

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jayempi 10 mg/mL, suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de suspension contient 10 mg d'azathioprine.

Excipient(s) à effet notoire:

La suspension contient 1,5 mg de benzoate de sodium (E211) par mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable

Suspension visqueuse jaune

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Jayempi est indiqué en association avec d'autres immunosuppresseurs pour la prévention des rejets d'organe chez les patients ayant reçu une allogreffe de rein, de foie, de cœur, de poumon ou de pancréas. L'azathioprine est indiquée dans les traitements immunosuppresseurs en complément des immunosuppresseurs sur lesquels repose le traitement (immunosuppression de base).

Jayempi est utilisé comme antimétabolite immunosuppresseur, seul ou, plus fréquemment, en association avec d'autres agents (généralement des corticostéroïdes) et/ou des procédures qui influencent la réponse immunitaire.

Jayempi est indiqué chez les patients intolérants aux glucocorticostéroïdes ou en cas de réponse thérapeutique inadéquate malgré un traitement par de fortes doses de glucocorticostéroïdes, dans le traitement des maladies suivantes:

- la polyarthrite rhumatoïde active sévère (polyarthrite chronique) qui ne peut être contrôlée par des agents moins toxiques (médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie, ARMM);
- l'hépatite auto-immune;
- le lupus érythémateux disséminé;
- la dermatomyosite;
- la périartérite noueuse;
- le pemphigus vulgaire et la pemphigoïde bulleuse;
- la maladie de Behçet;
- l'anémie hémolytique auto-immune réfractaire, causée par des anticorps chauds de type IgG;
- le purpura thrombocytopenique idiopathique réfractaire chronique.

Jayempi est utilisé dans le traitement des formes modérément sévères à sévères des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) chez les patients pour lesquels une thérapie par glucocorticoïdes est nécessaire, mais qui ne tolèrent pas les glucocorticoïdes, ou pour lesquels la maladie ne peut être traitée par d'autres moyens courants de premier choix.

Il est également indiqué chez les patients adultes atteints de sclérose en plaques récurrente, lorsqu'un traitement immunomodulateur est indiqué mais que le traitement par interféron bêta n'est pas possible, ou qu'une évolution stable a été obtenue avec un traitement antérieur par l'azathioprine.

Jayempi est indiqué dans le traitement de la myasthénie généralisée. En fonction de la sévérité de la maladie, Jayempi doit être administré en association avec des glucocorticoïdes en raison de son long délai d'action en début de traitement et la dose de glucocorticoïdes doit être progressivement réduite après plusieurs mois de traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Jayempi doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'administration et la surveillance des médicaments immunosuppresseurs.

Posologie

Transplantation

En fonction du traitement immunosuppresseur choisi, une dose allant jusqu'à 5 mg/kg de poids corporel/jour peut être administrée le premier jour du traitement.

La dose d'entretien peut varier de 1 à 4 mg/kg de poids corporel/jour et doit être adaptée en fonction des exigences cliniques et de la tolérance hématologique.

Le traitement par l'azathioprine doit être poursuivi indéfiniment, même si seules de faibles doses sont nécessaires, en raison du risque de rejet du greffon.

Sclérose en plaques (adultes uniquement)

La dose habituelle pour le traitement des formes récurrentes de la sclérose en plaques est comprise entre 2 et 3 mg/kg de poids corporel/jour.

Une durée de traitement de plus d'un an peut être nécessaire jusqu'à la manifestation de l'effet, et d'au moins deux ans jusqu'à ce que la maladie soit réellement contrôlée.

Myasthénie

La dose recommandée pour le traitement de la myasthénie est de 2 mg/kg à 3 mg/kg de poids corporel/jour.

L'efficacité du traitement est généralement observée au plus tôt 2 à 6 mois après le début du traitement. En fonction de la sévérité de la maladie, Jayempi doit être administré en association avec des glucocorticoïdes au début du traitement en raison de son long délai d'action. La dose de glucocorticostéroïdes peut être réduite progressivement sur plusieurs mois.

Le traitement par Jayempi doit être poursuivi pendant au moins 2 à 3 ans.

Hépatite chronique active auto-immune

La dose initiale est généralement comprise entre 1,0 et 1,5 mg/kg de poids corporel/jour et la dose d'entretien peut atteindre 2 mg/kg de poids corporel/jour.

Autres affections

En général, la dose initiale est de 1 à 3 mg/kg de poids corporel/jour et doit être adaptée en fonction de la réponse clinique (qui peut ne pas être observée pendant des semaines ou des mois) et de la tolérance hématologique.

Lorsqu'une réponse thérapeutique est observée, il faut envisager de réduire la dose d'entretien au niveau le plus bas compatible avec le maintien de cette réponse. Si aucune amélioration de l'état du patient ne survient dans les 3 à 6 mois, il convient d'envisager d'abandonner le traitement.

La dose d'entretien nécessaire peut varier de moins de 1 mg/kg de poids corporel/jour à 3 mg/kg de poids corporel/jour en fonction de l'affection traitée et de la réponse individuelle du patient, notamment la tolérance hématologique.

Cependant, chez les patients atteints d'une MICI, il faut envisager une durée de traitement d'au moins 12 mois, car une réponse au traitement peut n'être reconnaissable cliniquement qu'après trois ou quatre mois.

Interactions avec les inhibiteurs de la xanthine oxydase

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la xanthine oxydase tels que l'allopurinol, l'oxipurinol et le thiopurinol, la dose d'azathioprine doit être réduite au quart de la dose normale, car l'allopurinol, l'oxipurinol et le thiopurinol réduisent le métabolisme de l'azathioprine (voir rubrique 4.5).

Le tableau ci-dessous montre, en fonction de l'âge et du poids et pour différentes doses, la conversion de la dose (mg) en volume (mL) en utilisant les deux seringues pour administration orale.

Tableau 1: Conversion de la dose (mg) en volume (mL) en utilisant les deux seringues pour administration orale

Âge (ans)	Poids* (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 mois	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 mois	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 mois	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 mois	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 mois	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 mois	7,9	7,9	0,8	15,8	1,6	23,7	2,4	31,6	3,25	39,5	4,00
1,0	9,6	9,6	1,0	19,2	1,9	28,8	2,9	38,4	3,75	48,0	4,75
1,5	10,9	10,9	1,1	21,8	2,2	32,7	3,25	43,6	4,25	54,5	5,50
2,0	12,2	12,2	1,2	24,4	2,4	36,6	3,75	48,8	5,00	61,0	6,00
3,0	14,3	14,3	1,4	28,6	2,9	42,9	4,25	57,2	5,75	71,5	7,25
4,0	16,3	16,3	1,6	32,6	3,25	48,9	5,00	65,2	6,50	81,5	8,25
5,0	18,3	18,3	1,8	36,6	3,75	54,9	5,50	73,2	7,25	91,5	9,25
6,0	20,5	20,5	2,1	41,0	4,00	61,5	6,25	82,0	8,25	102,5	10,25
7,0	22,9	22,9	2,3	45,8	4,50	68,7	7,00	91,6	9,25	114,5	11,50
8,0	25,4	25,4	2,5	50,8	5,00	76,2	7,50	101,6	10,25	127,0	12,75
9,0	28,1	28,1	2,8	56,2	5,50	84,3	8,50	112,4	11,25	140,5	14,00
10,0	31,2	31,2	3,0	62,4	6,25	93,6	9,25	124,8	12,50	156,0	15,50
12,0	38,2	38,2	3,75	76,4	7,75	114,6	11,50	152,8	15,25	191,0	19,00
15,0	55,5	55,5	5,50	111,0	11,00	166,5	16,75	222,0	22,25	277,5	27,75
18,0	67,0	67,0	6,75	134,0	13,50	201,0	20,00	268,0	26,75	335,0	33,50

* 50^{ème} percentile pour les garçons, extrait des courbes de croissance de l'OMS (0-10 ans) et du Royaume-Uni (11-18 ans)

† Doses inférieures ou égales à 30 mg à prélever à l'aide de la seringue pour administration orale de 3 mL graduée tous les 0,1 mL (1 mg). Les doses supérieures à 30 mg doivent être administrées à l'aide de la seringue pour administration orale de 10 mL graduée tous les 0,25 mL (2,5 mg) (cases ombrées).

Populations particulières

Population pédiatrique

Transplantation

La posologie pour la population pédiatrique est la même que pour les adultes.

Myasthénie

La posologie pour la population pédiatrique est la même que pour les adultes.

Hépatite chronique active auto-immune

La posologie pour la population pédiatrique est la même que pour les adultes.

Autres affections

La posologie pour la population pédiatrique est la même que pour les adultes.

Arthrite juvénile idiopathique

La sécurité et l'efficacité de Jayempi chez les enfants âgés de 0 à 16 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sclérose en plaques

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Jayempi dans la population pédiatrique dans l'indication de la sclérose en plaques

Enfants en surpoids

Les enfants considérés en surpoids peuvent nécessiter des doses situées à la limite supérieure de la fourchette thérapeutique. Par conséquent, une surveillance étroite de la réponse au traitement est recommandée (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Il est recommandé de surveiller les fonctions rénale et hépatique et de réduire la dose en cas d'insuffisance de ces fonctions (voir rubrique 5.2). La dose utilisée doit se situer à la limite inférieure de la fourchette normale. Pour la surveillance de la numération sanguine, voir la rubrique 4.4.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale, la dose doit être réduite à la limite inférieure de la fourchette thérapeutique normale (voir rubrique 4.4).

Patients ayant un déficit en TPMT

Les patients présentant un déficit héréditaire partiel ou complet de l'activité de la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) présentent un risque accru de toxicité sévère de l'azathioprine avec les doses conventionnelles d'azathioprine et il est généralement nécessaire de réduire considérablement la dose. La dose initiale optimale pour les patients ayant un déficit homozygote n'a pas été établie (voir rubriques 4.4 et 5.2).

La plupart des patients ayant un déficit hétérozygote en TPMT peuvent tolérer les doses recommandées d'azathioprine, mais certains peuvent nécessiter une réduction de la dose. Des tests génotypiques et phénotypiques de la TPMT sont disponibles (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients porteurs d'un variant du gène NUDT15

Les patients porteurs d'une mutation héréditaire du gène NUDT15 sont exposés à un risque supérieur d'intoxication sévère par l'azathioprine (voir rubrique 4.4). Ces patients requièrent généralement une réduction de la dose, en particulier les porteurs homozygotes pour les variants de NUDT15. Un génotypage des variants de NUDT15 peut être envisagé avant l'instauration d'un traitement par l'azathioprine. Dans tous les cas, une étroite surveillance de la numération sanguine est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Jayempi est destiné à être utilisé par voie orale et doit être redispersé par agitation avant d'être administré.

Pour mesurer la dose en mL conformément à la posologie prescrite, deux seringues pour administration orale sont incluses dans l'emballage, une seringue de 3 mL et une seringue de 10 mL. Les seringues pour administration orale sont graduées tous les 0,1 mL (1 mg) et 0,25 mL (2,5 mg), respectivement.

Le professionnel de santé doit conseiller au patient ou au soignant la seringue à utiliser pour s'assurer que le volume correct est administré.

Pour les adultes qui n'ont pas de difficulté à avaler, des formulations orales solides peuvent être plus appropriées et plus pratiques.

Jayempi doit être pris au moins une heure avant ou deux heures après un repas ou l'ingestion de lait.

Pour assurer une administration précise et constante de la dose dans l'estomac, il convient de boire de l'eau après chaque dose

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active azathioprine, à la 6-mercaptopurine (métabolite de l'azathioprine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tout vaccin à virus vivant, en particulier ceux contre la tuberculose, la variole, la fièvre jaune (voir rubrique 4.5).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance

Le traitement par Jayempi en cas d'infections sévères préexistantes, de troubles sévères des fonctions hépatique et médullaire et en présence d'une pancréatite ne doit être instauré que sur la base d'une analyse approfondie du rapport bénéfice/risque et des précautions précisées ci-dessous.

Une attention particulière doit être accordée à la surveillance de la numération sanguine. Si nécessaire, la dose d'entretien doit être réduite au minimum requis, pour autant qu'il y ait une réponse clinique.

L'azathioprine ne doit être prescrite que si le patient peut faire l'objet d'une surveillance adéquate des effets hématologiques et hépatiques pendant toute la durée du traitement.

Pendant les huit premières semaines de traitement, une numération sanguine complète, incluant une numération des plaquettes, doit être effectuée au moins une fois par semaine. Cette surveillance doit être plus fréquente:

- lorsque des doses élevées sont utilisées;
- chez les patients âgés;
- lorsque la fonction rénale est altérée et si une toxicité hématologique apparaît, la dose doit être réduite (voir également les rubriques 4.2 et 5.2);
- lorsque la fonction hépatique est altérée. Dans ce cas, la fonction hépatique doit être surveillée régulièrement et si une toxicité hépatique ou hématologique apparaît, la dose doit être réduite (voir également rubriques 4.2 et 5.2).

En particulier, les patients présentant une altération de la fonction hépatique doivent faire l'objet d'une surveillance particulière lors de l'utilisation de l'azathioprine, car des atteintes hépatiques potentiellement mortelles ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Ceci est particulièrement important chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique et l'azathioprine ne doit être utilisée qu'après une analyse approfondie du rapport bénéfice/risque.

Une cholestase gravidique a été occasionnellement rapportée en association avec un traitement par l'azathioprine (voir rubrique 4.6). Si une cholestase survient au cours de la grossesse, chaque cas doit être évalué de manière individuelle, en prenant en compte le profil bénéfice-risque du médicament (possibilité d'interrompre le traitement ou de réduire la posologie).

L'azathioprine est hépatotoxique et des tests de la fonction hépatique doivent être régulièrement réalisés pendant le traitement. Une surveillance plus fréquente peut être recommandée chez les patients atteints d'une maladie hépatique préexistante ou recevant un autre traitement potentiellement hépatotoxique. Des cas d'hypertension portale non cirrhotique/de maladie vasculaire portosinusoidale ont été signalés. Les signes cliniques précoces incluent des anomalies des enzymes hépatiques, un ictère léger, une thrombocytopenie et une splénomégalie (voir rubrique 4.8). Le patient doit être informé des symptômes de lésions hépatiques et il doit lui être conseillé de contacter immédiatement son médecin si ces symptômes se produisent.

La fréquence des numérations sanguines peut être réduite après 8 semaines et être répétée tous les mois ou au moins à des intervalles ne dépassant pas 3 mois (au maximum tous les trimestres).

Dès les premiers signes de modification anormale de la numération sanguine, le traitement doit être immédiatement arrêté car le nombre de leucocytes et de plaquettes peut continuer à diminuer après la fin du traitement.

Les patients traités par l'azathioprine doivent être informés de la nécessité de signaler immédiatement à leur médecin tout signe d'infection, toute ecchymose ou tout saignement inattendu ou autre manifestation de myélosuppression.

La myélosuppression est réversible si l'azathioprine est arrêtée rapidement.

Thiopurine méthyltransférase (TPMT)

Environ 10 % des patients présentent un déficit de l'activité de l'enzyme thiopurine méthyltransférase (TPMT) en raison d'un polymorphisme génétique. En particulier chez les individus homozygotes, la dégradation de l'azathioprine est altérée, d'où un risque plus élevé d'effets myélotoxiques.

Cet effet peut être renforcé par la co-administration de médicaments qui inhibent l'enzyme TPMT, par exemple l'olsalazine, la mésalazine et la sulfasalazine (voir rubrique 4.5). Un lien possible entre un déficit de l'activité de la TPMT et une leucémie secondaire et une myélodysplasie a également été rapporté chez des patients individuels recevant de la 6-mercaptopurine (le métabolite actif de l'azathioprine) en association avec d'autres cytotoxiques (voir rubrique 4.8).

Le dépistage du déficit en TPMT est recommandé avant le traitement, en particulier en cas de traitement par l'azathioprine à fortes doses ainsi qu'en cas de détérioration rapide de la numération sanguine.

Patients porteurs d'un variant du gène NUDT15

Les patients porteurs d'une mutation héréditaire du gène NUDT15 sont exposés à un risque supérieur d'intoxication sévère par l'azathioprine, notamment une leucopénie précoce et une alopecie, avec des doses conventionnelles de traitement par les thiopurines. Ces patients requièrent généralement une réduction de la dose, en particulier les porteurs homozygotes pour les variants de NUDT15 (voir rubrique 4.2). La fréquence de la substitution NUDT15 c.415C>T montre une variabilité ethnique d'environ 10 % chez les personnes originaires d'Asie de l'Est, 4 % chez les Hispaniques, 0,2 % chez les Européens et 0 % chez les Africains. Dans tous les cas, une étroite surveillance de la numération sanguine est nécessaire.

Syndrome de Lesch-Nyhan

Des données limitées indiquent que l'azathioprine n'est pas efficace chez les patients ayant un déficit héréditaire en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transférase (syndrome de Lesch-Nyhan). Par conséquent, l'azathioprine ne doit pas être utilisée chez ces patients.

Infection par le virus varicelle-zona

L'infection par le virus varicelle-zona (VVZ; varicelle et zona) peut devenir sévère pendant l'administration d'immunosuppresseurs (voir rubrique 4.8).

Avant de commencer l'administration d'immunosuppresseurs, le prescripteur doit vérifier si le patient a des antécédents d'infection à VVZ. La réalisation d'un test sérologique peut s'avérer utile pour déterminer une exposition antérieure.

Les patients n'ayant aucun antécédent d'exposition doivent éviter tout contact avec les personnes atteintes de varicelle ou de zona. Si le patient est exposé au VVZ, des précautions particulières doivent être prises pour éviter que ce patient ne développe la varicelle ou le zona, et une immunisation passive par des immunoglobulines anti-virus varicelle-zona peut être envisagée.

Si le patient est infecté par le VVZ, des mesures appropriées doivent être prises, qui peuvent inclure un traitement antiviral, l'arrêt du traitement par l'azathioprine et des soins de soutien.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La LEMP, une infection opportuniste causée par le virus JC, a été rapportée chez des patients recevant de l'azathioprine avec d'autres immunosuppresseurs (voir rubrique 4.8). Le traitement immunosuppresseur doit être suspendu dès les premiers signes ou symptômes évocateurs d'une LEMP et une évaluation adéquate doit être entreprise afin d'établir un diagnostic.

Mutagénicité

Des anomalies chromosomiques ont été mises en évidence chez des patients de sexe masculin et féminin traités par l'azathioprine. Il est difficile d'évaluer le rôle de l'azathioprine dans le développement de ces anomalies.

Des anomalies chromosomiques, qui disparaissent avec le temps, ont été observées dans les lymphocytes d'enfants de patients traités par l'azathioprine. Sauf dans des cas extrêmement rares, aucune anomalie physique manifeste n'a été observée chez les enfants de patients traités par l'azathioprine.

Il a été démontré que l'azathioprine et les rayons ultraviolets (UV) à ondes longues exercent un effet clastogène synergique chez les patients traités par l'azathioprine pour diverses affections.

Carcinogénicité

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris l'azathioprine ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs et autres malignités, notamment des cancers de la peau (mélanome et non mélanome), des sarcomes (sarcomes de Kaposi et autres) et un cancer du col de l'utérus in situ (voir rubrique 4.8). Il semblerait que le risque accru soit lié au degré et à la durée de l'immunosuppression. Il a été observé que l'arrêt de l'immunosuppression peut entraîner une régression partielle des syndromes lymphoprolifératifs.

Il convient donc d'être prudent lors de l'utilisation d'un schéma thérapeutique associant plusieurs immunosuppresseurs (y compris les thiopurines), car celui-ci pourrait entraîner des syndromes lymphoprolifératifs, certains ayant une issue fatale. La prise simultanée de plusieurs immunosuppresseurs augmente le risque de syndromes lymphoprolifératifs associés au virus d'Epstein-Barr (VEB).

Des cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients atteints d'une MICI qui utilisent l'azathioprine en association avec des médicaments anti-TNF.

Les patients recevant plusieurs immunosuppresseurs peuvent présenter un risque d'immunosuppression excessive. Par conséquent, ce type de traitement doit être maintenu à la dose efficace la plus faible.

Comme pour les patients présentant un risque élevé de développer des cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent porter des vêtements protecteurs et utiliser une crème solaire à indice de protection élevé afin de minimiser le risque de cancer de la peau et de photosensibilité (voir également rubrique 4.8).

Syndrome d'activation macrophagique

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une affection connue engageant le pronostic vital, pouvant se développer chez les patients atteints d'affections auto-immunes, en particulier les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Il existe une susceptibilité accrue de développer ce syndrome en cas d'utilisation de l'azathioprine. En cas de SAM avéré ou suspecté, une prise en charge et un traitement doivent être initiés aussi rapidement que possible et le traitement par l'azathioprine doit être arrêté. Les médecins doivent être attentifs aux symptômes d'infection par le VEB ou le cytomégalovirus (CMV), ces virus étant des éléments déclencheurs connus du SAM.

Tératogénicité/mesures contraceptives

Dans les études précliniques, l'azathioprine s'est révélée mutagène et tératogène (voir rubrique 5.3). Les résultats concernant le potentiel tératogène de l'azathioprine chez l'homme étant contradictoires, des mesures contraceptives doivent être prises par les patients de sexe tant masculin que féminin en âge de procréer pendant le traitement par l'azathioprine et pendant au moins six mois après la fin du traitement par l'azathioprine. Ceci s'applique également aux patients dont la fertilité est altérée en raison d'une urémie chronique, car la fertilité revient généralement à la normale après transplantation. On a signalé que l'azathioprine interfère avec l'efficacité des dispositifs contraceptifs intra-utérins (stérilet ou stérilet en cuivre en forme de T). Par conséquent, il est recommandé d'utiliser d'autres mesures contraceptives ou des mesures contraceptives additionnelles (voir également rubrique 4.6).

Curarisants

Des précautions particulières sont requises en cas d'administration concomitante d'azathioprine et de curarisants comme l'atracurium, le rocuronium, le cisatracurium ou le suxaméthonium (également connu sous le nom de succinylcholine) (voir rubrique 4.5). Les anesthésistes doivent vérifier que leurs patients reçoivent l'azathioprine avant l'intervention chirurgicale.

Vaccination

La vaccination avec des vaccins à virus vivants peut provoquer des infections chez les patients immunodéprimés. Par conséquent, il est recommandé de ne pas administrer de vaccin à virus vivant aux patients jusqu'à au moins 3 mois après la fin du traitement par l'azathioprine (voir rubrique 4.5).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

L'administration d'analogues de la purine (azathioprine et mercaptopurine) peut interférer avec la voie de la niacine, et peut conduire à une carence en acide nicotinique/une pellagre. Certains cas ont été rapportés avec l'utilisation de l'azathioprine, en particulier chez des patients présentant des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). Le diagnostic de pellagre doit être envisagé chez les patients présentant une éruption cutanée pigmentée localisée (dermatite), une gastro-entérite (diarrhée) et d'importants déficits neurologiques, notamment une détérioration cognitive (démence). Une supplémentation appropriée en niacine/nicotinamide doit être mise en œuvre, et une réduction posologique ou l'interruption du traitement par l'azathioprine doit être envisagée.

Ribavirine

L'utilisation concomitante de ribavirine et d'azathioprine n'est pas recommandée. La ribavirine peut réduire l'efficacité et augmenter la toxicité de l'azathioprine (voir rubrique 4.5).

Agents myélosuppresseurs

La dose doit être réduite en cas d'utilisation concomitante d'azathioprine et d'agents myélosuppresseurs.

Excipients

Benzoate de sodium

Ce médicament contient 1,5 mg de benzoate de sodium par mL, ce qui équivaut à 300 mg/200 mL.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement exempt de sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Vaccins

L'activité immunosuppressive de l'azathioprine peut induire une réponse atypique et potentiellement délétère aux vaccins à virus vivants. Il est par conséquent recommandé que les patients ne reçoivent pas de vaccins à virus vivants jusqu'à au moins 3 mois après la fin du traitement par l'azathioprine (voir rubrique 4.4).

Les patients immunodéprimés ne doivent pas être vaccinés avec des vaccins à virus vivants, car ils présentent un risque d'infection par le vaccin à virus vivant (voir rubrique 4.4).

Une diminution de la réponse immunitaire aux vaccins à virus inactivé ou à base d'anatoxine est probable. Cela a été observé avec le vaccin contre l'hépatite B chez des patients traités par une association d'azathioprine et de corticostéroïdes. Par conséquent, le succès de la vaccination doit toujours être vérifié par une détermination des titres d'anticorps.

Une petite étude clinique a montré que les doses thérapeutiques standard d'azathioprine n'ont pas d'effet délétère sur la réponse immunitaire au vaccin pneumococcique polyvalent (au vu de la concentration moyenne en anticorps anticapsulaires spécifiques).

Effets de médicaments coadministrés sur l'azathioprine

Ribavirine

La ribavirine inhibe l'enzyme inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), ce qui entraîne une diminution de la production de nucléotides 6-thioguaniniques actifs. Une myélosuppression sévère a été rapportée à la suite de l'administration concomitante d'azathioprine et de ribavirine; par conséquent, leur administration simultanée n'est pas conseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Agents cytostatiques/myélosuppresseurs

Si possible, l'administration concomitante de médicaments cytostatiques ou de médicaments pouvant avoir un effet myélosuppresseur, tels que la pénicillamine, doit être évitée (voir rubrique 4.4). Il existe des cas cliniques contradictoires d'interactions entre l'azathioprine et l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, ayant induit des anomalies hématologiques sévères.

Des cas suggérant que des anomalies hématologiques peuvent se développer suite à l'administration concomitante d'azathioprine et d'inhibiteurs de l'ECA ont été rapportés.

Il a été suggéré que la cimétidine et l'indométacine peuvent avoir des effets myélosuppresseurs susceptibles d'être renforcés en cas d'administration concomitante d'azathioprine.

Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol et autres inhibiteurs de la xanthine oxydase

L'activité de la xanthine oxydase est inhibée par l'allopurinol, l'oxipurinol et le thiopurinol, ce qui entraîne une diminution de la conversion de l'acide 6-thio-inosinique biologiquement actif en acide 6-thio-urique biologiquement inactif. Lorsque l'allopurinol, l'oxipurinol et/ou le thiopurinol sont coadministrés avec la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, la dose de 6-mercaptopurine et d'azathioprine doit être réduite à un quart de la dose initiale (voir rubrique 4.2).

D'après les données non cliniques, d'autres inhibiteurs de la xanthine oxydase, comme le fébuxostat, peuvent prolonger l'activité de l'azathioprine, résultant potentiellement en une exacerbation de la myélosuppression. L'administration concomitante est déconseillée, dans la mesure où les données sont insuffisantes pour déterminer une réduction de dose adéquate d'azathioprine.

Dérivés aminosalicylés

Il a été démontré *in vitro* et *in vivo* que les dérivés aminosalicylés (par exemple l'olsalazine, la mésalazine et la sulfasalazine) inhibent l'enzyme TPMT. Par conséquent, des doses plus faibles d'azathioprine doivent être envisagées en cas d'administration concomitante de dérivés aminosalicylés (voir également rubrique 4.4).

Méthotrexate

L'administration par voie orale de 20 mg/m² de méthotrexate a augmenté l'aire sous la courbe (ASC) de la 6-mercaptopurine d'environ 31 % et l'administration par voie intraveineuse de 2 ou 5 g/m² de méthotrexate a augmenté l'ASC de la 6-mercaptopurine de respectivement 69 % et 93 %. Par conséquent, lorsque l'azathioprine est administrée en association avec une forte dose de méthotrexate, la dose doit être ajustée de façon à conserver une numération leucocytaire convenable.

Infliximab

Une interaction a été observée entre l'azathioprine et l'infliximab. Des patients recevant un traitement par l'azathioprine ont présenté des augmentations transitoires des concentrations de thioguanine-nucléotides (un métabolite actif de l'azathioprine) et une diminution de la numération moyenne des leucocytes au cours des premières semaines suivant la perfusion d'infliximab. Ces valeurs sont ensuite revenues aux taux précédents après trois mois.

Effets de l'azathioprine sur des médicaments coadministrés

Anticoagulants

Une réduction de l'effet anticoagulant de la warfarine a été décrite suite à une utilisation simultanée d'azathioprine.

Curarisants

Il est cliniquement prouvé que l'azathioprine antagonise l'effet des myorelaxants non dépolarisants. Des données expérimentales confirment que l'azathioprine inverse le blocage neuromusculaire produit par les agents non dépolarisants, et montrent que l'azathioprine potentialise le blocage neuromusculaire produit par les agents dépolarisants (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des expérimentations sur les animaux ont mis en évidence des malformations dues à l'azathioprine. Dans les études chez l'animal, l'azathioprine s'est révélée tératogène et embryotoxique (voir rubrique 5.3). Les résultats concernant le potentiel tératogène de l'azathioprine chez l'homme sont contradictoires. L'azathioprine ne doit être utilisée pendant la grossesse qu'après une analyse approfondie du rapport bénéfice/risque.

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives pendant l'utilisation de l'azathioprine. Les hommes doivent éviter de concevoir un enfant durant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. Cela s'applique également aux patients dont la fertilité est réduite en raison d'une urémie chronique, car la fertilité revient généralement à la normale après une transplantation.

Des rapports de cas indiquent que les dispositifs intra-utérins (DIU) (stérilet ou stérilet en cuivre en forme de T) peuvent ne pas être efficaces en cas de traitement par l'azathioprine. Par conséquent, il convient de recommander d'autres méthodes contraceptives ou des méthodes contraceptives additionnelles.

On sait qu'il existe une importante transmission transplacentaire et transamniotique de l'azathioprine et de ses métabolites de la mère au fœtus.

Des modifications de la numération sanguine (leucopénie et/ou thrombocytopénie) ont été rapportées chez un certain nombre de nouveau-nés dont la mère avait reçu de l'azathioprine pendant la grossesse. Il est conseillé d'accorder une attention particulière à la surveillance hématologique de la mère pendant la grossesse.

Une réduction temporaire de la réponse immunitaire a été observée chez les nouveau-nés suite à une exposition in utero à l'azathioprine en association avec la prednisone. Des cas de retard de croissance intra-utérine, de naissance prématurée et de faible poids de naissance ont été rapportés après une exposition maternelle à l'azathioprine, en particulier en association avec des corticostéroïdes. Des cas d'avortement spontané ont été également rapportés après une exposition maternelle ou paternelle.

Des anomalies chromosomiques, qui disparaissent avec le temps, ont été observées dans les lymphocytes d'enfants de patients traités par l'azathioprine. Sauf dans des cas extrêmement rares, aucune anomalie physique manifeste n'a été observée chez les enfants de patients traités par l'azathioprine.

Une cholestase gravidique a été rapportée occasionnellement en association avec un traitement par l'azathioprine. Un diagnostic précoce et l'interruption du traitement par l'azathioprine peuvent minimiser les effets sur le fœtus. Cependant, le bénéfice pour la mère et les effets sur le fœtus doivent être soigneusement évalués si une cholestase gravidique est confirmée (voir rubrique 4.4).

Allaitement

La 6-mercaptopurine, métabolite actif de l'azathioprine, a été identifiée dans le colostrum et le lait maternel de femmes traitées par l'azathioprine. L'allaitement et l'utilisation concomitante d'azathioprine sont contre-indiqués (voir rubrique 4.3). Si le traitement par l'azathioprine est inévitable, l'allaitement doit être arrêté.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée préclinique ou clinique concernant l'influence éventuelle de l'azathioprine sur la fertilité masculine et féminine (voir rubrique 4.4).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Jayempi n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus importants comprennent une dépression médullaire, qui se manifeste le plus souvent par une leucopénie et une thrombocytopénie; des infections virales, fongiques et bactériennes, une atteinte hépatique potentiellement mortelle; une hypersensibilité, un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infections virales, fongiques et bactériennes (chez les patients transplantés traités par l'azathioprine en association avec d'autres immunosuppresseurs)
	Peu fréquent	Infections virales, fongiques et bactériennes (chez d'autres patients)
	Très rare	Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) attribuable à une infection par le virus JC ont été rapportés suite à l'utilisation d'azathioprine en association avec d'autres immunosuppresseurs (voir rubrique 4.4)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Rare	Néoplasmes, y compris les syndromes lymphoprolifératifs, les cancers de la peau (mélanomes malins et non mélanomes), sarcomes (de Kaposi et autres), le cancer de l'utérus, le cancer du col de l'utérus, la leucémie myéloïde aiguë et le syndrome myélodysplasique (voir également rubrique 4.4)
	Très rare	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (chez les patients atteints d'une MICI utilisant d'autres médicaments anti-TNF de façon concomitante)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Leucopénie, dépression médullaire
	Fréquent	Thrombocytopénie
	Peu fréquent	Anémie
	Rare	Agranulocytose, pancytopénie, anémie aplasique, anémie mégaloblastique et hypoplasie érythroïde
	Très rare	Anémie hémolytique

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Pellagre (voir rubrique 4.4)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Pneumopathie inflammatoire (réversible)
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissements
	Peu fréquent	Pancréatite
	Très rare	Colite, diverticulite et perforation de l'intestin chez les patients transplantés, diarrhée (sévère) chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Cholestase
	Rare	Atteinte hépatique
	Fréquence indéterminée	Hypertension portale non cirrhotique, maladie vasculaire portosinusoidale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Alopécie
	Fréquence indéterminée	Dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), photosensibilité
Investigations	Peu fréquent	Bilan hépatique anormal

Description de certains effets indésirables

Infections et infestations

Les patients recevant de l'azathioprine seule ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, en particulier des corticostéroïdes, présentent une sensibilité accrue aux infections virales, fongiques et bactériennes, y compris les infections sévères ou atypiques par la varicelle, le zona et d'autres agents pathogènes infectieux (voir rubrique 4.4).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)

Le risque de développer un lymphome non hodgkinien et autres malignités, notamment des cancers de la peau (mélanomes et non mélanomes), des sarcomes (de Kaposi et autres) et un cancer du col de l'utérus *in situ*, est augmenté chez les patients qui reçoivent des immunosuppresseurs, en particulier chez les patients transplantés recevant un traitement agressif, et ce traitement doit être maintenu à la plus faible dose efficace (voir rubrique 4.4). Le risque accru de développer des lymphomes non hodgkiniens chez les patients immunodéprimés atteints de polyarthrite rhumatoïde, par rapport à la population générale, semble être lié, au moins en partie, à la maladie elle-même.

De rares cas de leucémie myéloïde aiguë et de myélodysplasie ont été rapportés (certains étant associés à des anomalies chromosomiques).

Affections hématologiques et du système lymphatique

L'effet indésirable le plus fréquent de l'azathioprine est une dépression de la fonction médullaire dose-dépendante, généralement réversible, qui se traduit le plus souvent par une leucopénie, mais parfois aussi par une thrombocytopénie et une anémie, et dans de rares cas par une agranulocytose, une pancytopénie et une anémie aplasique.

Ces manifestations surviennent en particulier chez les patients prédisposés à la myélosuppression, tels que ceux présentant un déficit en TPMT et une insuffisance rénale ou hépatique, et chez les patients qui n'ont pas réduit la dose d'azathioprine au cours de l'utilisation concomitante d'allopurinol.

Le traitement par l'azathioprine a été associé à une macrocytose et à une augmentation de la teneur en hémoglobine des globules rouges, réversibles et dose-dépendantes. Des modifications mégalo-blastiques de la moelle osseuse ont également été observées, mais les cas d'anémie mégalo-blastique sévère et d'hypoplasie érythroïde sont rares.

Affections du système immunitaire

Plusieurs syndromes cliniques différents, qui semblent être des manifestations idiosyncrasiques d'hypersensibilité, ont été décrits occasionnellement après l'administration d'azathioprine. Les caractéristiques cliniques comprennent un malaise général, des vertiges, des nausées, des vomissements, une diarrhée, de la fièvre, des frissons, un exanthème, un érythème noueux, une vascularite, des myalgies, des arthralgies, une hypotension, un dysfonctionnement rénal, un dysfonctionnement hépatique et une cholestase. Dans de nombreux cas, une réadministration a confirmé l'existence d'un lien avec le traitement par l'azathioprine.

Des réactions d'hypersensibilité et d'autres pathologies sous-jacentes importantes peuvent avoir contribué aux très rares cas de décès rapportés.

Dans la majorité des cas, l'arrêt immédiat du traitement par l'azathioprine et, le cas échéant, la mise en place d'une assistance circulatoire, le cas échéant, ont permis le rétablissement du patient. Après une réaction d'hypersensibilité à l'azathioprine, la nécessité de poursuivre l'administration d'azathioprine doit être soigneusement examinée au cas par cas.

Affections gastro-intestinales

Les troubles gastro-intestinaux se manifestent principalement sous la forme de nausées après la prise d'azathioprine par voie orale.

Certains patients présentent des nausées au cours de la première administration d'azathioprine. Pour réduire les nausées, la dose doit être prise après les repas.

Une pancréatite a été notée chez des patients sous azathioprine, en particulier chez des patients ayant subi une transplantation rénale et chez ceux présentant un diagnostic de maladie inflammatoire de l'intestin. Il est difficile d'attribuer la pancréatite à l'administration d'un médicament particulier, bien qu'une réadministration ait confirmé un lien avec le traitement par l'azathioprine dans certains cas.

Des complications sévères, notamment une colite, une diverticulite et une perforation de l'intestin, ont été décrites chez des patients transplantés recevant un traitement immunosuppresseur. Néanmoins, la relation de cause à effet n'est pas clairement établie et l'administration de doses élevées de corticostéroïdes peut être impliquée.

Une diarrhée sévère, récurrente en cas de nouvelle exposition, a été rapportée chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin traités par l'azathioprine. En cas d'exacerbation des symptômes chez ces patients, une possible relation de cause à effet avec le traitement par l'azathioprine doit être prise en considération.

Affections hépatobiliaires

Une cholestase et une détérioration de la fonction hépatique dépendant de la dose ont occasionnellement été rapportées en lien avec le traitement par l'azathioprine. Ces affections sont généralement réversibles après l'arrêt du traitement. Elles peuvent être associées à des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité.

Une atteinte hépatique rare, mais potentiellement mortelle, associée à l'administration chronique d'azathioprine a été décrite. Les observations histologiques comprennent une dilatation sinusoidale, une péliose hépatique, une maladie veino-occlusive et une hyperplasie nodulaire régénérative. Dans certains cas, l'arrêt du traitement par l'azathioprine a permis une amélioration temporaire ou permanente de l'histologie hépatique et des symptômes.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Une alopécie a été décrite chez les patients traités par l'azathioprine en monothérapie ou en association avec d'autres immunosuppresseurs. Dans de nombreux cas, l'affection a disparu spontanément malgré la poursuite du traitement. La relation entre l'alopecie et le traitement par l'azathioprine n'a toujours pas été établie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

L'effet le plus fréquent d'un surdosage en azathioprine est une myélosuppression accompagnée de troubles de la numération sanguine, qui peut être maximale après 9 à 14 jours. Les principaux symptômes de la myélosuppression sont des ulcérations de la bouche et de la gorge, des ecchymoses, une fièvre d'étiologie inconnue et une infection inexplicite.

En outre, des saignements spontanés et une fatigue extrême peuvent survenir. Ces symptômes sont plus susceptibles de se manifester à la suite d'un surdosage léger prolongé, plutôt qu'après un seul surdosage aigu.

Le cas d'un patient ayant ingéré une dose unique de 7,5 g d'azathioprine a été rapporté. Les symptômes aigus comprenaient des nausées, des vomissements et une diarrhée, suivis d'une leucopénie modérée et d'une légère altération de la fonction hépatique. Le patient s'est rétabli sans séquelles.

Traitement

Étant donné qu'il n'existe aucun antidote spécifique, il convient de surveiller étroitement la numération sanguine, d'instaurer un traitement symptomatique approprié, si nécessaire, et de procéder à une transfusion sanguine adéquate.

En cas de surdosage, les mesures actives (telles que l'utilisation de charbon actif) ne seront probablement efficaces que si elles sont effectuées dans les 60 minutes suivant l'ingestion.

Même si l'azathioprine s'élimine partiellement par dialyse, on ignore le bénéfice de la dialyse chez les patients ayant subi un surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: immunosuppresseurs, autres immunosuppresseurs,
Code ATC: L04AX01

Mécanisme d'action

L'azathioprine est un promédicament inactif de la 6-mercaptopurine (6-MP), qui agit en tant qu'antagoniste des purines, mais nécessite une absorption cellulaire et un anabolisme intracellulaire en nucléotides thioguaniniques (NTG) pour exercer une immunosuppression. Les NTG et d'autres métabolites (par exemple les 6-méthylmercaptopurine ribonucléotides) inhibent la synthèse *de novo* des purines et les interconversions entre les nucléotides puriniques. Les NTG sont également incorporés dans les acides nucléiques, ce qui contribue aux effets immunosuppresseurs du médicament.

D'autres mécanismes potentiels de l'azathioprine incluent:

- l'inhibition de nombreuses voies de la biosynthèse des acides nucléiques, empêchant ainsi la prolifération et l'activité des cellules impliquées dans la réponse immunitaire (lymphocytes B et T).

En raison de ces mécanismes, l'effet thérapeutique de l'azathioprine peut n'apparaître qu'après plusieurs semaines ou mois de traitement (voir rubrique 4.2).

Contrairement à la 6-MP, l'activité du métabolite 1-méthyl-4-nitro-5-thioimidazole de l'azathioprine n'a pas été clairement déterminée. Cependant, par comparaison avec la 6-MP, elle semble modifier l'activité de l'azathioprine dans plusieurs systèmes.

Une étude contrôlée incluant des patients atteints de myasthénie en situation d'échec thérapeutique a démontré la supériorité de l'azathioprine (2,5 mg/kg de poids corporel/jour) en association avec la prednisolone par rapport à la prednisolone et au placebo. En outre, un effet d'épargne en glucocorticoïdes a été observé après 15 mois. Après 36 mois, 63 % des patients du groupe traité par l'azathioprine n'ont pas eu besoin de glucocorticoïdes supplémentaires, contre seulement 20 % des patients du groupe placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de l'azathioprine est incomplète et variable. La biodisponibilité absolue moyenne de la 6-MP après administration d'azathioprine 50 mg est de 47 % (27-80 %). Le niveau d'absorption de l'azathioprine est similaire dans les différentes parties du tractus gastro-intestinal, y compris dans l'estomac, le jéjunum et le cæcum. Cependant, le niveau d'absorption de 6-MP après administration d'azathioprine varie en fonction de l'endroit où a lieu l'absorption, le niveau d'absorption étant le plus élevé dans le jéjunum, puis dans l'estomac et le cæcum.

Dans une étude comparative de biodisponibilité chez des volontaires adultes sains (n = 29), il a été démontré que 50 mg de suspension buvable d'azathioprine sont bioéquivalents au médicament de référence en comprimé de 50 mg pour l'ASC, mais pas pour la C_{max} . La C_{max} moyenne (IC à 90 %) obtenue avec la suspension buvable était supérieure de 12 % (93 % à 135 %) à celle du comprimé, bien que l'intervalle des C_{max} observées était plus ou moins le même pour la suspension buvable et le comprimé: 5,7 à 40,0 et 4,4 à 39,5 ng/mL, respectivement.

Bien qu'aucune étude sur les effets des aliments n'ait été réalisée, des études pharmacocinétiques avec la 6-mercaptopurine ont été menées et sont pertinentes pour l'azathioprine. La biodisponibilité relative moyenne de la 6-mercaptopurine était inférieure d'environ 26 % après administration avec des aliments et du lait par rapport à celle obtenue après un jeûne.

La 6-mercaptopurine n'est pas stable dans le lait en raison de la présence de xanthine oxydase (dégradation de 30 % en 30 minutes) (voir «Biotransformation»). L'azathioprine doit être prise au moins une heure avant ou deux heures après un repas ou l'ingestion de lait (voir rubrique 4.2).

Il n'y a pas de corrélation entre les concentrations plasmatiques d'azathioprine et de 6-mercaptopurine et l'efficacité thérapeutique ou la toxicité de l'azathioprine.

Distribution

L'azathioprine est rapidement distribuée dans l'organisme. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vd_{eq}) de l'azathioprine n'est pas connu. Le Vd_{eq} apparent moyen (\pm écart type) de la 6-MP est de 0,9 (\pm 0,8) l/kg, bien que cette valeur soit probablement sous-estimée, car la 6-MP est éliminée dans tout le corps et pas seulement dans le foie.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 30 %.

L'azathioprine et ses métabolites passent dans le système nerveux central. La concentration de 6-MP dans le liquide céphalo-rachidien est faible ou négligeable après une administration par voie intraveineuse ou orale.

Biotransformation

L'azathioprine est rapidement décomposée *in vivo* par la glutathion S-transférase en 6-MP et en 1-méthyl-4-nitro-5-thioimidazole. La 6-MP traverse rapidement les membranes cellulaires et est largement métabolisée par de nombreuses voies multi-étapes en métabolites actifs et inactifs sans prédominance d'une enzyme. En raison du métabolisme complexe, tous les cas de manque d'efficacité et/ou de myélosuppression ne peuvent pas être expliqués par l'inhibition d'une seule enzyme. Les enzymes principalement responsables du métabolisme de la 6-MP et de ses métabolites sont l'enzyme polymorphe thiopurine méthyltransférase (TPMT) (voir rubriques 4.4 et 4.5), la xanthine oxydase (voir rubriques 4.5 et 5.2), l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) (voir rubrique 4.5) et l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HPRT). D'autres enzymes impliquées dans la formation des métabolites actifs et inactifs sont la guanosine monophosphate synthétase (GMPS, qui forme les NTG) et l'inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase).

L'azathioprine est également métabolisée par l'aldéhyde oxydase en 8-hydroxy-azathioprine, qui est probablement active. En outre, divers métabolites inactifs sont également formés par d'autres voies métaboliques.

Il a été prouvé que les polymorphismes des gènes codant pour les différents systèmes enzymatiques impliqués dans le métabolisme de l'azathioprine peuvent prédire des effets indésirables du traitement par l'azathioprine.

Thiopurine méthyl transférase (TPMT)

L'activité de la TPMT est inversement proportionnelle à la concentration de nucléotides thioguaniniques dérivés de la 6-mercaptopurine dans les globules rouges, en sachant que des concentrations plus élevées de nucléotides thioguaniniques induisent une réduction plus importante du nombre de globules blancs et de neutrophiles. Les individus ayant un déficit en TPMT présentent des concentrations très élevées de NTG cytotoxiques.

Les tests génotypiques permettent de déterminer le profil allélique du patient. À l'heure actuelle, trois allèles - TPMT*2, TPMT*3A et TPMT*3C - sont présents chez 95 % des personnes présentant une réduction de l'activité de la TPMT.

Environ 0,3 % (1:300) des patients ont deux allèles non fonctionnels (déficit homozygote) du gène codant pour la TPMT et présentent une activité enzymatique faible ou indétectable. Environ 10 % des patients ont un allèle TPMT non fonctionnel (hétérozygote) causant une activité faible ou intermédiaire de la TPMT, alors que 90 % des individus présentent une activité normale de la TPMT avec deux allèles fonctionnels. Pour un groupe d'environ 2 %, cela peut également conduire à une activité TPMT très élevée. Les tests phénotypiques permettent de déterminer le taux de nucléotides thiopuriques ou l'activité de la TPMT dans les globules rouges et peuvent également fournir d'autres informations (voir rubrique 4.4).

Élimination

La demi-vie plasmatique est de 3 à 5 heures. Après administration orale de 100 mg de ³⁵S-azathioprine, 50 % de la radioactivité est excrétée dans l'urine après 24 heures et 12 % dans les selles après 48 heures. Dans l'urine, l'élément principal était le métabolite oxydé de la thio-urée, qui n'a pas d'activité. Moins de 2 % étaient excrétés dans l'urine, sous forme d'azathioprine ou de 6-MP. Chez les sujets sains, l'azathioprine est éliminée rapidement avec une clairance totale supérieure à 3 l/min. Il n'existe aucune donnée sur l'élimination rénale ou la demi-vie de l'azathioprine. La clairance rénale et la demi-vie de la 6-MP sont respectivement de 191 mL/min/m² et de 0,9 heure.

La 6-mercaptopurine a été détectée dans le colostrum et le lait maternel de femmes ayant été traitées par l'azathioprine (la 6-mercaptopurine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations allant de 3,4 ng/mL à 18 ng/mL).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les personnes âgées (voir rubrique 4.2).

Enfants en surpoids

Au cours d'une étude clinique réalisée aux États-Unis, 18 enfants âgés de 3 à 14 ans ont été répartis de manière uniforme dans deux groupes, selon que leur rapport poids/taille était supérieur ou inférieur au 75^e percentile. Chaque enfant recevait un traitement d'entretien par la 6-MP dont la dose était calculée en fonction de leur surface corporelle. L'ASC moyenne (0-∞) de la 6-MP dans le groupe supérieur au 75^e percentile était 2,4 fois plus faible que dans le groupe inférieur au 75^e percentile.

Par conséquent, dans certaines circonstances, les enfants en surpoids nécessitent des doses d'azathioprine à la limite supérieure de l'intervalle de doses, et une étroite surveillance de leur réponse au traitement (voir rubrique 4.2).

Patients présentant une insuffisance rénale

Des études réalisées avec l'azathioprine n'ont révélé aucune différence concernant la pharmacocinétique de la 6-MP chez des patients urémiques, par comparaison avec des patients ayant subi une transplantation rénale. Étant donné qu'on ne dispose que de peu d'informations au sujet des métabolites actifs de l'azathioprine en cas de dysfonctionnement rénal, une réduction de la dose chez les patients présentant une altération de la fonction rénale doit être envisagée (voir rubrique 4.2).

L'azathioprine et/ou ses métabolites sont éliminés par hémodialyse, environ 45 % des métabolites radioactifs étant éliminés au cours d'une dialyse de 8 heures.

Patients présentant une insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique, le métabolisme de l'azathioprine est modifié. La conversion en métabolites actifs est limitée. Cependant, l'élimination des métabolites est réduite (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Une étude incluant des patients ayant subi une transplantation rénale a été réalisée avec l'azathioprine. Les patients ont été répartis en trois groupes: les patients sans maladie hépatique, les patients présentant un dysfonctionnement hépatique (mais sans cirrhose) et les patients présentant un dysfonctionnement hépatique et une cirrhose. L'étude a montré que l'exposition à la 6-mercaptopurine était 1,6 fois plus élevée chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique (mais sans cirrhose) et 6 fois plus élevée chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique et une cirrhose, par comparaison avec les patients sans maladie hépatique. Une réduction de la dose doit donc être envisagée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité pour la reproduction

Dans des études d'embryotoxicité, l'azathioprine a montré une tératogénicité ou une létalité embryonnaire chez différentes espèces animales. Chez le lapin, une dose de 5 à 15 mg/kg de poids corporel/jour a entraîné des anomalies du squelette. Chez les souris et les rats, des doses de 1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour ont été létales pour les embryons.

Mutagénicité

L'azathioprine s'est révélée mutagène dans un certain nombre d'essais de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*.

Carcinogénicité

Dans les études de cancérogénicité à long terme chez des souris et des rats recevant des doses d'azathioprine allant jusqu'à 2 fois la dose thérapeutique humaine et chez des souris immunodéprimées recevant des doses plus faibles, il a été observé une incidence accrue de lymphosarcomes (souris) et de tumeurs et carcinomes à cellules squameuses (rats).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Benzoate de sodium (E211)
Sucralose (E955)
Arôme banane
Acide citrique monohydraté
Cellulose microcristalline et carmellose sodique
Gomme xanthane
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans
Après la première ouverture: 12 semaines

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
À conserver dans le flacon hermétiquement fermé (voir rubrique 6.6).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre ambré de type III, muni d'une fermeture inviolable avec sécurité enfant (PEHD avec revêtement en polyéthylène expansé), contenant 200 mL de suspension buvable.

Chaque boîte contient un flacon, un adaptateur de flacon PEBD, une seringue doseuse pour administration orale de 3 mL avec un piston (graduée tous les 0,1 mL) et une seringue doseuse pour administration orale de 10 mL avec un piston (graduée tous les 0,25 mL).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Toute personne manipulant Jayempi doit se laver les mains avant et après l'administration d'une dose. Pour réduire le risque d'exposition, les parents et le personnel soignant doivent porter des gants à usage unique lors de la manipulation de Jayempi.

Tout contact avec la peau ou une muqueuse doit être évité. Si Jayempi entre en contact avec la peau ou une muqueuse, la zone concernée doit être immédiatement et abondamment lavée au savon et à l'eau. Tout produit renversé doit être essuyé immédiatement.

Les femmes enceintes, qui prévoient de l'être ou qui allaitent ne doivent pas manipuler Jayempi.

Les parents, le personnel soignant et les patients doivent être avertis de conserver Jayempi hors de la vue et de la portée des enfants, de préférence dans un placard verrouillé. Une ingestion accidentelle peut être mortelle chez les enfants.

Conserver le flacon soigneusement fermé de façon à protéger l'intégrité du médicament et minimiser le risque de déversement accidentel.

Le flacon doit être agité pour s'assurer que la suspension buvable est bien mélangée.

Élimination

Jayempi est cytotoxique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1557/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 21 juin 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jayempi 10 mg/mL, suspension buvable
azathioprine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de suspension contient 10 mg d'azathioprine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du benzoate de sodium (E211).
Consulter la notice pour plus de détails.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension buvable
Un flacon
Un adaptateur de flacon
Une seringue doseuse de 3 mL
Une seringue doseuse de 10 mL

200 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Prendre le médicament selon les instructions de votre médecin en utilisant les seringues doseuses fournies.
Agitez le flacon avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique: manipuler avec précaution.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Éliminer 12 semaines après première ouverture.

Date d'ouverture: _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1557/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Jayempi

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jayempi 10 mg/mL, suspension buvable
azathioprine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de suspension contient 10 mg d'azathioprine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du benzoate de sodium (E211).
Consulter la notice pour plus de détails.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension buvable
200 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Prendre le médicament selon les instructions de votre médecin en utilisant les seringues doseuses fournies.
Agitez le flacon avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique: manipuler avec précaution.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Éliminer 12 semaines après première ouverture.
Date d'ouverture: _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1557/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Jayempi 10 mg/mL suspension buvable azathioprine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Jayempi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Jayempi
3. Comment prendre Jayempi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Jayempi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Jayempi et dans quels cas est-il utilisé

Jayempi 10 mg/mL suspension buvable contient la substance active azathioprine. Il appartient au groupe des médicaments appelés immunosuppresseurs. Ces médicaments réduisent l'activité de votre système immunitaire (les défenses de l'organisme).

Jayempi est utilisé pour:

- Empêcher votre corps de rejeter un organe transplanté. Jayempi est généralement utilisé en association avec d'autres immunosuppresseurs dans ce but.
- Traiter certaines maladies de longue durée où le système immunitaire réagit contre votre corps. Jayempi est généralement utilisé en association avec des stéroïdes ou d'autres médicaments anti-inflammatoires. Ces maladies comprennent:
 - la polyarthrite rhumatoïde sévère ou la polyarthrite chronique (inflammation chronique de longue durée de plusieurs articulations) qui ne peut être contrôlée par d'autres médicaments;
 - les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladies de l'intestin telles que la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse);
 - l'hépatite chronique (hépatite auto-immune), une maladie hépatique;
 - le lupus érythémateux disséminé (maladie dans laquelle le système immunitaire s'attaque à différents organes);
 - la dermatomyosite (aggravation d'une inflammation musculaire accompagnée d'une éruption cutanée);
 - la périartérite noueuse (inflammation des vaisseaux sanguins);
 - le pemphigus vulgaire et la pemphigoïde bulleuse (maladies caractérisées par la formation de cloques sur la peau);
 - la maladie de Behçet (inflammation récurrente, notamment des yeux et des muqueuses buccales et génitales);
 - l'anémie hémolytique auto-immune réfractaire (maladie du sang dans laquelle les globules rouges sont détruits);
 - le purpura thrombocytopénique idiopathique réfractaire chronique (saignement sous la peau dû à la destruction des plaquettes et à la réduction de leur nombre).

- Traiter la sclérose en plaques récurrente.
- Traiter la myasthénie généralisée (une maladie qui affecte les nerfs et provoque une faiblesse musculaire). Dans certains cas, Jayempi est administré en association avec un stéroïde au début du traitement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Jayempi

Ne prenez jamais Jayempi

- si vous êtes **allergique** à l'azathioprine, un autre médicament du nom de mercaptopurine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6);
- si vous allaitez;
- si vous avez récemment été vacciné avec un vaccin à virus vivant tel que le vaccin contre la tuberculose (BCG), la varicelle, ROR (rougeole, oreillons et rubéole) ou la fièvre jaune.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Jayempi:

- si vous êtes atteint d'une infection sévère;
- si vous êtes atteint d'une maladie hépatique sévère;
- si vous êtes atteint d'une maladie de la moelle osseuse ou du pancréas;
- si vous êtes atteint d'une affection connue sous le nom de syndrome de Lesch-Nyhan (déficit héréditaire de l'enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase);
- si vous êtes atteint d'une maladie où votre organisme ne produit pas suffisamment d'une enzyme appelée thiopurine méthyltransférase (TPMT) ou de NUDT15 (nudix hydrolase 15);
- si vous prenez des médicaments comme la mésalazine, l'olsalazine ou la sulfasalazine (pour le traitement d'une maladie inflammatoire de l'intestin);
- si vous prenez des médicaments qui affectent la fonction médullaire (pour la production des cellules sanguines), tels que la pénicillamine et les médicaments cytotoxiques.

Si vous remarquez des ecchymoses ou des saignements inexplicables pendant le traitement ou si vous présentez des signes d'infection, contactez immédiatement votre médecin.

Infections

Le traitement par Jayempi augmente le risque d'infections et les infections peuvent devenir plus sévères (voir également rubrique 4).

La varicelle (causée par le virus varicelle-zona VVZ) pouvant être sévère lorsque vous prenez Jayempi, vous devez éviter tout contact avec les personnes atteintes de varicelle ou de zona.

Informez votre médecin si vous entrez en contact avec une personne atteinte de la varicelle ou du zona.

Votre médecin décidera si vous avez besoin d'un traitement antiviral et si vous devez arrêter le traitement par Jayempi.

Analyses sanguines

Vous devrez effectuer une analyse sanguine pour vérifier votre numération sanguine au moins une fois par semaine pendant les 8 premières semaines de traitement. Vous pouvez avoir besoin d'analyses sanguines plus fréquentes si vous:

- prenez de fortes doses de Jayempi;
- êtes âgés;
- souffrez de troubles rénaux ou hépatiques.

Après 8 semaines, votre numération sanguine doit être vérifiée une fois par mois ou au moins tous les 3 mois.

Variants du gène TPMT et NUDT15

Si vous êtes porteur de variants héréditaires du gène TPMT et/ou NUDT15 (des gènes impliqués dans la dégradation de l'azathioprine dans l'organisme), vous présentez un risque plus élevé d'infections et de perte de cheveux et votre médecin peut dans ce cas vous donner une dose plus faible.

Votre médecin peut également vous demander d'effectuer des tests pour vérifier dans quelle mesure votre corps sera capable de dégrader ce médicament. Votre médecin peut modifier votre dose après ces tests.

Pellagre

Veillez contacter immédiatement votre médecin si vous présentez une diarrhée, une éruption cutanée pigmentée localisée (dermatite), une diminution de vos capacités de mémorisation, de raisonnement et d'autres facultés de réflexion (démence), car ces symptômes pourraient indiquer une carence en vitamine B3 (carence en acide nicotinique/pellagre).

Domage au foie

Le traitement par Jayempi peut affecter le foie et votre médecin surveillera régulièrement votre fonction hépatique. Informez votre médecin si vous présentez des symptômes de lésions hépatiques (voir rubrique 4 «Effets indésirables éventuels»).

La prise de Jayempi est susceptible d'accroître le risque de développer:

- une affection sévère appelée syndrome d'activation macrophagique (activation excessive des globules blancs associée à une inflammation), qui survient habituellement chez les personnes présentant certains types d'arthrite;
- des tumeurs, en particulier si vous recevez un traitement immunosuppresseur à fortes doses ou pendant une longue période;
- des cancers tels que le cancer de la peau causé par l'exposition au soleil, vous devez donc éviter toute exposition inutile au soleil et aux rayonnements UV, porter des vêtements protecteurs et utiliser une crème solaire (indice de protection solaire de 30 au minimum);
- des syndromes lymphoprolifératifs (lorsque l'organisme produit des globules blancs appelés lymphocytes de manière incontrôlée) qui, dans le cas de traitements incluant plusieurs immunosuppresseurs (dont des thiopurines comme l'azathioprine), peuvent entraîner la mort;
- des infections virales du système lymphatique (syndromes lymphoprolifératifs liés au virus d'Epstein-Barr), surtout si plusieurs immunosuppresseurs sont administrés simultanément.

Autres médicaments et Jayempi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Jayempi peut affecter la façon dont certains médicaments agissent. Par ailleurs, certains médicaments peuvent affecter la façon dont Jayempi agit:

- la **ribavirine**, utilisée dans le traitement des infections virales;
- **l'allopurinol, l'oxipurinol ou le thiopurinol** ou autres inhibiteurs de la xanthine oxydase, comme le **fébuxostat** (principalement utilisés dans le traitement de la goutte);
- **la mésalazine, l'olsalazine et la sulfasalazine** (utilisées dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comme la maladie de Crohn);
- **les anticoagulants** tels que la **warfarine**;
- **les inhibiteurs de l'ECA** (tels que l'énalapril, le lisinopril, le péridopril et le ramipril, utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle ou de l'insuffisance cardiaque);
- **le triméthoprime associé au sulfaméthoxazole** (antibiotique);
- **la cimétidine** (utilisée dans le traitement des ulcères du tube digestif);
- **l'indométacine** (utilisée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde);
- **la pénicillamine** (principalement utilisée dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde);

- **les médicaments cytotoxiques** (utilisés dans le traitement des tumeurs, tels que le **méthotrexate**);
- **la vaccination avec des vaccins à virus vivants** au cours du traitement par Jayempi peut être nuisible et doit être évitée;
- **l'atracurium** ou le chlorure de **suxaméthonium** utilisés comme relaxants musculaires en chirurgie;
- **l'infliximab** (utilisé dans le traitement des maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn et le psoriasis).

Avant une intervention chirurgicale, informez votre médecin que vous prenez de l'azathioprine car les relaxants musculaires utilisés lors de l'anesthésie peuvent interagir avec l'azathioprine.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Les femmes prenant Jayempi ou les partenaires féminines des hommes prenant Jayempi ne doivent pas tomber enceintes pendant le traitement et pendant les 6 mois qui suivent. Les hommes et les femmes qui prennent Jayempi doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant les 6 mois qui suivent. Les dispositifs intra-utérins ne sont pas appropriés pour la contraception des femmes prenant Jayempi (ou chez les femmes dont le partenaire masculin prend Jayempi).

Si vous planifiez une grossesse, parlez-en à votre médecin.

Si vous êtes enceinte, vous ne devez prendre Jayempi que si votre médecin vous l'a demandé. **Si vous êtes ou pensez être enceinte, vous devez en informer votre médecin immédiatement.**

Veillez contacter immédiatement votre médecin si vous présentez des démangeaisons intenses, sans éruption cutanée, pendant votre grossesse. Vous pouvez également présenter des nausées et une perte d'appétit simultanément aux démangeaisons, ce qui indique que vous souffrez d'une affection dénommée cholestase gravidique (qui affecte le foie au cours de la grossesse).

Des modifications de la numération sanguine peuvent survenir chez les nouveau-nés de mères ayant reçu de l'azathioprine pendant leur grossesse. Il est recommandé de vérifier régulièrement la numération sanguine pendant la grossesse.

N'allaitez pas au cours du traitement par Jayempi. En effet, de petites quantités peuvent passer dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous ressentez un effet ou si vous avez des vertiges pendant que vous prenez ce médicament.

Jayempi contient du benzoate de sodium (E211).

Ce médicament contient 1,5 mg de benzoate de sodium (E211) par mL. Le benzoate de sodium peut exacerber un ictère (coloration jaune de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à l'âge de 4 semaines).

Jayempi contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

3. Comment prendre Jayempi

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Dose

La dose de Jayempi dépend de votre poids, de l'affection traitée, du degré de contrôle de l'affection et de votre état de santé général. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient et pourra l'ajuster au cours du traitement. Le médecin vous dira combien de temps vous devrez continuer à prendre le médicament.

Pour prévenir le rejet d'organe après une transplantation, la dose initiale habituelle est de 5 mg par kg de poids corporel par jour et la dose est ensuite réduite après quelques semaines ou mois pour atteindre entre 1 et 4 mg par kg de poids corporel par jour.

La dose pour les autres affections est généralement comprise entre 1 et 3 mg par kg de poids corporel par jour.

Maladie rénale/hépatique

Votre dose peut être réduite si vous êtes atteint d'une maladie rénale ou hépatique.

Utilisation chez les enfants

La dose pour les enfants et les adolescents est la même que celle pour les adultes.

La sécurité et l'efficacité de l'azathioprine chez les enfants n'ont pas encore été établies pour le traitement de l'inflammation chronique des articulations (arthrite juvénile idiopathique) et de la sclérose en plaques. Par conséquent, l'utilisation de Jayempi pour le traitement de ces affections chez les enfants n'est pas recommandée.

Utilisation chez les patients âgés

Une dose réduite peut être nécessaire.

Jayempi avec des aliments et boissons

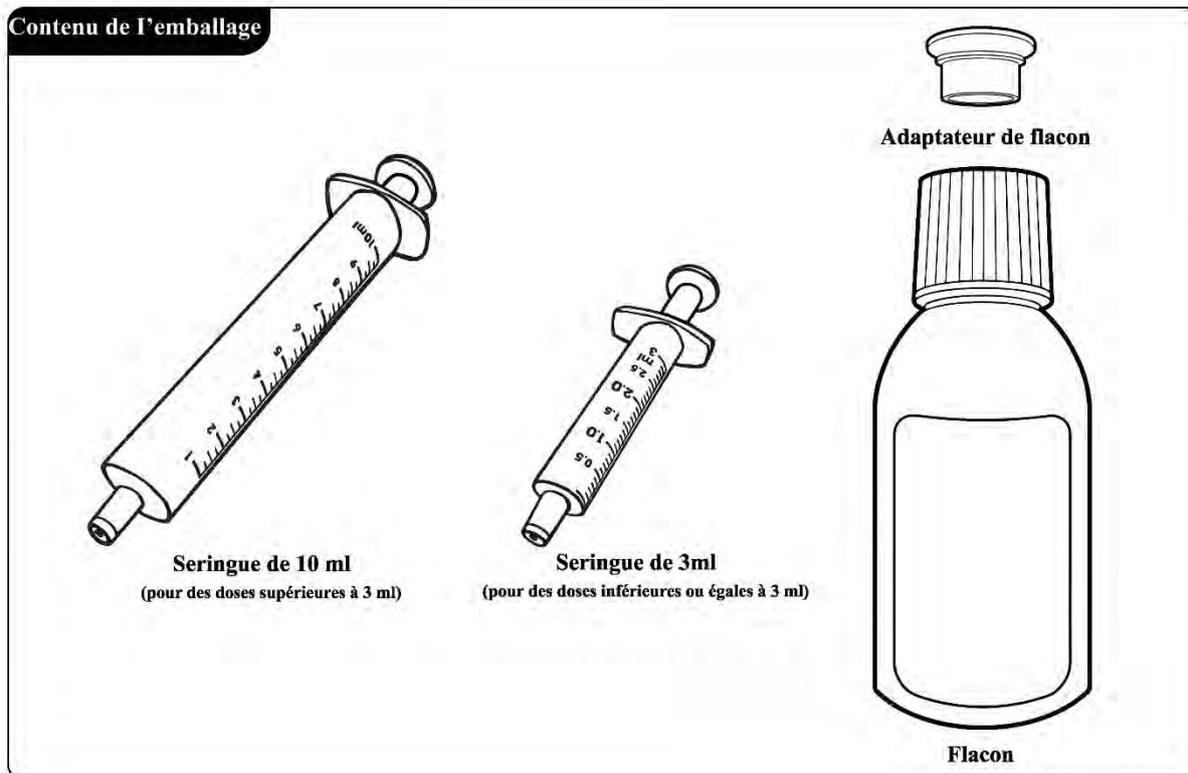
Jayempi doit être pris au moins une heure avant ou deux heures après un repas ou l'ingestion de lait. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Vous devez boire un peu d'eau après chaque dose de Jayempi. Cela permet de s'assurer que la totalité de la dose du médicament pénètre dans votre système digestif.

Manipulation

La boîte contient un flacon de 200 mL de médicament, un bouchon, un adaptateur de flacon et deux seringues doseuses (une seringue de 3 mL et une seringue de 10 mL). Utilisez toujours les seringues fournies pour prendre votre médicament.

Contenu de l'emballage



- La **petite** seringue pour administration orale de 3 mL est marquée de 0,5 mL à 3 mL avec de petites graduations tous les 0,1 mL. Elle est utilisée pour mesurer des doses allant jusqu'à 30 mg, par paliers de 1 mg (0,1 mL).
Par exemple:
 - si la dose prescrite est de 14 mg, utilisez la seringue de 3 mL et aspirez un volume de 1,4 mL;
 - si la dose prescrite est de 26 mg, utilisez la seringue de 3 mL et aspirez un volume de 2,6 mL.
- La **grande** seringue pour administration orale de 10 mL est marquée de 1 mL à 10 mL avec de petites graduations tous les 0,25 mL. Elle est utilisée pour mesurer des doses supérieures à 30 mg, par paliers de 2,5 mg (0,25 mL).
Par exemple:
 - si la dose prescrite est de 32 mg, utilisez la seringue de 10 mL et aspirez un volume de 3,25 mL;
 - si la dose prescrite est de 54 mg, utilisez la seringue de 10 mL et aspirez un volume de 5,5 mL;
 - si la dose prescrite est de 140 mg, utilisez la seringue de 10 mL deux fois, pour aspirer une dose de 10,0 mL puis une dose de 4,0 mL (14 mL au total).

Il est important d'utiliser la seringue doseuse adaptée à votre cas. Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera la seringue à utiliser en fonction de la dose qui vous a été prescrite.

Si vous prenez ou donnez le médicament à un enfant ou à une autre personne, lavez-vous les mains avant et après l'administration. Essayez immédiatement tout médicament renversé. Pour diminuer le risque de contact avec le médicament, utilisez des gants à usage unique lors de la manipulation de Jayempi.

Si Jayempi entre en contact avec la peau, les yeux ou le nez, lavez la zone concernée immédiatement et abondamment à l'eau et au savon.

Lorsque vous utilisez le médicament, suivez les instructions ci-dessous:

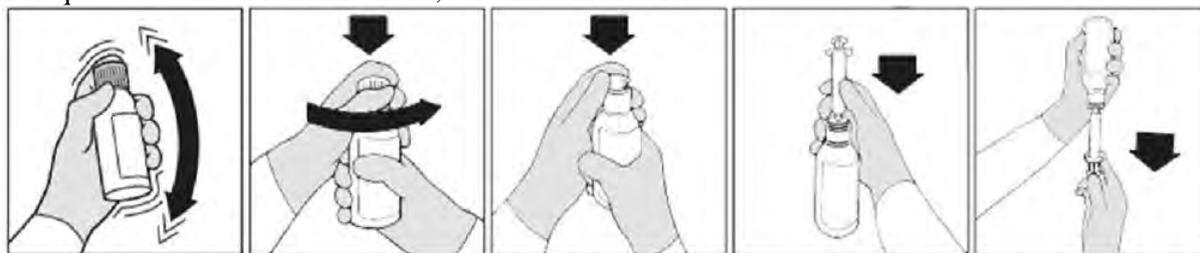


Figure 1

Figure 2

Figure 3

Figure 4

Figure 5

1. Mettez des gants à usage unique avant de manipuler Jayempi.
2. Agitez le flacon pour bien mélanger le médicament (**figure 1**).
3. Retirez le bouchon du flacon (**figure 2**). Poussez l'adaptateur fermement dans le haut du flacon et laissez-le en place pour le prélèvement des futures doses (**figure 3**).
4. Poussez l'extrémité de la seringue doseuse à travers le trou de l'adaptateur (**figure 4**). Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera la seringue à utiliser.
5. Retournez le flacon (**figure 5**).
6. Tirez le piston de la seringue vers le bas, de façon à ce que le médicament soit aspiré du flacon dans la seringue. Tirez le piston jusqu'au trait de graduation correspondant à la dose prescrite (**figure 5**). Si vous avez un doute concernant la quantité de médicament à aspirer dans la seringue, demandez toujours conseil à votre médecin ou à votre infirmier/ère.
7. Remettez le flacon à l'endroit et retirez avec précaution la seringue de l'adaptateur, en la tenant par le corps et non par le piston.
8. Placez doucement l'extrémité de la seringue dans votre bouche et vers l'intérieur de votre joue.
9. Poussez lentement et doucement le piston vers le bas pour expulser délicatement le médicament vers l'intérieur de votre joue et avalez. **NE POUSSEZ PAS** trop fort sur le piston, ni ne faites couler le médicament dans le fond de votre bouche ou dans votre gorge, car vous pourriez vous étouffer.
10. Retirez la seringue de votre bouche.
11. Avalez la dose de suspension buvable, puis buvez un peu d'eau, afin de vous assurer qu'il ne reste pas de médicament dans votre bouche.
12. Replacer le bouchon sur le flacon en laissant l'adaptateur en place. Assurez-vous que le bouchon est soigneusement fermé.
13. Lavez la seringue à l'eau froide ou tiède du robinet et rincez bien. Maintenez la seringue sous l'eau et actionnez le piston vers le haut et le bas plusieurs fois, pour vous assurer que l'intérieur de la seringue est propre. Laissez la seringue sécher complètement avant de l'utiliser à nouveau pour la dose suivante. Conservez la seringue dans un endroit propre avec le médicament.

Répétez les étapes ci-dessus pour chaque dose, selon les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.

Si vous avez pris plus de Jayempi que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Jayempi que vous n'auriez dû, parlez-en à votre médecin ou allez à l'hôpital immédiatement. Emportez la boîte du médicament avec vous.

L'effet le plus probable d'un surdosage est une aplasie médullaire atteignant son maximum 9 à 14 jours après l'administration.

L'aplasie médullaire réduit votre numération sanguine et, dans les cas sévères, entraîne des infections dangereuses et d'autres effets graves. Parmi les symptômes de l'aplasie médullaire figurent la fatigue, les ulcères de la bouche et de la gorge, la fièvre et les infections, ainsi que des ecchymoses et des saignements inexplicables.

Si vous oubliez de prendre Jayempi

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante comme d'habitude.

Si vous avez oublié plus d'une dose, parlez-en à votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre Jayempi

Le traitement par Jayempi doit toujours se faire sous étroite surveillance médicale. Si vous souhaitez interrompre ou arrêter le traitement, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable grave parmi ceux énumérés ci-dessous, arrêtez de prendre Jayempi et parlez-en à votre médecin ou allez à l'hôpital immédiatement:

- une réaction allergique, dont les signes peuvent être: fatigue générale, vertiges, nausées, vomissements ou diarrhée, température élevée (fièvre), frissons, rougeur de la peau, nodules cutanés ou éruption cutanée, douleurs musculaires ou articulaires, changement de couleur de l'urine (problèmes rénaux), confusion, sensation d'étourdissement ou de faiblesse (causée par une faible pression artérielle);
- des problèmes au niveau de votre sang et de votre moelle osseuse, se manifestant par des signes comprenant une faiblesse, de la fatigue, une pâleur, des bleus fréquents, des saignements inhabituels ou des infections (qui peuvent constituer des effets secondaires très fréquents pouvant affecter plus d'une personne sur 10).

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable grave parmi ceux énumérés ci-dessous, parlez-en à votre médecin ou allez à l'hôpital immédiatement:

- de la fièvre ou vous remarquez des signes d'infection, tels que des maux de tête et des douleurs corporelles, une toux ou des difficultés à respirer (comme dans le cas d'une infection thoracique);
- si vous entrez en contact avec une personne atteinte de la varicelle ou du zona;
- vous remarquez l'un des éléments suivants: selles noires (à l'aspect de goudron), sang dans les selles, douleurs abdominales ou jaunissement de la peau et du blanc de l'œil;
- vous avez facilement des ecchymoses ou remarquez des saignements inhabituels;
- vous vous sentez extrêmement fatigué;
- vous remarquez des boutons partout sur le corps;
- vous remarquez des modifications cutanées, par exemple des cloques ou une desquamation;
- votre santé se dégrade soudainement.

Les autres effets indésirables comprennent:

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- Un faible taux de leucocytes dans vos analyses sanguines (leucopénie), ce qui peut provoquer une infection.
- Infections chez les patients transplantés qui prennent Jayempi en association avec d'autres immunosuppresseurs.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)

- Un faible taux de plaquettes (thrombocytopénie), ce qui peut entraîner des ecchymoses ou des saignements.
- Nausées, parfois associées à des vomissements.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)

- Un faible taux de globules rouges (anémie), qui peut entraîner de la fatigue, des maux de tête, un essoufflement à l'effort, des vertiges et une pâleur.
- Inflammation du pancréas, notamment chez les patients transplantés et les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
- Infections chez les patients qui n'ont pas reçu d'autres immunosuppresseurs en association avec l'azathioprine.
- Réactions d'hypersensibilité. Dans de très rares cas, des réactions d'hypersensibilité mortelles ont été observées.
- Des problèmes hépatiques, qui peuvent entraîner des selles pâles, une urine foncée, des démangeaisons et un jaunissement de la peau et des yeux.
- Congestion de la vésicule biliaire.
- Détérioration de la fonction hépatique.

Les atteintes hépatiques et la congestion de la vésicule biliaire sont dépendantes de la dose et diminuent généralement après l'arrêt du traitement.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- Différents types de cancer, notamment du sang, de la lymphe et de la peau (troubles malins du système sanguin tels que les leucémies myéloïdes aiguës et les myélodysplasies, qui sont typiques de l'immunodépression).
- Réduction du nombre de certains leucocytes ou globules rouges (agranulocytose, anémie aplasique, hypoplasie érythroïde), de toutes les cellules sanguines (pancytopénie), une augmentation de la présence de globules rouges immatures anormaux et de taille inhabituellement grande (anémie mégaloblastique) et de globules rouges de petite taille dans le sang.
Bien que les modifications de la numération sanguine surviennent généralement au début du traitement, elles peuvent également survenir plus tard, pendant le traitement. Par conséquent, une vérification régulière de la numération sanguine est conseillée, même pour les patients qui restent stables, pendant un traitement de longue durée.
- Lésions hépatiques graves potentiellement mortelles, en particulier chez les patients recevant un traitement à long terme (comme les lésions hépatiques, l'hypertension portale non cirrhotique, la maladie vasculaire portosinoïdale). Informez votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants: jaunissement de la peau et du blanc des yeux (ictère), propension aux ecchymoses, inconfort intestinal, perte d'appétit, fatigue, nausées ou vomissements.
Dans certains cas, l'arrêt du traitement par Jayempi peut améliorer les symptômes.
- Perte de cheveux. Dans de nombreux cas, la situation peut s'améliorer même si vous continuez à prendre de l'azathioprine. La relation entre la perte de cheveux et l'utilisation de l'azathioprine n'est pas claire.

Effets indésirables très rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10 000)

- Anémie due à une dégradation accrue des globules rouges (anémie hémolytique).

- Réactions cutanées sévères avec formation de cloques et décollement de la peau, notamment sur les extrémités, dans la bouche, les yeux et les parties génitales, associées à un mauvais état général et à de la fièvre (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique). Diverses réactions d'origine potentiellement allergique ont été signalées. Les signes de telles réactions d'hypersensibilité peuvent être une sensation de malaise, des vertiges, une somnolence, des nausées, des vomissements, une diarrhée, de la fièvre, des frissons, des éruptions cutanées, une inflammation vasculaire, des douleurs musculaires et articulaires, une chute de pression artérielle, des problèmes rénaux et hépatiques et une obstruction des voies biliaires (obstruction biliaire). Dans de très rares cas, des réactions d'hypersensibilité mortelles ont été signalées.
- La pneumonie s'améliore après l'arrêt du traitement par Jayempi.
- Maladies inflammatoires sévères du côlon (colite, diverticulite) et perforation de l'intestin chez les patients transplantés.
- Diarrhée sévère chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.
- Troubles gastro-intestinaux entraînant diarrhée, douleurs abdominales, constipation, nausées et vomissements.
- Un certain type de lymphome (lymphome hépatosplénique à lymphocytes T).
- Maladie de la substance blanche du cerveau (leucoencéphalopathie multifocale progressive, LEMP), causée par le virus JC.

Si vous souffrez de nausées avec des vomissements occasionnels, votre médecin peut vous demander de prendre Jayempi après un repas pour réduire ces symptômes. Informez votre médecin si vous avez une diarrhée sévère ou des nausées et des vomissements.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Carence en vitamine B3 (pellagre) associée à une éruption cutanée pigmentée localisée (dermatite), une diarrhée et une diminution des capacités de mémorisation, de raisonnement ou de pensée (démence).
- Vous pouvez présenter une éruption cutanée (boutons rouges, roses ou violets douloureux au toucher), en particulier sur les bras, les mains, les doigts, le visage et le cou, qui peuvent également s'accompagner de fièvre (syndrome de Sweet, aussi connu sous le nom de dermatose aiguë fébrile neutrophilique).
- Sensibilité à la lumière du soleil qui peut provoquer une décoloration de la peau ou une éruption cutanée.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Jayempi

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Conservez le flacon soigneusement fermé de façon à éviter la détérioration du produit et réduire le risque de renversement accidentel.
- Après ouverture du flacon, éliminez le contenu non utilisé après 12 semaines.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Jayempi

La substance active est l'azathioprine. Un mL de suspension contient 10 mg d'azathioprine.

Les autres composants sont: benzoate de sodium (E211), sucralose (E955), arôme banane, acide citrique monohydraté, cellulose microcristalline et carmellose sodique, gomme xanthane et eau purifiée. Voir rubrique 2 «Jayempi contient du benzoate de sodium» et «Jayempi contient du sodium».

Comment se présente Jayempi et contenu de l'emballage extérieur

Jayempi est une suspension buvable jaune et visqueuse. Il est conditionné dans des flacons en verre de 200 mL munis d'un bouchon avec fermeture de sécurité enfants. Chaque boîte contient un flacon, un adaptateur de flacon et deux seringues doseuses (une seringue de 3 mL graduée avec un piston et une seringue de 10 mL graduée avec un piston).

Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera la seringue à utiliser en fonction de la dose prescrite.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Pour mesurer la dose en mL conformément à la posologie prescrite, deux seringues pour administration orale sont incluses dans l'emballage, une seringue de 3 mL et une seringue de 10 mL. Les seringues pour administration orale sont graduées tous les 0,1 mL (1 mg) et 0,25 mL (2,5 mg) respectivement.

Le tableau ci-dessous montre, en fonction de l'âge et du poids et pour différentes doses, la conversion de la dose (mg) en volume (mL) en utilisant les deux seringues pour administration orale.

Tableau 1: Conversion de la dose (mg) en volume (mL) en utilisant les deux seringues pour administration orale

Âge (ans)	Poids* (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 mois	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 mois	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 mois	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 mois	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 mois	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 mois	7,9	7,9	0,8	15,8	1,6	23,7	2,4	31,6	3,25	39,5	4,00
1,0	9,6	9,6	1,0	19,2	1,9	28,8	2,9	38,4	3,75	48,0	4,75
1,5	10,9	10,9	1,1	21,8	2,2	32,7	3,25	43,6	4,25	54,5	5,50
2,0	12,2	12,2	1,2	24,4	2,4	36,6	3,75	48,8	5,00	61,0	6,00
3,0	14,3	14,3	1,4	28,6	2,9	42,9	4,25	57,2	5,75	71,5	7,25
4,0	16,3	16,3	1,6	32,6	3,25	48,9	5,00	65,2	6,50	81,5	8,25
5,0	18,3	18,3	1,8	36,6	3,75	54,9	5,50	73,2	7,25	91,5	9,25
6,0	20,5	20,5	2,1	41,0	4,00	61,5	6,25	82,0	8,25	102,5	10,25
7,0	22,9	22,9	2,3	45,8	4,50	68,7	7,00	91,6	9,25	114,5	11,50
8,0	25,4	25,4	2,5	50,8	5,00	76,2	7,50	101,6	10,25	127,0	12,75
9,0	28,1	28,1	2,8	56,2	5,50	84,3	8,50	112,4	11,25	140,5	14,00
10,0	31,2	31,2	3,0	62,4	6,25	93,6	9,25	124,8	12,50	156,0	15,50
12,0	38,2	38,2	3,75	76,4	7,75	114,6	11,50	152,8	15,25	191,0	19,00
15,0	55,5	55,5	5,50	111,0	11,00	166,5	16,75	222,0	22,25	277,5	27,75
18,0	67,0	67,0	6,75	134,0	13,50	201,0	20,00	268,0	26,75	335,0	33,50

* 50^{ème} percentile pour les garçons, extrait des courbes de croissance de l'OMS (0-10 ans) et du Royaume-Uni (11-18 ans)

† Doses inférieures ou égales à 30 mg à prélever à l'aide de la seringue pour administration orale de 3 mL graduée tous les 0,1 mL. Les doses supérieures à 30 mg doivent être administrées à l'aide de la seringue pour administration orale de 10 mL graduée tous les 2,5 mL (cases ombrées).

Le professionnel de santé doit conseiller au patient ou au soignant la seringue à utiliser pour s'assurer que le volume correct est administré.