade grave da azatioprina (ver secção 4.4). Estes doentes necessitam geralmente de uma redução da dose, particularmente os portadores homocigotos da variante NUDT15. Antes de iniciar a terapêutica com azatioprina, pode considerar-se a realização de testes genotípicos das variantes NUDT15. Em qualquer caso, é necessária uma monitorização atenta dos hemogramas (ver secção 4.4).

### Modo de administração

Jayempi destina-se a uso oral e requer a sua redispersão por agitação antes da administração.

Para medir a dose em ml de acordo com a posologia prescrita, estão incluídas na embalagem duas seringas para uso oral; 3 ml e 10 ml. As seringas para uso oral são graduadas em intervalos de 0,1 ml (1 mg) e 0,25 ml (2,5 mg), respetivamente.

O profissional de saúde deve indicar ao doente ou ao prestador de cuidados qual a seringa a utilizar, para garantir que o volume correto é administrado.

Em adultos sem dificuldades de deglutição, as formulações orais sólidas podem ser mais adequadas e convenientes.

Jayempi deve ser tomado, pelo menos, 1 hora antes ou 2 horas depois, de uma refeição ou ingestão de leite.

Deve ser ingerida água após cada toma, para garantir a entrega de uma dose precisa e consistente, no estômago.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa azatioprina, à 6-mercaptopurina (metabolito da azatioprina) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Qualquer vacina viva, em especial BCG, varíola, febre amarela (ver secção 4.5).
- Aleitamento (ver secção 4.6).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Monitorização

A terapêutica com Jayempi em infeções graves pré-existentes, em perturbações graves da função hepática e da medula óssea e na presença de pancreatite só deve ser iniciada mediante uma análise cuidadosa da relação benefício/risco e das precauções especificadas abaixo.

Deve ser prestada especial atenção à monitorização dos hemogramas. Se necessário, a dose de manutenção deve ser reduzida tanto quanto possível, desde que haja resposta clínica.

A azatioprina só deve ser prescrita se o doente puder ser sujeito a uma monitorização adequada dos efeitos hematológicos e hepáticos ao longo da duração da terapêutica.

Durante as primeiras 8 semanas de tratamento, deve ser efetuado um hemograma completo, incluindo a contagem de plaquetas, pelo menos, uma vez por semana. Este controlo deve ser efetuado com maior frequência:

- quando forem utilizadas doses elevadas
- em doentes idosos
- se houver compromisso da função renal. Se ocorrer toxicidade hematológica, a dose deve ser reduzida (ver também as secções 4.2 e 5.2)
- se houver compromisso da função hepática. Neste caso, a função hepática deve ser monitorizada regularmente e, se ocorrer toxicidade hepática ou hematológica, a dose deve ser reduzida (ver também as secções 4.2 e 5.2).

Em particular, os doentes com compromisso da função hepática necessitam de monitorização especial quando utilizam azatioprina, uma vez que foram notificadas lesões hepáticas potencialmente fatais (ver secção 4.8). Isto é particularmente importante em doentes com compromisso grave da função hepática e a azatioprina só deve ser utilizada após uma análise cuidadosa da relação benefício-risco.

Foi notificada ocasionalmente colestase da gravidez associada ao tratamento com azatioprina (ver secção 4.6). Se ocorrer colestase da gravidez, cada caso deve ser avaliado individualmente, tendo em conta o perfil risco/benefício do medicamento (possível descontinuação/redução da dose).

A azatioprina é hepatotóxica e os testes da função hepática devem ser monitorizados por rotina durante o tratamento. Pode ser aconselhável uma monitorização mais frequente em doentes com doença hepática preexistente ou submetidos a outra terapêutica potencialmente hepatotóxica. Foram notificados casos de hipertensão portal não cirrótica/doença vascular porto-sinusoidal. Os sinais clínicos precoces incluem anomalias das enzimas hepáticas, icterícia ligeira, trombocitopenia e esplenomegalia (ver secção 4.8). O doente deve ser informado sobre os sintomas de lesão hepática e aconselhado a contactar imediatamente o seu médico caso estes ocorram.

A frequência dos hemogramas pode ser reduzida após 8 semanas e repetida mensalmente ou, pelo menos, em intervalos não superiores a 3 meses (no máximo trimestralmente).

Ao primeiro sinal de alteração anormal no hemograma, o tratamento deve ser interrompido imediatamente, uma vez que o número de leucócitos e plaquetas pode continuar a diminuir após o final do tratamento.

Os doentes a receber azatioprina devem ser aconselhados a informar imediatamente o seu médico sobre quaisquer indícios de infeção, equimoses ou hemorragias inesperadas ou outros sinais de mielossupressão.

A mielossupressão é reversível se a azatioprina for descontinuada imediatamente.

### Tiopurina metiltransferase (TPMT)

Cerca de 10 % dos doentes têm uma atividade diminuída da enzima tiopurina metiltransferase (TPMT) em resultado do polimorfismo genético. Especialmente em indivíduos homocigóticos, a degradação da azatioprina está diminuída, pelo que existe um maior risco de efeitos mielotóxicos.

Este efeito pode ser potenciado pela coadministração com medicamentos que inibem a enzima TPMT, por ex., olsalazina, messalazina e sulfassalazina (ver secção 4.5). Foi também notificada uma possível ligação entre a diminuição da atividade da TPMT e a leucemia secundária e mielodisplasia em doentes individuais a receber 6-mercaptopurina (o metabolito ativo da azatioprina) em associação com outros citotóxicos (ver secção 4.8).

Recomenda-se a realização de testes para deteção da deficiência de TPMT antes do tratamento, em particular em caso de terapêutica com azatioprina em doses elevadas ou de deterioração rápida do hemograma.

### Doentes com a variante NUDT15

Os doentes portadores de uma mutação hereditária do gene NUDT15 têm um risco mais elevado de toxicidade grave da azatioprina, tal como leucopenia e alopecia precoces, com doses convencionais da terapêutica com tiopurina. Estes doentes requerem, geralmente, uma redução da dose, em particular os que são portadores homocigóticos das variantes NUDT15 (ver secção 4.2). A frequência da substituição NUDT15 c.415C>T mostra uma variabilidade étnica de aproximadamente 10 % em asiáticos de leste, 4 % em hispânicos, 0,2 % em europeus e 0 % em africanos. Em qualquer caso, é necessária uma monitorização atenta dos hemogramas.

### Síndrome de Lesch-Nyhan

Dados limitados indicam que a azatioprina não é eficaz em doentes com deficiência hereditária da hipoxantina-guanina-fosforibosiltransferase (síndrome de Lesch-Nyhan). Por conseguinte, a azatioprina não deve ser utilizada nestes doentes.

### Infeção pelo vírus varicela zoster

A infeção pelo vírus varicela zoster (VZV; varicela e herpes zoster) pode tornar-se grave durante a administração de imunossuppressores (ver secção 4.8).

Antes de iniciar a administração de imunossuppressores, o médico deve verificar se o doente tem antecedentes de VZV. Os testes serológicos podem ser úteis na determinação de exposição anterior. Os doentes sem antecedentes de exposição devem evitar o contacto com indivíduos com varicela ou herpes zoster. Se o doente for exposto ao VZV, devem ser tomadas precauções especiais para evitar que desenvolva varicela ou herpes zoster, e pode considerar-se a imunização passiva com imunoglobulina contra a varicela-zoster (VZIG).

Se o doente estiver infetado com VZV, devem ser tomadas medidas adequadas, que podem incluir terapêutica antiviral, descontinuação do tratamento com azatioprina e cuidados de suporte.

### Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Foi notificada LMP, uma infeção oportunista causada pelo vírus JC, em doentes tratados com azatioprina e outros agentes imunossuppressores (ver secção 4.8). A terapêutica imunossupressora deve ser suspensa aos primeiros sinais ou sintomas indicativos de LMP, e deve ser efetuada uma avaliação adequada para estabelecer um diagnóstico.

## Mutagenicidade

Foram demonstradas anomalias cromossômicas em doentes de ambos os sexos tratados com azatioprina. É difícil avaliar o papel da azatioprina no desenvolvimento destas anomalias.

Foram demonstradas anomalias cromossômicas, que desaparecem com o tempo, nos linfócitos da descendência de doentes tratados com azatioprina. Exceto em casos extremamente raros, não foi observada evidência física manifesta de anomalia na descendência de doentes tratados com azatioprina.

Foi demonstrado que a azatioprina e a luz ultravioleta (UV) de ondas longas têm um efeito clastogênico sinérgico em doentes tratados com azatioprina para uma série de perturbações.

## Carcinogenicidade

Os doentes a receber terapêutica imunossupressora, incluindo azatioprina, apresentam um risco aumentado de desenvolverem doenças linfoproliferativas e outras doenças malignas, nomeadamente câncros da pele (melanoma e não melanoma), sarcomas (Kaposi e não Kaposi) e cancro do colo do útero *in situ* (ver secção 4.8). O aumento do risco parece estar relacionado com a intensidade e duração da imunossupressão. Foi notificado que a descontinuação da terapêutica imunossupressora pode levar a uma regressão parcial da doença linfoproliferativa.

Por este motivo, um regime de tratamento que associe múltiplos imunossupressores (incluindo as tiopurinas) deve ser utilizado com precaução, pois o mesmo pode provocar doenças linfoproliferativas, algumas das quais podem causar a morte. A associação de vários imunossupressores, administrados concomitantemente, aumenta o risco de doenças linfoproliferativas associadas ao vírus Epstein-Barr (EBV).

Foram notificados casos de linfoma hepatoesplênico de células T em doentes com DII que utilizam azatioprina concomitantemente com medicamentos anti-TNF.

Os doentes a receber múltiplos agentes imunossupressores podem estar expostos a um risco de sobreimunossupressão. Por conseguinte, esta terapêutica deve ser mantida na dose mínima eficaz.

Tal como para os doentes com um elevado risco de desenvolver cancro da pele, a exposição à luz solar e à luz UV deve ser limitada e os doentes devem utilizar vestuário de proteção e um protetor solar com um fator de proteção elevado para minimizar o risco de cancro da pele e fotossensibilidade (ver também a secção 4.8).

## Síndrome de ativação macrofágica

A síndrome de ativação macrofágica (SAM) é uma complicação conhecida e potencialmente fatal que se pode desenvolver em doentes com doenças autoimunes, em especial com doença inflamatória intestinal (DII), sendo que a utilização da azatioprina pode conduzir a um aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento desta síndrome. Em caso de ocorrência ou suspeita de SAM, a avaliação e o tratamento devem ser iniciados o mais cedo possível e o tratamento com azatioprina deve ser descontinuado. Os médicos devem estar atentos a sintomas de infeção, como EBV e citomegalovírus (CMV), pois estes podem desencadear a SAM.

### Teratogenicidade/medidas contraceptivas

Em estudos pré-clínicos, a azatioprina foi mutagénica e teratogénica (ver secção 5.3). Uma vez que existem resultados contraditórios sobre o potencial teratogénico da azatioprina em seres humanos, devem ser tomadas medidas contraceptivas por doentes em idade fértil, tanto do sexo masculino como do sexo feminino, durante a terapêutica com azatioprina durante seis meses, pelo menos, após o final da terapêutica com azatioprina. Isto aplica-se também a doentes com compromisso da fertilidade devido a uremia crónica, uma vez que a fertilidade geralmente regressa ao normal após o transplante. Foi notificado que a azatioprina interfere com a efetividade dos dispositivos contraceptivos intrauterinos (dispositivo intrauterino ou dispositivo intrauterino de cobre em T). Por conseguinte, recomenda-se a utilização de outras medidas contraceptivas ou de medidas contraceptivas adicionais (ver também a secção 4.6).

### Bloqueadores neuromusculares

É necessária precaução especial quando a azatioprina é administrada concomitantemente com bloqueadores neuromusculares, tais como o atracúrio, o rocurónio, o cisatracúrio ou o suxametónio (também conhecidos como succinilcolina) (ver secção 4.5). Os anestesiológicos devem verificar se os seus doentes estão a receber tratamento com azatioprina antes da cirurgia.

### Vacinação

A vacinação com vacinas vivas pode causar infeções em doentes imunocomprometidos. Por conseguinte, não é recomendada a administração de vacinas vivas a doentes até, pelo menos, 3 meses após terem terminado o tratamento com azatioprina (ver secção 4.5).

### Distúrbios metabólicos e nutricionais

A administração de análogos da purina (azatioprina e mercaptopurina) poderá interferir na via da niacina, possivelmente causando deficiência em ácido nicotínico/pelagra. Foram notificados alguns casos associados ao uso de azatioprina, particularmente em doentes com doença inflamatória intestinal crónica (doença de Crohn, colite ulcerosa). O diagnóstico de pelagra deve ser considerado em doentes com uma erupção cutânea pigmentada localizada (dermatite), gastroenterite (diarreia) e défice neurológico extenso, incluindo deterioração cognitiva (demência). Deve-se iniciar um tratamento adequado com suplementação de niacina/nicotinamida e ponderar uma redução da dose ou descontinuação da azatioprina.

### Ribavirina

A utilização concomitante de ribavirina e azatioprina não é recomendada. A ribavirina pode reduzir a eficácia da azatioprina e aumentar os níveis de toxicidade da azatioprina (ver secção 4.5).

### Mielossuppressores

A dose deve ser reduzida com a utilização concomitante de azatioprina e mielossuppressores.

### Excipientes

#### *Benzoato de sódio*

Este medicamento contém 1,5 mg de benzoato de sódio por 1 ml, o que é equivalente a 300 mg/200 ml.

#### *Sódio*

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

### Vacinas

A atividade imunossupressora da azatioprina pode levar a uma resposta atípica e possivelmente nociva às vacinas vivas. Por conseguinte, não é recomendada a administração de vacinas vivas a doentes até, pelo menos, 3 meses após o fim do tratamento com azatioprina (ver secção 4.4).

Os doentes imunodeprimidos não devem ser vacinados com vacinas vivas, uma vez que estão em risco de infeção pela vacina viva (ver secção 4.4).

É provável uma diminuição da resposta imunitária a vacinas inativadas ou toxoides. Isto foi observado com a vacina contra a hepatite B em doentes tratados com uma associação de azatioprina e corticosteroides. Por conseguinte, o sucesso da vacinação deve ser sempre verificado com uma determinação do título de anticorpos.

Um estudo clínico de pequena dimensão indicou que as doses terapêuticas padrão de azatioprina não afetam de forma nociva a resposta imunitária à vacina pneumocócica polivalente (conforme avaliado com base na concentração média de anticorpos anticapsulares específicos).

### Efeitos de medicamentos administrados concomitantemente na azatioprina

#### *Ribavirina*

A ribavirina inibe a enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), causando uma menor produção de nucleótidos ativos 6-tioguanina. Foi notificada mielossupressão grave após a administração concomitante de azatioprina e ribavirina; por conseguinte, a coadministração não é aconselhada (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *Citostáticos/mielossuppressores*

Deve evitar-se, sempre que possível, a administração concomitante de medicamentos citostáticos ou medicamentos que possam ter um efeito mielossupressor, tais como a penicilamina (ver secção 4.4). Existem notificações clínicas contraditórias de interações que resultam em anomalias hematológicas graves, entre a azatioprina e o trimetoprim/sulfametoxazol.

Foram notificados casos que sugerem o desenvolvimento de anomalias hematológicas, possivelmente devidas à administração concomitante de azatioprina e inibidores da ECA.

Foi sugerido que a cimetidina e a indometacina podem ter efeitos mielossuppressores, os quais poderão ser potenciados pela administração concomitante de azatioprina.

#### *Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol e outros inibidores da xantina-oxidase*

A atividade da xantina-oxidase é inibida pelo alopurinol, oxipurinol e tiopurinol, o que resulta na conversão reduzida do ácido 6-tioisoínico biologicamente ativo em ácido 6-tioúrico biologicamente inativo. Quando o alopurinol, o oxipurinol e/ou o tiopurinol são administrados concomitantemente com 6-mercaptopurina ou azatioprina, a dose de 6-mercaptopurina e azatioprina deve ser reduzida para um quarto da dose original (ver secção 4.2).

Com base em dados não clínicos, outros inibidores da xantina-oxidase, tais como o febuxostate, podem prolongar a atividade da azatioprina, resultando possivelmente numa maior supressão da medula óssea. A administração concomitante não é recomendada, uma vez que os dados são insuficientes para determinar uma redução adequada da dose de azatioprina.

#### *Derivados dos aminossalicilatos*

Existem evidências *in vitro* e *in vivo* de que os derivados dos aminossalicilatos (por ex., olsalazina, messalazina e sulfassalazina) inibem a enzima TPMT. Por conseguinte, devem ser consideradas doses mais baixas de azatioprina quando administradas concomitantemente com derivados de aminossalicilatos (ver também a secção 4.4).

### *Metotrexato*

A administração de 20 mg/m<sup>2</sup> de metotrexato por via oral aumentou a AUC da 6-mercaptopurina em aproximadamente 31 % e a administração de 2 ou 5 g/m<sup>2</sup> de metotrexato por via intravenosa aumentou a AUC da 6-mercaptopurina em 69 % e 93 %, respetivamente. Por conseguinte, quando a azatioprina é administrada concomitantemente com doses elevadas de metotrexato, a dose deve ser ajustada para manter uma contagem adequada de glóbulos brancos.

### *Infliximab*

Foi observada uma interação entre a azatioprina e o infliximab. Doentes sob tratamento com azatioprina sofreram temporariamente aumentos nos níveis do nucleótido tioguanina (um metabolito ativo de azatioprina) e uma redução na contagem média de leucócitos nas primeiras semanas após a perfusão com infliximab, tendo regressado aos níveis anteriores passados 3 meses.

### Efeitos da azatioprina em medicamentos administrados concomitantemente

#### *Anticoagulantes*

Foi descrita uma redução do efeito anticoagulante da varfarina após a utilização simultânea de azatioprina.

#### *Bloqueadores neuromusculares*

Existe evidência clínica de que a azatioprina antagoniza o efeito dos relaxantes musculares não despolarizantes. Os dados experimentais confirmam que a azatioprina reverte o bloqueio neuromuscular produzido por agentes não despolarizantes e mostram que a azatioprina potencia o bloqueio neuromuscular produzido por agentes despolarizantes (ver secção 4.4).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Ocorreram malformações em experiências com animais devido à azatioprina. Em estudos em animais, a azatioprina foi teratogénica e embriotóxica (ver secção 5.3). Existem resultados contraditórios sobre o potencial teratogénico da azatioprina em seres humanos. A azatioprina só deve ser utilizada durante a gravidez após uma análise cuidadosa da relação benefício-risco.

Tanto os doentes do sexo masculino como feminino em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos durante o tratamento com azatioprina. Os homens não devem conceber filhos durante e até 6 meses após terem terminado o tratamento. Isto aplica-se também a doentes com fertilidade reduzida devido a uremia crónica, uma vez que a fertilidade geralmente regressa ao normal após o transplante.

Relatos de casos indicam que os dispositivos intrauterinos (DIU) (dispositivo intrauterino ou dispositivo intrauterino de cobre em T) podem falhar com a terapêutica com azatioprina. Por conseguinte, deve ser recomendada a utilização de outros métodos contraceptivos ou de métodos contraceptivos adicionais.

Sabe-se que quantidades consideráveis de azatioprina e dos seus metabolitos atravessam a placenta e o saco amniótico, sendo assim transferidas da mãe para o feto.

Foram notificadas alterações no hemograma (leucopenia e/ou trombocitopenia) em vários recém-nascidos cujas mães receberam azatioprina durante a gravidez. Recomenda-se cuidado extra na monitorização hematológica da mãe durante a gravidez.

Foi detetado compromisso temporário da resposta imunitária em recém-nascidos devido à exposição intrauterina a uma associação de azatioprina com prednisona. Foram notificados atrasos de crescimento intrauterino, partos prematuros e baixo peso à nascença relativamente à azatioprina, em particular em associação com corticosteroides. Além disso, existem dados disponíveis sobre abortos espontâneos após exposição materna e paterna.

Foram demonstradas anomalias cromossômicas, que desaparecem com o tempo, nos linfócitos da descendência de doentes tratados com azatioprina. Exceto em casos extremamente raros, não foi observada evidência física evidente de anomalia na descendência de doentes tratados com azatioprina.

Foi notificada ocasionalmente colestase da gravidez associada ao tratamento com azatioprina. O diagnóstico precoce e a descontinuação da azatioprina poderão minimizar os efeitos no feto. Contudo, caso se confirme a presença de colestase da gravidez, deve-se efetuar uma avaliação criteriosa dos benefícios para a mãe e dos efeitos no feto (ver secção 4.4).

#### Amamentação

A 6-mercaptopurina, o metabolito ativo da azatioprina, foi identificado no colostro e no leite materno de mulheres a receber tratamento com azatioprina. A amamentação e a utilização concomitante de azatioprina são contraindicadas (ver secção 4.3). Se o tratamento com azatioprina for inevitável, a amamentação deve ser descontinuada.

#### Fertilidade

Não existem dados pré-clínicos ou clínicos disponíveis sobre a possível influência da azatioprina na fertilidade masculina e feminina (ver secção 4.4).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Jayempi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais importantes incluem depressão da medula óssea, expressa mais frequentemente como leucopenia e trombocitopenia; infecções virais, fúngicas e bacterianas; lesão hepática potencialmente fatal; hipersensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

#### Tabela de reações adversas

As reações adversas são listadas abaixo por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Infecções e infestações	Muito frequentes	Infecções virais, fúngicas e bacterianas (em recetores de transplante que são tratados com azatioprina em associação com outros imunossuppressores)
	Pouco frequentes	Infecções virais, fúngicas e bacterianas (noutros doentes)
	Muito raros	Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) causada pelo vírus JC após a utilização de azatioprina em associação com outros imunossuppressores (ver secção 4.4)
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	Raros	Neoplasias, incluindo doenças linfoproliferativas, cancros da pele (melanomas malignos e não melanomas), sarcomas (Kaposi e não Kaposi), cancro do útero, carcinoma do colo do útero, leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica (ver também a secção 4.4)
	Muito raros	Linfoma hepatoesplénico de células T (em doentes com DII que utilizam concomitantemente outros fármacos anti-TNF)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Leucopenia, depressão da medula óssea
	Frequentes	Trombocitopenia
	Pouco frequentes	Anemia
	Raros	Agranulocitose, pancitopenia, anemia aplástica, anemia megaloblástica e hipoplasia eritroide
	Muito raros	Anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade
	Muito raros	Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecida	Pelagra (ver secção 4.4)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito raros	Pneumonite (reversível)
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas, vómitos
	Pouco frequentes	Pancreatite
	Muito raros	Colite, diverticulite e perfuração intestinal em recetores de transplante, diarreia (grave) em doentes com doença inflamatória intestinal
Afecções hepatobiliares	Pouco frequentes	Colestase
	Raros	Lesão hepática
	Desconhecida	Hipertensão portal não cirrótica, doença vascular porto-sinusoidal
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Raros	Alopécia
	Desconhecida	Dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), reação de fotossensibilidade
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	Alterações no teste da função hepática

## Descrição das reações adversas selecionadas

### *Infecções e infestações*

Os doentes a receber azatioprina em monoterapia ou em associação com outros imunossuppressores, particularmente corticosteroides, mostraram suscetibilidade aumentada a infecções virais, fúngicas e bacterianas, incluindo infecções graves ou atípicas com varicela, herpes zoster e outros agentes patogénicos infecciosos (ver secção 4.4).

### *Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)*

O risco de desenvolvimento de linfoma não Hodgkin e outras doenças malignas, nomeadamente cancro da pele (melanoma e não melanoma), sarcomas (Kaposi e não Kaposi) e cancro do colo do útero *in situ* é maior em doentes que recebem imunossuppressores, particularmente em doentes transplantados submetidos a tratamento agressivo, e essa terapêutica deve manter-se nos níveis mais baixos eficazes (ver secção 4.4). O risco aumentado de desenvolvimento de linfomas não-Hodgkin em doentes imunodeprimidos com artrite reumatoide, em comparação com a população em geral, parece estar relacionado, pelo menos em parte, com a própria doença.

Foram notificados casos raros de leucemia mieloide aguda e mielodisplasia (alguns associados a anomalias cromossómicas).

### *Doenças do sangue e do sistema linfático*

A reação adversa mais frequente da azatioprina é uma depressão da função da medula óssea, relacionada com a dose e geralmente reversível, mais frequentemente expressa na forma de leucopenia, mas por vezes também como trombocitopenia e anemia, e raramente como agranulocitose, pancitopenia e anemia aplástica.

Estes efeitos ocorrem particularmente em doentes com predisposição para mielossupressão, tais como doentes com deficiência de TPMT e compromisso renal ou hepático, e em doentes em que não é possível reduzir a dose de azatioprina quando recebem terapêutica concomitante com alopurinol.

Ocorreram macrocitose reversível relacionada com a dose e aumento do teor de hemoglobina dos glóbulos vermelhos em associação com a terapêutica com azatioprina. Foram também observadas alterações megaloblásticas da medula óssea; no entanto, a ocorrência de anemia megaloblástica grave e a hipoplasia eritroide é rara.

### *Doenças do sistema imunitário*

Foram ocasionalmente descritas, após a administração de azatioprina, várias síndromes clínicas diferentes, que aparentam ser manifestações idiossincráticas de hipersensibilidade. As características clínicas incluem mal-estar geral, tonturas, náuseas, vômitos, diarreia, febre, arrepios, exantema, eritema nodoso, vasculite, mialgia, artralgia, hipotensão, disfunção renal, disfunção hepática e colestase. Em muitos casos, a reintrodução do tratamento confirmou uma associação com azatioprina.

As reações de hipersensibilidade e outras patologias graves subjacentes podem ter contribuído para os casos muito raros de morte notificados.

A suspensão imediata do tratamento com azatioprina e a instituição de medidas de suporte circulatório, quando apropriado, levaram à recuperação na maioria dos casos. Após uma reação de hipersensibilidade à azatioprina, a necessidade de administração continuada de azatioprina deve ser cuidadosamente considerada numa base individual.

### *Doenças gastrointestinais*

As doenças gastrointestinais ocorrem principalmente sob a forma de náuseas após a administração oral de azatioprina.

Um pequeno número de doentes apresenta náuseas quando se administra azatioprina pela primeira vez. Para reduzir as náuseas, a dose deve ser tomada após uma refeição.

Foi notificada pancreatite em doentes a receber tratamento com azatioprina, particularmente em doentes transplantados renais e em doentes diagnosticados com doença inflamatória intestinal. É difícil atribuir a pancreatite à administração de um medicamento específico, embora a reintrodução do tratamento tenha confirmado uma associação com azatioprina em alguns casos.

Foram notificadas complicações graves, incluindo colite, diverticulite e perfuração intestinal, em doentes transplantados a receber terapêutica imunossupressora. No entanto, a relação causal não está claramente estabelecida e podem estar implicadas doses elevadas de corticosteroides.

Foi notificada diarreia grave, recorrente com a reexposição em doentes com doença inflamatória intestinal tratados com azatioprina. Se houver qualquer exacerbação dos sintomas nestes doentes, deve ser tida em consideração uma possível relação causal com o tratamento com azatioprina.

#### *Afecções hepatobiliares*

Foram ocasionalmente notificadas colestase dependente da dose e deterioração da função hepática associadas à terapêutica com azatioprina, e que são geralmente reversíveis com a interrupção da terapêutica. Estas reações podem estar associadas a características de uma reação de hipersensibilidade.

Foram descritas lesões hepáticas raras, mas potencialmente fatais, associadas à administração crónica de azatioprina. Os achados histológicos incluem dilatação sinusoidal, peliose hepática, doença veno-oclusiva e hiperplasia regenerativa nodular. Em alguns casos, a suspensão da azatioprina resultou numa melhoria temporária ou permanente da histologia hepática e dos sintomas.

#### *Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos*

Foi descrita alopecia tanto em monoterapia como em terapêutica de associação com azatioprina. Em muitos casos, a doença resolveu-se espontaneamente, apesar da continuação da terapêutica. A relação entre a alopecia e o tratamento com azatioprina ainda não é clara.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

### Sintomas

O efeito mais frequente da sobredosagem com azatioprina é a mielossupressão com perturbações do hemograma, que podem ser máximas após 9 a 14 dias. Os principais sintomas da mielossupressão são ulceração da boca e da garganta, nódos negros, febre de etiologia desconhecida e infeção inexplicável.

Além disso, podem ocorrer hemorragias espontâneas e fadiga extrema. A manifestação destes sintomas é mais provável após sobredosagem ligeira prolongada do que após uma única sobredosagem aguda.

Foi notificado um caso de um doente que ingeriu uma dose única de 7,5 g de azatioprina. Os sintomas agudos incluíram náuseas, vômitos e diarreia, seguidos de leucopenia moderada e compromisso ligeiro da função hepática. A recuperação decorreu sem sequelas.

### Tratamento

Uma vez que não existe um antídoto específico, o hemograma deve ser cuidadosamente monitorizado, deve iniciar-se um tratamento sintomático adequado, quando necessário, e devem administrar-se as transfusões sanguíneas adequadas.

Em caso de sobredosagem, as medidas ativas (tais como a utilização de carvão ativado) só serão provavelmente eficazes se forem efetuadas no período de 60 minutos após a ingestão.

A azatioprina é parcialmente dialisável. No entanto, desconhece-se o benefício da diálise em doentes que tenham tomado uma sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, Outros imunossuppressores,  
Código ATC: L04AX01

#### Mecanismo de ação

A azatioprina é um profármaco inativo da 6-mercaptopurina (6-MP), que atua como antagonista da purina, mas requer absorção celular e anabolismo intracelular em nucleotídeos de tioguanina (TGN) para a imunossupressão. Os TGN e outros metabolitos (por ex., 6-metil-mercaptopurina ribonucleótido) inibem a síntese *de novo* da purina e as interconversões dos nucleótidos purínicos. Os TGN também são incorporados nos ácidos nucleicos, o que contribui para os efeitos imunossuppressores do medicamento.

Os outros potenciais mecanismos da azatioprina incluem:

- A inibição de muitas vias na biossíntese do ácido nucleico, evitando assim a proliferação e a atividade das células envolvidas na resposta imunitária (linfócitos B e T).

Devido a estes mecanismos, o efeito terapêutico da azatioprina poderá ser evidente só após várias semanas, ou meses, de tratamento (ver secção 4.2).

Contrariamente à 6-MP, a atividade do metabolito 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol da azatioprina não foi claramente determinada. No entanto, em comparação com a 6-MP, parece modificar a atividade da azatioprina em vários sistemas.

Num estudo controlado em doentes com miastenia gravis, a azatioprina (2,5 mg/kg de peso corporal/dia) em associação com prednisolona demonstrou ser significativamente melhor em comparação com a prednisolona e o placebo em termos de insucesso do tratamento. Além disso, observou-se um efeito poupador de glucocorticosteroides após 15 meses. Após 36 meses, 63 % no grupo da azatioprina não necessitaram de glucocorticosteroides adicionais, em comparação com apenas 20 % no grupo do placebo.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

A azatioprina é absorvida de forma incompleta e variável. A biodisponibilidade absoluta média da 6-MP após a administração de 50 mg de azatioprina é de 47 % (intervalo: 27-80 %). A extensão da absorção da azatioprina é semelhante em todo o trato gastrointestinal, incluindo o estômago, o jejuno e o ceco. No entanto, a extensão da absorção da 6-MP após a aplicação de azatioprina varia dependendo do local onde ocorre a absorção, com o nível mais elevado no jejuno, seguido pelo estômago e pelo ceco.

Num estudo de biodisponibilidade comparativo realizado em voluntários adultos saudáveis (n=29), foi demonstrado que 50 mg de suspensão oral de azatioprina são bioequivalentes ao comprimido de referência de 50 mg para a AUC, mas não para a  $C_{\text{máx}}$ . A  $C_{\text{máx}}$  média (IC 90 %) com a suspensão oral foi 12 % (93 % – 135 %) superior à do comprimido, embora o intervalo de observações da  $C_{\text{máx}}$  tenha sido mais ou menos o mesmo para a suspensão oral e para o comprimido; 5,7 – 40,0 e 4,4 – 39,5 ng/ml, respetivamente.

Embora não tenham sido estudadas interações com alimentos, foram realizados estudos farmacocinéticos com a 6-mercaptopurina que são relevantes para a azatioprina. A biodisponibilidade relativa média da 6-mercaptopurina foi aproximadamente 26 % inferior após a administração com alimentos e leite em comparação com após o jejum.

A 6-mercaptopurina não é estável no leite devido à presença de xantina-oxidase (30 % de degradação em 30 minutos) (ver «Biotransformação»). A azatioprina deve ser tomada, pelo menos, 1 hora antes ou 2 horas depois de uma refeição ou ingestão de leite (ver secção 4.2).

Não existe correlação entre as concentrações plasmáticas de azatioprina e 6-mercaptopurina e a eficácia terapêutica ou a toxicidade da azatioprina.

### Distribuição

A azatioprina é distribuída rapidamente no organismo. Desconhece-se o volume de distribuição ( $V_{\text{dss}}$ ) da azatioprina no estado estacionário. O  $V_{\text{dss}}$  aparente médio ( $\pm$  DP) da 6-MP é de 0,9 ( $\pm$  0,8) l/kg, embora este valor seja provavelmente demasiado baixo, uma vez que a 6-MP é metabolizada em todo o organismo e não apenas no fígado.

Aproximadamente 30 % da azatioprina liga-se às proteínas plasmáticas.

A azatioprina e os seus metabolitos atravessam o sistema nervoso central. A concentração de 6-MP no líquido cefalorraquidiano é baixa ou negligenciável após administração intravenosa ou oral.

### Biotransformação

A azatioprina é rapidamente metabolizada *in vivo* pela glutatona S-transferase nos metabolitos 6-MP e 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol. A 6-MP atravessa rapidamente as membranas celulares e é extensamente metabolizada em inúmeros processos metabólicos em várias etapas em metabolitos ativos e inativos sem que qualquer enzima seja predominantemente ativa. Devido ao metabolismo complexo, todos os casos de não eficácia e/ou mielossupressão não podem ser explicados pela inibição de uma única enzima. As enzimas principalmente responsáveis pelo metabolismo da 6-MP e dos seus metabolitos são a enzima polimórfica tiopurina metiltransferase (TPMT) (ver secções 4.4 e 4.5), a xantina-oxidase (ver secções 4.5 e 5.2), a inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) (ver secção 4.5) e a hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT). As outras enzimas envolvidas na formação de metabolitos ativos e inativos são a guanosina monofosfato sintetase (GMPS, que forma TGN) e a inosina trifosfato pirofosfatase (ITPase).

A azatioprina também é metabolizada pela aldeído-oxidase em 8-hidroxi-azatioprina provavelmente ativa. Além disso, são também formados vários metabolitos inativos em outros processos metabólicos.

Existem indicações de que os polimorfismos nos genes que codificam os vários sistemas enzimáticos envolvidos no metabolismo da azatioprina podem prever reações adversas na terapêutica com azatioprina.

#### *Tiopurina metil transferase (TPMT)*

A atividade da TPMT está inversamente relacionada com a concentração de nucleótidos da tioguanina derivados da 6-mercaptopurina nos glóbulos vermelhos, com concentrações mais elevadas dos nucleótidos da tioguanina a resultar em maiores reduções nas contagens de glóbulos brancos e neutrófilos. Indivíduos com deficiência de TPMT desenvolvem concentrações muito elevadas de TGN citotóxicos.

Os testes genotípicos podem determinar o padrão alélico do doente. Atualmente, 3 alelos – TPMT\*2, TPMT\*3A e TPMT\*3C – são responsáveis por 95 % dos indivíduos com níveis reduzidos de atividade da TPMT.

Aproximadamente 0,3 % (1:300) dos doentes têm dois alelos não funcionais (com deficiência homocigótica) do gene TPMT e apresentam pouca ou nenhuma atividade enzimática detetável. Aproximadamente 10 % dos doentes têm um alelo não funcional de TPMT (heterocigoto) que conduz a atividade baixa ou intermédia da TPMT, enquanto 90 % dos indivíduos têm atividade normal da TPMT com dois alelos funcionais. Para um grupo de cerca de 2 %, pode também conduzir a uma atividade muito elevada da TPMT. Os testes fenotípicos determinam o nível da atividade dos nucleótidos tiopurínicos ou da TPMT nos glóbulos vermelhos e podem fornecer outras informações (ver secção 4.4).

### Eliminação

A semivida plasmática é de 3 a 5 horas. Após a administração oral de 100 mg de <sup>35</sup>S-azatioprina, 50 % da radioatividade é excretada na urina no período de 24 horas e 12% nas fezes no período de 48 horas. O principal componente na urina foi o metabolito oxidado inativo tioureia. Menos de 2 % foi excretado na urina, sob a forma de azatioprina ou 6-MP. Em indivíduos saudáveis, a azatioprina é rapidamente eliminada com uma depuração total superior a 3 l/min. Não existem dados disponíveis sobre a eliminação renal ou a semivida da azatioprina. A depuração renal da 6-MP e a semivida da 6-MP são de 191 ml/min/m<sup>2</sup> e 0,9 horas, respetivamente.

Foi detetada 6-mercaptopurina no colostro e no leite materno de mulheres que foram tratadas com azatioprina (a 6-mercaptopurina é excretada no leite materno em concentrações de 3,4 ng/ml a 18 ng/ml).

### Populações especiais

#### *Doentes idosos*

Não foram realizados estudos específicos em idosos (ver secção 4.2).

#### *Crianças com excesso de peso*

Num ensaio clínico nos Estados Unidos, 18 crianças com idades compreendidas entre os 3 e os 14 anos foram divididas uniformemente em dois grupos; o fator crucial foi se a razão peso/altura era maior ou menor do que o percentil 75. Cada criança estava a ser submetida a um tratamento de manutenção com 6-MP, sendo a superfície corporal a base para o cálculo da dose. A AUC média (0-∞) de 6-MP no grupo superior ao percentil 75 foi 2,4 vezes menor do que no grupo inferior ao percentil 75.

Por conseguinte, em determinadas circunstâncias, as crianças com excesso de peso necessitam de doses de azatioprina no intervalo superior do espectro posológico e de uma monitorização atenta da sua resposta ao tratamento (ver secção 4.2).

#### *Compromisso renal*

Os estudos com a azatioprina não revelaram qualquer diferença na farmacocinética da 6-MP em doentes urémicos, em comparação com doentes com transplante renal. Uma vez que pouco se sabe sobre os metabolitos ativos da azatioprina na disfunção renal, deve ser considerada uma redução da dose em doentes com função renal diminuída (ver secção 4.2).

A azatioprina e/ou os seus metabolitos são removidos por hemodiálise, sendo aproximadamente 45 % dos metabolitos radioativos removidos durante uma sessão de diálise de 8 horas.

### *Compromisso hepático*

Em caso de compromisso hepático, o metabolismo da azatioprina é alterado. A conversão nos metabolitos ativos é limitada. No entanto, a eliminação dos metabolitos é reduzida (ver secções 4.2 e 4.4).

Foi realizado um estudo da azatioprina num grupo de doentes transplantados renais. Foram divididos em três grupos: doentes sem doença hepática, doentes com disfunção hepática (mas sem cirrose) e doentes com disfunção hepática e cirrose. O estudo demonstrou que o nível de 6-mercaptopurina foi 1,6 vezes superior em doentes com disfunção hepática (mas sem cirrose) e 6 vezes superior em doentes com disfunção hepática e cirrose, em comparação com doentes sem doença hepática. Por conseguinte, deve ser considerada uma redução da dose no caso de doentes com função hepática diminuída (ver secção 4.2).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Toxicidade reprodutiva

Em estudos de embriotoxicidade, a azatioprina demonstrou teratogenicidade ou letalidade embrionária em várias espécies animais. Em coelhos, uma dose de 5-15 mg/kg de peso corporal/dia produziu anomalias esqueléticas. Em ratinhos e ratos, as doses de 1-2 mg/kg de peso corporal/dia foram letais para os embriões.

#### Mutagenicidade

A azatioprina foi mutagénica em vários ensaios de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*.

#### Carcinogenicidade

Em estudos de carcinogenicidade a longo prazo da azatioprina em ratinhos e ratos a receber doses até 2 vezes a dose terapêutica humana e em doses mais baixas administradas em ratinhos imunocomprometidos, observou-se um aumento da incidência de linfossarcomas (ratinhos) e tumores e carcinomas de células escamosas (ratos).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Benzoato de sódio (E211)  
Sucralose (E955)  
Aroma de banana  
Ácido cítrico mono-hidratado  
Celulose microcristalina e carmelose sódica  
Goma xantana  
Água purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos  
Após a primeira abertura: 12 semanas

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25 °C.

Manter o frasco bem fechado (ver secção 6.6).

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de vidro âmbar tipo III com tampa inviolável resistente a crianças (PEAD com revestimento de polietileno expandido) contendo 200 ml de suspensão oral.

Cada embalagem contém um frasco, um adaptador de frasco de PEBD, uma seringa doseadora oral de 3 ml (graduações de dose de 0,1 ml) e uma seringa doseadora oral de 10 ml (graduações de dose de 0,25 ml).

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Qualquer pessoa que manuseie Jayempi deve lavar as mãos antes e depois de administrar uma dose. Para diminuir o risco de exposição, os pais e os prestadores de cuidados devem utilizar luvas descartáveis sempre que manusearem Jayempi.

Deve evitar-se o contacto com a pele ou as membranas mucosas. Se Jayempi entrar em contacto com a pele ou as mucosas, lavar imediata e exaustivamente com água e sabão. Os derrames devem ser limpos de imediato.

As mulheres grávidas, que planeiem engravidar ou que estejam a amamentar não devem manusear Jayempi.

Os pais/prestadores de cuidados e os doentes devem ser aconselhados a manter Jayempi fora da vista e do alcance das crianças, de preferência, num armário trancado. A ingestão acidental pode ser letal para as crianças.

Manter o frasco bem fechado para proteger a integridade do medicamento e minimizar o risco de derrame acidental.

O frasco deve ser agitado para garantir que a suspensão oral está bem misturada.

#### **Eliminação**

Jayempi é citotóxico. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Alemanha

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1557/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21 de Junho de 2021

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Alemanha

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jayempi 10 mg/ml suspensão oral  
azatioprina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um ml de suspensão contém 10 mg de azatioprina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: benzoato de sódio (E211). Para mais informações, consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão oral

Um frasco

Um adaptador de frasco

Uma seringa doseadora de 3 ml

Uma seringa doseadora de 10 ml

200 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Tomar conforme indicado pelo seu médico utilizando as seringas doseadoras disponibilizadas.

Agitar o frasco antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico: manusear com cuidado.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Eliminar 12 semanas após a primeira abertura.

Data de abertura: \_\_\_\_\_

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25 °C.

Manter o frasco bem fechado.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1557/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Jayempi

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jayempi 10 mg/ml suspensão oral  
azatioprina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um ml de suspensão contém 10 mg de azatioprina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: benzoato de sódio (E211). Para mais informações, consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão oral  
200 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Tomar conforme indicado pelo seu médico utilizando as seringas doseadoras disponibilizadas.  
Agitar o frasco antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico: manusear com cuidado.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.  
Eliminar 12 semanas após a primeira abertura.  
Data de abertura: \_\_\_\_\_

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25 °C.  
Manter o frasco bem fechado.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1557/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Jayempi 10 mg/ml suspensão oral azatioprina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Jayempi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Jayempi
3. Como tomar Jayempi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Jayempi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Jayempi e para que é utilizado**

Jayempi 10 mg/ml suspensão oral contém a substância ativa azatioprina. Pertence a um grupo de medicamentos denominado «imunossuppressores».

Estes medicamentos reduzem a atividade do seu sistema imunitário (as defesas do organismo).

Jayempi é utilizado para:

- Evitar que o seu corpo rejeite um transplante de órgãos. Jayempi é geralmente utilizado em associação com outros imunossuppressores para este fim.
- Tratar algumas doenças crónicas em que o sistema imunitário está a reagir contra o seu corpo. Jayempi é geralmente utilizado em associação com esteroides ou outros medicamentos anti-inflamatórios. Estas doenças incluem:
  - Artrite reumatoide grave ou poliartrite crónica (inflamação crónica prolongada de múltiplas articulações) que não pode ser controlada com outros medicamentos;
  - Doenças inflamatórias intestinais crónicas (doenças do intestino, tais como a doença de Crohn e a colite ulcerosa);
  - Hepatite crónica (hepatite autoimune), uma doença do fígado;
  - Lúpus eritematoso sistémico (uma doença em que o sistema imunitário ataca diferentes órgãos);
  - Dermatomiosite (agravamento da inflamação muscular acompanhada de erupção cutânea);
  - Poliarterite nodosa (inflamação dos vasos sanguíneos);
  - Pênfigo vulgar e pênfigo bolhoso (doenças de formação de bolhas na pele);
  - Doença de Behçet (inflamação recorrente, especialmente dos olhos e das membranas mucosas orais e genitais);
  - Anemia hemolítica autoimune refratária (uma doença do sangue na qual os glóbulos vermelhos são destruídos);
  - Púrpura trombocitopénica idiopática refratária crónica (hemorragia sob a pele devido a danos nas plaquetas e redução do seu número).
- Tratar a esclerose múltipla recidivante.
- Tratar a miastenia gravis generalizada (uma doença que afeta os nervos e provoca fraqueza muscular). Em alguns casos, Jayempi é administrado com um esteroide no início do tratamento.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Jayempi

### Não tome Jayempi

- se tem **alergia** à azatioprina, outro medicamento denominado mercaptopurina, ou qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se estiver a amamentar;
- se foi vacinado recentemente com uma vacina viva, tal como da tuberculose (BCG), varicela, SPR ou febre amarela.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Jayempi:

- se tem uma infeção grave;
- se tem uma doença grave do fígado;
- se tem uma doença da medula óssea ou do pâncreas;
- se sofre de uma doença conhecida como síndrome de Lesch-Nyhan (deficiência hereditária da enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase);
- se tem uma doença em que o seu organismo produz muito pouco de uma enzima denominada tiopurina metiltransferase (TPMT) ou NUDT15 (nudix hidrolase 15);
- se está a tomar medicamentos como a messalazina, a olsalazina ou a sulfassalazina (para o tratamento da doença inflamatória intestinal);
- se toma medicamentos que afetam a função da medula óssea (para a produção de células sanguíneas), tais como a penicilamina e medicamentos citotóxicos.

**Se detetar nódoas negras ou hemorragias inexplicáveis durante o tratamento ou se tiver sinais de infeção, contacte imediatamente o seu médico.**

### Infeções

O tratamento com Jayempi aumenta o risco de infeções e as infeções podem tornar-se mais graves (ver também a secção 4).

Uma vez que a varicela (causada pelo vírus varicela zoster VZV) pode ser grave quando estiver a tomar Jayempi, deve evitar qualquer contacto com pessoas que tenham varicela (varicela) ou zona (herpes zoster).

Informe o seu médico se entrar em contacto com alguém que tenha varicela ou zona.

O seu médico decidirá se necessita de tratamento antiviral e se deve interromper o tratamento com Jayempi.

### Análises sanguíneas

Necessitará de fazer análises ao sangue para verificar a sua contagem de células sanguíneas, pelo menos, uma vez por semana durante as primeiras 8 semanas de tratamento. Poderá necessitar de fazer análises ao sangue com maior frequência se:

- estiver a tomar doses elevadas de Jayempi;
- for idoso;
- tiver uma doença do fígado ou dos rins.

Após 8 semanas, o seu hemograma deve ser verificado uma vez por mês ou, pelo menos, a cada em 3 meses.

### Variantes dos genes TPMT e NUDT15

Se herdou variantes dos genes TPMT e/ou NUDT15 (genes que estão envolvidos na decomposição da azatioprina no organismo), tem um risco mais elevado de infeções e queda de cabelo e o seu médico pode, neste caso, receitar-lhe uma dose mais baixa.

O seu médico pode também pedir-lhe para fazer um teste para verificar se o seu organismo será capaz de decompor este medicamento. O seu médico poderá alterar a sua dose após estes testes.

### **Pelagra**

Fale com o seu médico imediatamente se sofrer de diarreia, erupção cutânea pigmentada localizada (dermatite) ou deterioração das suas capacidades de memória, raciocínio e outras do pensamento (demência), pois estes sintomas poderão indicar uma deficiência em vitamina B3 (deficiência em ácido nicotínico/pelagra).

### **Danos no fígado**

O tratamento com Jayempi pode afetar o fígado e o seu médico irá monitorizar regularmente a sua função hepática. Informe o seu médico se apresentar sintomas de danos no fígado (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).

### **Tomar Jayempi pode aumentar o seu risco de:**

- desenvolver uma doença grave denominada síndrome de ativação macrofágica (ativação excessiva dos glóbulos brancos associada a inflamação), que ocorre geralmente em pessoas que sofrem de determinados tipos de artrite;
- desenvolver tumores, especialmente se estiver a receber terapêutica imunossupressora em doses elevadas ou durante muito tempo;
- desenvolver cancro, tais como o cancro da pele causado pela exposição ao sol. Assim, deve evitar uma exposição desnecessária à luz solar e à luz UV, utilizar roupa que o proteja e protetor solar (fator de proteção solar (FPS) mínimo de 30);
- doenças linfoproliferativas (quando o organismo produz glóbulos brancos denominados linfócitos de forma descontrolada);  
com tratamentos que incluem vários imunossupressores (incluindo as tiopurinas, como a azatioprina), a doença pode levar à morte;
- infeções virais do sistema linfático (doenças linfoproliferativas relacionadas com o vírus Epstein-Barr), especialmente se forem administrados vários imunossupressores ao mesmo tempo.

### **Outros medicamentos e Jayempi**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto deve-se ao facto de Jayempi poder afetar a forma como alguns medicamentos funcionam. Além disso, outros medicamentos podem afetar a forma como Jayempi funciona:

- **Ribavirina**, utilizada para tratar infeções virais
- **Alopurinol, oxipurinol ou tiopurinol** ou outros inibidores da xantina-oxidase, tais como o **febuxostate** (utilizado principalmente no tratamento da gota)
- **Messalazina, olsalazina e sulfassalazina** (tratamentos para a doença inflamatória intestinal crónica, como a doença de Crohn)
- **Anticoagulantes**, tais como a **varfarina**
- **Inibidores da ECA** (tais como o enalapril, o lisinopril, o perindopril e o ramipril, tratamentos para a pressão arterial elevada ou insuficiência cardíaca)
- **Trimetoprim com sulfametoxazol** (antibiótico)
- **Cimetidina** (tratamento para úlceras do trato digestivo)
- **Indometacina** (tratamento da artrite reumatoide)
- **Penicilamina** (utilizada principalmente no tratamento da artrite reumatoide)
- **Medicamentos citotóxicos** (para tratar tumores, tais como o **metotrexato**)
- **A vacinação com vacinas vivas** durante o tratamento com Jayempi pode ser prejudicial e deve ser evitada.
- **Atracúrio** ou **cloreto de suxametónio** utilizados como relaxantes musculares em cirurgias.

- **Infliximab** (utilizado no tratamento de doenças inflamatórias, tais como a artrite reumatoide, a colite ulcerosa, a doença de Crohn e a psoríase)

**Antes de uma operação, informe o seu médico de que está a tomar azatioprina porque os relaxantes musculares utilizados durante a anestesia podem interagir com a azatioprina.**

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

As mulheres que tomam Jayempi ou as parceiras sexuais de homens que tomam Jayempi não devem engravidar durante o tratamento e por 6 meses após o tratamento. Tanto os homens como as mulheres que tomam Jayempi devem utilizar um método contraceutivo eficaz durante o tratamento e por 6 meses após o tratamento. Os dispositivos intrauterinos não são adequados para a contraceção em mulheres a tomar Jayempi (ou em mulheres cujos parceiros masculinos estejam a tomar Jayempi).

Se planeia engravidar, consulte o seu médico.

Se está grávida, só deve tomar Jayempi se o seu médico o indicar. **Caso esteja grávida ou pensa estar grávida, deve informar imediatamente o seu médico.**

Fale com o seu médico imediatamente se sentir uma comichão intensa sem ter erupção cutânea durante a sua gravidez. Também poderá sentir náuseas e perda de apetite juntamente com a comichão, o que indicará que tem uma doença chamada colestase da gravidez (uma doença que afeta o fígado durante a gravidez).

Podem ocorrer alterações nas contagens sanguíneas em recém-nascidos de mães que receberam azatioprina durante a gravidez. Recomenda-se a realização de análises regulares das contagens sanguíneas durante a gravidez.

**Não amamentar** durante a terapêutica com Jayempi. Tal deve-se ao facto de pequenas quantidades poderem passar para o leite materno.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não conduza ou utilize máquinas caso se sinta afetado ou com tonturas enquanto estiver a tomar este medicamento.

### **Jayempi contém benzoato de sódio (E211)**

Este medicamento contém 1,5 mg de benzoato de sódio (E211) por ml. O benzoato de sódio pode aumentar a icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos) em recém-nascidos (até 4 semanas de idade).

### **Jayempi contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

## **3. Como tomar Jayempi**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Dose**

A dose de Jayempi depende do seu peso, da doença a tratar, do seu controlo e da sua saúde geral. O seu médico irá determinar a dose adequada para si e poderá ajustá-la durante o tratamento. O seu médico informá-lo-á da duração do seu tratamento.

Para prevenir a rejeição de órgãos após o transplante, a dose inicial habitual é de 5 mg por kg do seu peso por dia e, após algumas semanas ou meses, a dose é reduzida para entre 1 e 4 mg por kg do seu peso por dia.

A dose para outras doenças situa-se geralmente entre 1 e 3 mg por kg do seu peso por dia.

#### Doença renal/do fígado

A sua dose pode ser reduzida se tiver uma doença dos rins ou do fígado.

#### Utilização em crianças

A dose para crianças e adolescentes é igual à dose para adultos.

A segurança e eficácia da azatioprina em crianças não foram ainda estabelecidas para o tratamento da inflamação articular crónica (artrite idiopática juvenil) e da esclerose múltipla. Por conseguinte, não se recomenda a utilização de Jayempi para estas doenças em crianças.

#### Utilização em doentes idosos

Pode ser necessária uma dose reduzida.

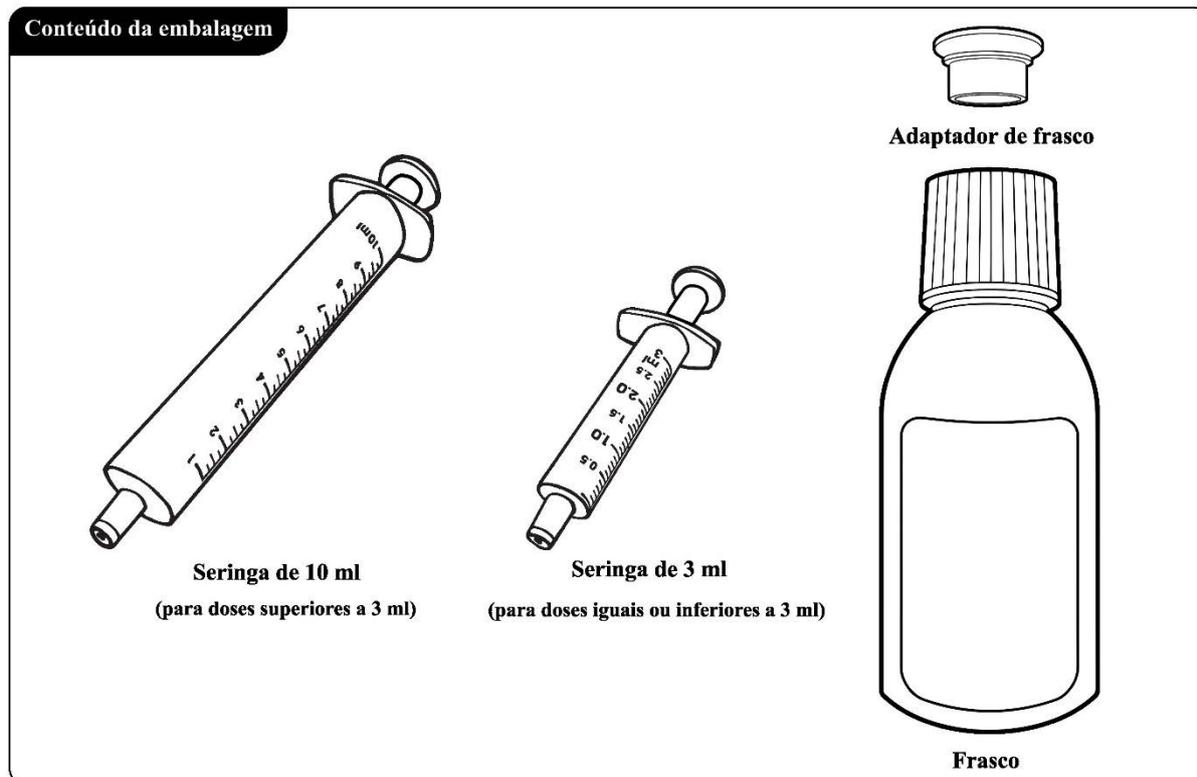
### **Jayempi com alimentos e bebidas**

Jayempi deve ser tomado, pelo menos, 1 hora antes ou 2 horas depois de uma refeição ou ingestão de leite. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Deve beber um pouco de água após cada dose de Jayempi. Isto ajuda a assegurar que a dose total do medicamento entra no seu sistema digestivo.

### **Manuseamento**

A sua embalagem contém um frasco de 200 ml de medicamento, uma tampa, um adaptador de frasco e duas seringas doseadoras (uma seringa de 3 ml e uma seringa de 10 ml). Utilize sempre as seringas fornecidas para tomar o seu medicamento.



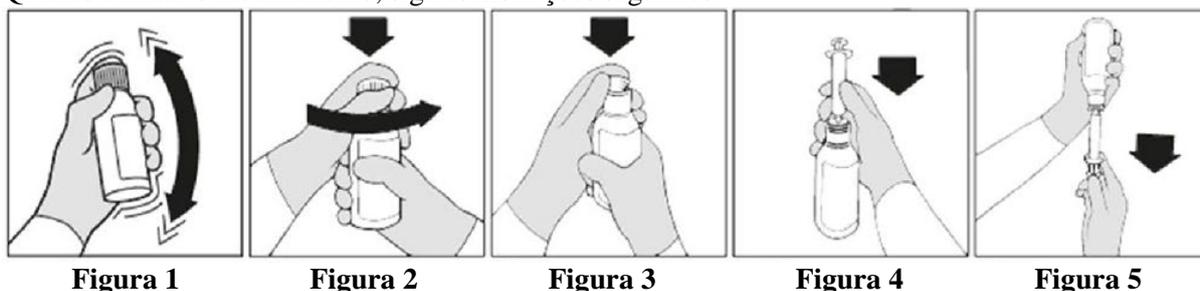
- A seringa para uso oral de 3 ml **mais pequena** é marcada de 0,5 ml a 3 ml com graduações menores de 0,1 ml. É utilizada para medir doses até 30 mg, com aumentos de 1 mg (0,1 ml). Por exemplo:
  - se a dose receitada for de 14 mg, utilize a seringa de 3 ml e extraia um volume de 1,4 ml.
  - se a dose receitada for de 26 mg, utilize a seringa de 3 ml e extraia um volume de 2,6 ml.
- A seringa para uso oral de 10 ml **maior** é marcada de 1 ml a 10 ml com graduações menores de 0,25 ml. É utilizada para medir doses superiores a 30 mg, em aumentos de 2,5 mg (0,25 ml). Por exemplo:
  - se a dose receitada for de 32 mg, utilize a seringa de 10 ml e extraia um volume de 3,25 ml.
  - se a dose receitada for de 54 mg, utilize a seringa de 10 ml e extraia um volume de 5,5 ml.
  - se a dose receitada for de 140 mg, utilize a seringa de 10 ml duas vezes para extrair uma dose de 10,0 ml seguida de 4,0 ml (14 ml no total).

É importante que utilize a seringa doseadora correta para o seu medicamento. O seu médico ou farmacêutico indicar-lhe-á qual a seringa a utilizar, dependendo da dose que lhe foi receitada

Se estiver a tomar ou a administrar o medicamento a uma criança ou a outra pessoa, lave as mãos antes e depois. Limpe imediatamente quaisquer derrames. Para diminuir o risco de entrar em contacto com o medicamento, utilize luvas descartáveis sempre que manusear Jayempi.

Se Jayempi entrar em contacto com a pele, os olhos ou as mucosas, lave a área imediata e meticolosamente com água e sabão.

Quando utilizar o medicamento, siga as instruções seguintes:



1. Coloque luvas descartáveis antes de manusear Jayempi.
2. Agite o frasco para misturar bem o medicamento (**figura 1**).
3. Retire a tampa do frasco (**figura 2**) e aplique firmemente o adaptador no topo do frasco e deixe-o colocado para futuras doses (**figura 3**).
4. Introduza a extremidade da seringa doseadora no orifício do adaptador (**figura 4**). O seu médico ou farmacêutico indicar-lhe-á qual a seringa correta a utilizar.
5. Vire o frasco ao contrário (**figura 5**).
6. Puxe o êmbolo da seringa para trás para que o medicamento seja retirado do frasco para a seringa. Puxe o êmbolo para trás até ao ponto na escala que corresponde à dose receitada (figura 5). Se tiver dúvidas quanto à quantidade de medicamento a retirar para a seringa, aconselhe-se sempre com o seu médico ou enfermeiro.
7. Vire o frasco para ficar direito e, com cuidado, retire a seringa do adaptador, segurando-a pelo corpo e não pelo êmbolo.
8. Coloque suavemente a ponta da seringa no interior da boca, na parte de dentro da bochecha.
9. Lenta e cuidadosamente, empurre o êmbolo para baixo para introduzir suavemente o medicamento na parte de dentro da bochecha e engula-o. NÃO empurre o êmbolo à força para baixo, nem esguiche o medicamento para a parte de trás da boca ou da garganta, pois poderá engasgar-se.
10. Retire a seringa da boca.
11. Engula a dose de suspensão oral e beba um pouco de água, certificando-se de que não ficam resíduos do medicamento na boca.
12. Coloque de novo a tampa no frasco, deixando ficar o adaptador colocado. Certifique-se de que a tampa está bem fechada.

13. Lave a seringa com água fria ou morna da torneira e enxague bem. Segure na seringa debaixo de água e mova o êmbolo para cima e para baixo várias vezes, para garantir que o interior da seringa fica limpo. Deixe a seringa secar na totalidade, antes de a utilizar de novo para tomar a dose seguinte. Conserve a seringa num local limpo, juntamente com o medicamento.

Repita os passos acima para cada dose, de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico.

### **Se tomar mais Jayempi do que deveria**

Se tomar mais Jayempi do que deveria, fale com o seu médico ou dirija-se imediatamente a um hospital. Leve a embalagem do medicamento consigo.

O efeito mais provável de sobredosagem é a supressão da medula óssea, atingindo o seu máximo 9-14 dias após a administração.

A supressão da medula óssea reduz as contagens sanguíneas e, em casos graves, provoca infeções perigosas e outros efeitos graves. Alguns sintomas de supressão da medula óssea incluem sensação de cansaço, úlceras na boca e na garganta, febre e infeção, e nódos negros e hemorragias inexplicáveis.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Jayempi**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte como habitualmente.

Caso se tenha esquecido de tomar mais do que uma dose, fale com o seu médico.

### **Se parar de tomar Jayempi**

O tratamento com Jayempi deve estar sempre sob vigilância médica rigorosa. Fale com o seu médico se quiser interromper ou parar o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Se apresentar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves, pare de tomar Jayempi e fale com o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital:**

- Reação alérgica, os sinais podem incluir: cansaço geral, tonturas, sensação de enjoo (náuseas), enjoo (vómitos) ou diarreia, temperatura elevada (febre), tremores ou arrepios, vermelhidão da pele, nódulos na pele ou erupção cutânea, dor nos músculos ou nas articulações, alterações na cor da urina (problemas nos rins), confusão, sensação de atordoamento ou fraqueza (causada por pressão arterial baixa).
- problemas relacionados com o seu sangue e medula óssea, com sinais que incluem fraqueza, cansaço, palidez, facilidade em sofrer hematomas, sangramento atípico ou infeções (estes efeitos indesejáveis poderão ser muito comuns, podendo afetar mais de 1 em cada 10 pessoas).

### **Se apresentar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves, fale com o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital:**

- febre ou deteta quaisquer sinais de infeção, tais como dor de cabeça e dores no corpo, tosse ou dificuldade em respirar (semelhante a uma infeção no peito)
- se entrar em contacto com alguém que sofra de varicela ou zona

- deteta qualquer um dos seguintes: fezes escuras, sangue nas fezes, dor abdominal ou amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos
- forma nódulos negros com facilidade ou detetar qualquer hemorragia fora do normal
- sente-se extremamente cansado
- deteta nódulos em qualquer parte do seu corpo
- deteta quaisquer alterações na sua pele, por ex., bolhas ou descamação
- o seu estado de saúde piorou de repente

**Os outros efeitos indesejáveis incluem:**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Nível baixo de glóbulos brancos nas suas análises ao sangue (leucopenia), o que pode causar infeções
- Infeções em recetores de transplante que tomam Jayempi em associação com outros imunossupressores

**Frequentes** (podem afetar 1 em cada 10 pessoas)

- Nível baixo de plaquetas no sangue (trombocitopenia), o que pode causar nódulos negros ou hemorragias facilmente
- Náuseas, ocasionalmente combinadas com vômitos

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Nível baixo de glóbulos vermelhos (anemia), o que pode fazer com que se sinta cansado, com dores de cabeça, falta de fôlego durante o exercício, com tonturas e palidez
- Inflamação do pâncreas, especialmente em recetores de transplante e em doentes com doença inflamatória intestinal
- Infeções em doentes que não receberam outros imunossupressores em associação com azatioprina
- Reações de hipersensibilidade. Em casos muito raros, ocorreram reações de hipersensibilidade fatais
- Problemas de fígado, que podem causar fezes claras, urina escura, comichão e amarelecimento da pele e dos olhos
- Congestão biliar
- Agravamento dos valores da função do fígado

As lesões hepáticas e a congestão biliar são dependentes da dose e geralmente diminuem após a descontinuação do tratamento.

**Raros** (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- Vários tipos de cancro, incluindo cancro do sangue, linfático e da pele (doenças malignas do sistema sanguíneo, tais como leucemias mieloides agudas e mielodisplasias, que são típicas da supressão do sistema imunitário)
- Redução do número de determinados glóbulos brancos ou vermelhos (agranulocitose, anemia aplástica, hipoplasia eritroide), de todas células sanguíneas (pancitopenia), aumento da ocorrência de glóbulos vermelhos imaturos anormais e invulgarmente grandes (anemia megaloblástica) e de pequenos glóbulos vermelhos no sangue.  
Embora as alterações na contagem sanguínea ocorram geralmente no início da terapêutica, estas também podem ocorrer mais tarde, durante a terapêutica. Por conseguinte, recomenda-se uma verificação regular da contagem de células sanguíneas, mesmo para doentes que permanecem estáveis, durante o tratamento a longo prazo

- Danos no fígado graves que podem ser potencialmente fatais, especialmente em doentes submetidos a um tratamento de longo prazo (tais como lesão hepática, hipertensão portal não cirrótica, doença vascular porto-sinusoidal). Informe o seu médico se apresentar algum dos seguintes sintomas: amarelecimento da pele e do branco dos olhos (icterícia), formação de nódulos negros com facilidade, mal-estar abdominal, perda de apetite, fadiga, náuseas ou vômitos.  
Em alguns casos, a interrupção do tratamento com Jayempi pode melhorar os sintomas
- Queda de cabelo. Em muitos casos, pode melhorar mesmo que continue a tomar azatioprina. A relação entre a queda de cabelo e a utilização de azatioprina não é clara

**Muito raros** (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas)

- Anemia devido ao aumento da degradação dos glóbulos vermelhos (anemia hemolítica)
- Reações cutâneas graves com bolhas e descolamento da pele, especialmente nas extremidades, na boca, nos olhos e na zona genital, associadas a mau estado geral e febre (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica)  
Foram notificadas várias reações de origem possivelmente alérgica. Os sinais de tais reações de hipersensibilidade podem ser sensação de mal-estar, tonturas, sonolência, náuseas (sensação de enjoo), vômitos, diarreia, febre, arrepios, erupção cutânea, inflamação vascular, dor nos músculos e nas articulações, diminuição da pressão arterial, problemas nos rins e no fígado e bloqueio do canal biliar (obstrução biliar). Em casos muito raros, foram notificadas reações de hipersensibilidade fatais
- A pneumonia melhora após a interrupção do tratamento com Jayempi
- Doenças inflamatórias graves do cólon (colite, diverticulite) e perfuração intestinal em recetores de transplante
- Diarreia grave em doentes com doença inflamatória intestinal
- Doenças gastrointestinais que conduzem a diarreia, dor abdominal (barriga), obstipação, náuseas e vômitos
- Um certo tipo de linfoma (linfoma hepatoesplénico de células T)
- Uma doença da matéria branca do cérebro (LMP), causada pelo vírus JC

Se sofrer de náuseas com vômitos ocasionais, o seu médico pode pedir-lhe que tome Jayempi após uma refeição para reduzir estes sintomas. Informe o seu médico se tiver diarreia grave ou náuseas e vômitos.

**Desconhecida** (a frequência não pode ser derivada a partir dos dados disponíveis)

- Deficiência em vitamina B3 (pelagra) associada a uma erupção cutânea pigmentada localizada (dermatite), diarreia e declínio nas capacidades de memória, raciocínio e outras do pensamento (demência).
- Pode desenvolver uma erupção cutânea (caroços vermelhos, cor-de-rosa ou roxos elevados que são dolorosos ao toque), especialmente nos braços, nas mãos, nos dedos, no rosto e no pescoço, que também pode ser acompanhada de febre (síndrome de Sweet, também conhecida como dermatose neutrofílica febril aguda).
- Sensibilidade à luz solar que pode causar descoloração da pele ou erupção cutânea.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Jayempi**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 25 °C.
- Manter o frasco bem fechado para impedir a deterioração do medicamento e reduzir o risco de derrame acidental.
- Elimine o conteúdo não utilizado ao fim de 12 semanas após a abertura do frasco pela primeira vez.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Jayempi**

A substância ativa é a azatioprina. Um ml de suspensão contém 10 mg de azatioprina.

Os outros componentes são benzoato de sódio (E211), sucralose (E955), aroma de banana, ácido cítrico mono-hidratado, celulose microcristalina e carmelose sódica, goma xantana e água purificada. Ver secção 2 «Jayempi contém benzoato de sódio» e «Jayempi contém sódio».

### **Qual o aspeto de Jayempi e conteúdo da embalagem**

Jayempi é uma suspensão oral viscosa amarela. É fornecido em frascos de vidro de 200 ml com um fecho resistente à abertura por crianças. Cada embalagem contém um frasco, um adaptador de frasco e duas seringas doseadoras (uma seringa graduada de 3 ml e uma seringa graduada de 10 ml).

O seu médico ou farmacêutico indicar-lhe-á qual a seringa a utilizar, dependendo da dose que tenha sido receitada.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Alemanha

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

---

---

### **A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

Para medir a dose em ml de acordo com a posologia prescrita, estão incluídas na embalagem duas seringas para uso oral; 3 ml e 10 ml. As seringas para uso oral são graduadas em incrementos de 0,1 ml (1 mg) e 0,25 ml (2,5 mg), respetivamente.

A tabela abaixo mostra, para um intervalo de idades, peso e doses, a conversão da dose (mg) em volume (ml) utilizando as duas seringas para uso oral.

**Tabela 1: Conversão da dose (mg) em volume (ml) utilizando as duas seringas para uso oral**

Idade (Anos)	Peso* (Kg)	Dose†									
		1 mg/kg		2 mg/kg		3 mg/kg		4 mg/kg		5 mg/kg	
		mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml
0	3,3	3,3	0,3	6,6	0,7	9,9	1,0	13,2	1,3	16,5	1,7
1 mês	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 meninos extraído de gráficos de crescimento da OMS (0-10 anos) e do Reino Unido (11-18 anos)

†Doses iguais ou inferiores a 30 mg a retirar utilizando a seringa para uso oral de 3 ml com graduações de 0,1 ml. Doses superiores a 30 mg a retirar utilizando a seringa para uso oral de 10 ml com graduações de 0,25 ml (células sombreadas).

O profissional de saúde deve indicar ao doente ou ao prestador de cuidados qual a seringa a utilizar, para garantir que o volume correto é administrado.