

Imuran®

azatioprina



Comprimidos revestidos

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Cartucho contendo 50 comprimidos revestidos.

USO PEDIÁTRICO E ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO COMPLETA

Cada comprimido contém:

azatioprina50 mg

excipientes (lactose, amido de milho, amido pré-gelatinizado, ácido esteárico, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, polietilenoglicol) q.s.p..... 1 comprimido

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

Imuran® é usado como agente imunossupressor, isto é, como um medicamento para reduzir reações de defesa do organismo, quando o médico as considerar excessivas, inadequadas ou indesejáveis no momento. Isto pode ocorrer na vigência de determinadas doenças denominadas auto-ímmunes (isto é, quando o organismo passa a atacar e prejudicar seus próprios órgãos) e após transplantes (para evitar a rejeição do órgão transplantado, por exemplo).

Cuidados de armazenamento

Mantenha o medicamento em sua embalagem original, em temperatura ambiente (em temperatura entre 15°C e 30°C) e protegido da luz.

Prazo de validade

O prazo de validade é de 3 anos, contados a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa do produto, juntamente com o número do lote. Não utilize medicamentos fora do prazo de validade, pois o efeito desejado pode não ser obtido.

Gravidez e lactação

Imuran® não deve ser administrado em pacientes grávidas ou que pretendam engravidar, a não ser que os benefícios se sobreponham aos riscos.

Cuidados de administração

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Os comprimidos de **Imuran®** não devem ser partidos. Caso se partam acidentalmente, evite ter contato com os comprimidos.

Interrupção do tratamento

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Reações adversas

Os efeitos mais comuns são: náusea, infecções virais, fúngicas e bacterianas em pacientes transplantados recebendo azatioprina em combinação com outros imunossupressores. Também são observadas depressão da função da medula óssea, leucopenia e trombocitopenia.

Informe seu médico do aparecimento de reações desagradáveis.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Informe seu médico sobre qualquer outro medicamento que tenha usado antes ou que esteja usando durante o tratamento.

Contraindicações e precauções

Imuran® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida à azatioprina ou a qualquer outro componente da fórmula. Pacientes com histórico de hipersensibilidade à mercaptopurina (MP) são mais suscetíveis à hipersensibilidade ao **Imuran®**.

Capacidade para dirigir e operar máquinas

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de **Imuran®** na habilidade de dirigir ou operar máquinas. A farmacologia da droga não fornece evidências de efeitos prejudiciais sobre estas atividades.

NÃO TOME MEDICAMENTOS SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Embora os mecanismos precisos de ação ainda não tenham sido elucidados, alguns mecanismos sugeridos incluem:

- liberação da mercaptopurina, que age como um antimetabólito de purina;
- possível bloqueio de grupos - SH por alquilação;
- inibição de diversas vias na biossíntese de ácidos nucléicos, impedindo a proliferação de células envolvidas na determinação e ampliação da resposta imunológica;
- dano ao ácido desoxirribonucleico (DNA), através da incorporação de tioanálogos da purina.

Devido a esses mecanismos, o efeito terapêutico de **Imuran®** pode tornar-se evidente apenas após semanas ou meses de tratamento.

Efeitos farmacodinâmicos

A azatioprina é um derivado imidazólico da mercaptopurina (mercaptopurina). A atividade do radical metilnitroimidazol, um metabólito da azatioprina, não foi claramente definida. Todavia, em vários sistemas, ele parece modificar a atividade da azatioprina, quando comparada com a molécula de mercaptopurina.

As concentrações plasmáticas da azatioprina e da mercaptopurina não estão bem correlacionadas com a eficácia terapêutica e a toxicidade da azatioprina e, portanto, não têm valor prognóstico.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Quando administrada oralmente, azatioprina parece ser bem tolerada no trato gastrointestinal superior.

Distribuição

Estudos em camundongos com a ³⁵S-azatioprina não mostraram concentrações anormalmente elevadas em nenhum tecido em particular; entretanto, uma pequena concentração de ³⁵S foi encontrada no cérebro. Os nucleotídeos formados pela metabolização da azatioprina não atravessam as membranas celulares e,

por esta razão, não circulam nos fluidos corporais.

Metabolismo

A azatioprina é rapidamente metabolizada *in vivo*, gerando mercaptopurina e um radical de metilnitroimidazol. A molécula de mercaptopurina prontamente cruza as membranas celulares e é convertida intracelularmente em uma série de tioanálogos da purina, que inclui o seu principal nucleotídeo ativo, o ácido tioinosínico. A taxa de conversão varia de um indivíduo para o outro. A oxidação da mercaptopurina ao metabólito inativo, ácido tiúrico, é catalisada pela xantina-oxidase, uma enzima que é inibida pelo alopurinol.

Eliminação

A mercaptopurina é eliminada principalmente como metabólito oxidado inativo, na forma de ácido tiúrico, independentemente de ser administrada diretamente ou ser derivada *in vivo* da azatioprina.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Imuran® é usado como um antimetabólito imunossupressor isolado ou, mais comumente, em combinação com outros agentes (normalmente corticosteróides) e em procedimentos que influenciam a resposta imunológica. O efeito terapêutico pode ser evidente apenas após semanas ou meses, assim como pode incluir um efeito poupador de esteróide, reduzindo, desta forma, a toxicidade associada com altas doses e o uso prolongado de corticosteróides.

Imuran®, em combinação com corticosteróides e/ou outros agentes e/ou procedimentos imunossupressores, é indicado no controle de pacientes submetidos a transplantes de órgãos, como transplante renal, cardíaco, hepático, e para reduzir a quantidade de corticosteróides requerida por pacientes que receberam transplante renal.

Imuran® isolado ou, mais comumente, em combinação com corticosteróides e/ou outros procedimentos, tem sido usado com benefício clínico, (o qual pode incluir redução de dose e/ou descontinuação de corticosteróides) em certo número de pacientes com as seguintes patologias:

- artrite reumatóide grave;
- lupus eritematoso sistêmico;
- dermatomiosite/ polimiosite;
- hepatite crônica ativa auto-imune;
- pêfígo vulgar;
- poliarterite nodosa;
- anemia hemolítica auto-imune;
- púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) refratária crônica.

CONTRAINDICAÇÕES

Imuran® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à azatioprina ou a qualquer outro componente da fórmula. A hipersensibilidade à mercaptopurina (mercaptopurina) deve alertar o médico quanto à provável hipersensibilidade ao **Imuran®**.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

A imunização com uma vacina contendo um microrganismo vivo tem o potencial de causar infecção em hospedeiros imunocomprometidos. Portanto, a imunização com vacinas contendo microrganismos vivos não é recomendada (ver Interações).

A coadministração de ribavirina e **Imuran®** não é aconselhável, ribavirina pode reduzir a eficácia e aumentar a toxicidade de **Imuran®** (ver Interações).

Controle

Existem riscos potenciais com o uso de **Imuran®**. Ele deve ser prescrito somente se o paciente puder ser adequadamente controlado quanto aos efeitos tóxicos durante todo o período de tratamento.

Deve-se tomar cuidado em particular com o monitoramento da resposta hematológica e a redução da dose de manutenção para o mínimo necessário para resposta clínica.

Durante as 8 primeiras semanas de tratamento, se forem usadas doses altas da medicação ou se distúrbios renais e/ou hepáticos graves estiverem presentes, devem ser realizados hemogramas completos, incluindo plaquetometria, semanalmente ou com maior frequência. Posteriormente, com o decorrer do tratamento, a frequência dos hemogramas pode ser reduzida, mas recomenda-se a repetição mensal ou no mínimo em intervalos não superiores a 3 meses.

Aos primeiros sinais de uma queda anormal nas contagens sanguíneas, o tratamento deve ser interrompido imediatamente, pois os níveis de leucócitos e plaquetas podem continuar a cair após a suspensão do tratamento.

Os pacientes em tratamento com **Imuran®** devem ser instruídos a relatar imediatamente qualquer evidência de infecção, contusão ou sangramento inesperados ou quaisquer outras eventuais manifestações de depressão da medula óssea. A supressão da medula óssea é reversível, se o tratamento com **Imuran®** for suspenso o mais breve possível.

Imuran® é hepatotóxico, e os testes da função hepática devem ser rotineiramente monitorados durante o tratamento. O monitoramento mais frequente pode ser aconselhável em pacientes com doença hepática preexistente ou que estejam recebendo outro tratamento potencialmente hepatotóxico. O paciente deve ser instruído a descontinuar o tratamento com **Imuran®** imediatamente se houver evidências de icterícia. Há indivíduos com uma deficiência hereditária da enzima tiopurina metil-transferase (TPMT) que, em geral, podem ser mais sensíveis ao efeito mielossupressor da azatioprina e, deste modo, demonstrar predisposição para o desenvolvimento rápido de depressão da medula óssea após o início do tratamento com **Imuran®**. Este problema poderia ser agravado pela co-administração de drogas que inibam a TPMT como olsalazina, mesalazina ou sulfasalazina. Foi relatada a possibilidade de uma relação entre a diminuição da atividade da TPMT e leucemias secundárias e mielodisplasia em indivíduos recebendo a mercaptopurina (metabólito ativo da azatioprina) em combinação com outros agentes citotóxicos (ver *Reações Adversas*).

Alguns laboratórios oferecem testes para deficiência de TPMT, entretanto estes testes não têm se mostrado eficientes para identificar todos os pacientes com risco de toxicidade grave. Desta forma, são necessários um monitoramento constante e hemogramas contínuos.

A dose de **Imuran®** pode precisar ser reduzida quando esse agente for combinado com outros fármacos cuja toxicidade primária ou secundária for a

mielossupressão (ver Interações: Agentes citostáticos / mielossupressores).

Insuficiência renal e/ou hepática:

Tem sido sugerido que a toxicidade do **Imuran®** pode ser aumentada pela presença de insuficiência renal, mas estudos controlados não confirmaram esta possibilidade.

Todavia, recomenda-se que as dosagens usadas sejam reduzidas ao limite mínimo da faixa de doses terapêuticas e que a resposta hematológica seja cuidadosamente monitorada. As dosagens devem ser reduzidas novamente, caso ocorra toxicidade hematológica.

É necessário cuidado durante a administração de

Imuran® a pacientes com disfunção hepática. Hemogramas completos regulares e testes da função hepática devem ser realizados regularmente. Nestes pacientes, o metabolismo do **Imuran®** pode se mostrar prejudicado e a dosagem de **Imuran®** deve, portanto, ser reduzida ao limite mínimo da faixa de doses terapêuticas. A dosagem deve ser novamente reduzida caso ocorra toxicidade hepática ou hematológica.

Síndrome de Lesch-Nyhan

Evidências limitadas sugerem que **Imuran®** não é benéfico em pacientes com deficiência de hipoxantina-guanina-fosforibosiltransferase – ou HGFRT (Síndrome de Lesch-Nyhan). Portanto, dado o metabolismo anormal destes pacientes, não é prudente recomendar que usem **Imuran®**.

Mutagenicidade

Anormalidades cromossômicas foram demonstradas em pacientes de ambos os sexos tratados com **Imuran®**. É difícil analisar o papel do **Imuran®** no desenvolvimento destas anormalidades.

Foram demonstradas anormalidades cromossômicas em linfócitos de descendentes de pacientes tratados com **Imuran®**, as quais desaparecem com o tempo. Exceto em casos extremamente raros, nenhuma evidência conhecida de anormalidade física tem sido observada em descendentes de pacientes tratados com **Imuran®**.

A azatioprina e a radiação ultravioleta exibiram efeitos clastogênicos sinérgicos em pacientes tratados com azatioprina para uma variedade de doenças.

Carcinogenicidade (ver Reações Adversas)

Os pacientes que recebem tratamento imunossupressor têm um risco aumentado de desenvolver linfomas não-Hodgkin e outras malignidades, principalmente câncer de pele (melanoma e não-melanoma), sarcoma (Kaposi e não-Kaposi) e câncer de colo do útero *in situ*. O risco parece estar mais relacionado à intensidade e à duração da imunossupressão, do que ao uso de algum agente específico. Foi relatado que a redução ou a descontinuação da imunossupressão pode estar relacionada com uma regressão parcial ou completa de linfomas não-Hodgkin e sarcomas de Kaposi.

Pacientes recebendo múltiplos agentes imunossupressores podem ter o risco de imunossupressão excessiva; portanto, a terapia deve ser mantida na dosagem mínima eficaz. Como geralmente acontece em pacientes com o risco aumentado de câncer de pele, a exposição aos raios solares e à luz ultravioleta deve ser evitada e os pacientes devem vestir roupas protetoras e usar protetor solar com alto fator de proteção.

Foram relatados casos de linfoma hepatoesplênico de células T em uma população com doença inflamatória intestinal quando a azatioprina é usada em combinação com agentes anti – TNF.

Infecção pelo vírus da varicela zoster

A infecção pelo vírus da varicela zoster (VZV) pode ser grave durante a administração de agentes imunossupressores. Deve-se ter cuidado especialmente com relação ao seguinte.

Antes de iniciar a administração de imunossupressores, o médico deve checar se o paciente tem histórico de infecção por varicela zoster. Testes sorológicos podem ser úteis para determinar exposição anterior. Pacientes que não têm histórico de exposição ao vírus devem evitar contato com indivíduos com varicela ou herpes zoster. Se o paciente for exposto ao VZV, devem ser tomados cuidados especiais para evitar que os pacientes desenvolvam varicela ou herpes zoster, e deve-se considerar a imunização passiva com imunoglobulina de varicela zoster (VZIG).

Se o paciente for infectado por VZV, deve-se tomar medidas apropriadas, como terapia anti-viral e outras medidas de suporte.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP)

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), uma infecção oportunista causada pelo vírus JC, foi relatada em alguns pacientes que receberam azatioprina com outro agente imunossupressor. A terapia imunossupressora deve ser suspensa ao primeiro sinal ou sintomas de LEMP e adequada avaliação médica deve ser realizada no objetivo de estabelecer o diagnóstico.

Hepatite B (ver Reações Adversas)

Pacientes portadores da hepatite B (definidos como pacientes positivos, por mais de seis meses, para o antígeno de superfície [HBsAg] da hepatite B), ou pacientes que tiveram infecção pelo HBV documentada e recebem drogas imunossupressoras estão sob risco de reativação da replicação do HBV, com aumento assintomático nos níveis séricos de DNA do HBV e ALT. Devem ser consideradas diretrizes locais, incluindo a terapia profilática com agentes anti-HBV orais.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Gravidez e lactação

O tratamento da insuficiência renal crônica através do transplante renal envolvendo a administração de **Imuran®** tem sido acompanhada pelo aumento da fertilidade tanto em homens quanto em mulheres transplantadas.

Observou-se a ocorrência de substancial passagem transplacentária e transamniótica de azatioprina e seus metabólitos da mãe para o feto.

Imuran® não deve ser administrado a pacientes grávidas ou que pretendam engravidar, a não ser que

os benefícios se sobreponham aos riscos.

A evidência de teratogenicidade de **Imuran®** é duvidosa. Assim como todas as quimioterapias citotóxicas, devem ser adotadas medidas contraceptivas adequadas quando um dos parceiros está recebendo **Imuran®**.

Foram relatados nascimentos prematuros ou bebês abaixo do peso após a exposição materna ao **Imuran®**, particularmente em combinação com corticosteróides. Também foram relatados abortos espontâneos após a exposição materna ou paterna ao **Imuran®**.

A azatioprina e seus metabólitos têm sido encontrados em baixas concentrações no sangue fetal e no fluido amniótico após a administração materna de **Imuran®**. Leucopenia e/ou trombocitopenia têm ocorrido em certo número de neonatos cujas mães utilizaram **Imuran®** durante a gravidez. Deve-se ressaltar a necessidade de cuidado extra no monitoramento hematológico durante a gravidez.

A mercaptopurina tem sido identificada no colostro e no leite materno de mães recebendo tratamento com azatioprina. Recomenda-se que mães em tratamento com **Imuran®** não amamentem.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas
Não existem dados disponíveis sobre o efeito de **Imuran®** na habilidade de dirigir ou operar máquinas. Não é previsto qualquer efeito prejudicial a partir da farmacologia da droga.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de fármacos concomitantes sobre Imuran® ribavirina

ribavirina inibe a enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), levando a uma menor produção de nucleotídeos 6-tioguanina ativos. Mielossupressão grave foi relatada após a administração concomitante de **Imuran®** e ribavirina. Portanto, a coadministração não é aconselhável (ver Advertências e Precauções e Farmacocinética: Metabolismo).

Agentes citostáticos / mielossupressores

Quando possível, deve ser evitada a administração concomitante de drogas citostáticas ou drogas que possam ter efeito mielossupressor como a penicilamina. Existem dados clínicos conflitantes a respeito da interação entre **Imuran®** e o co-trimoxazol, que poderia resultar em uma grave anormalidade hematológica.

Houve um relato sugerindo que anormalidades hematológicas podem ocorrer com a administração concomitante de **Imuran®** e inibidores da ECA, como o captopril.

Sugeriu-se que a cimetidina e a indometacina podem ter efeitos mielossupressores que podem ser aumentados pela administração concomitante com **Imuran®**.

alopurinol/ oxipurinol/ tiopurinol

A atividade da xantina-oxidase é inibida pelo alopurinol, oxipurinol e/ou tiopurinol, o que resulta em redução da conversão do ácido tiouinósínico, biologicamente ativo, em ácido 6-tioúrico, biologicamente inativo. Quando o alopurinol, oxipurinol e/ou tiopurinol são administrados concomitantemente com a mercaptopurina ou **Imuran®**, a dose de mercaptopurina e **Imuran®** deve ser reduzida para um quarto da dose original.

aminossalilatos

Como existem evidências *in vitro* e *in vivo* de que os derivados de aminossalilatos (por exemplo, olsalazina, mesalazina ou sulfasalazina) inibem a enzima TPMT (tiopurina metil transferase), eles devem ser administrados com cuidado a pacientes que estejam recebendo terapia simultânea com **Imuran®** (veja *Precauções e Advertências*).

metotrexato

metotrexato (20 mg/m² por via oral) aumentou a AUC de 6-mercaptopurina aproximadamente 31%, e metotrexato (2 ou 5 g/m² por via intravenosa) aumentou a AUC de 6-mercaptopurina em 69% e 93%, respectivamente. Portanto, quando IMURAN for administrado concomitantemente com metotrexato em dose alta, a dose deve ser ajustada, para manter-se uma contagem de leucócitos adequada.

Agentes de bloqueio neuromuscular

Imuran® pode potencializar o bloqueio neuromuscular produzido por agentes despolarizantes, como a succinilcolina, e reduzir o bloqueio produzido por agentes não-despolarizantes, como a tubocurarina. Há uma considerável variação da potência desta interação.

Efeito de azatioprina sobre outros fármacos

Anticoagulantes, como a varfarina

Uma inibição do efeito anticoagulante da varfarina e acenocumarol foi relatada quando administrada em conjunto com **Imuran®**. Portanto, doses mais altas de anticoagulantes podem ser necessárias. Recomenda-se que os testes de coagulação sejam rigorosamente monitorados quando anticoagulantes forem administrados com **Imuran®**.

Outras interações

Há evidências de que a furosemida pode prejudicar *in vitro* o metabolismo da azatioprina pelo tecido hepático humano. A relevância clínica deste achado ainda é desconhecida.

Vacinas

A atividade imunossupressora de **Imuran®** pode resultar em uma resposta atípica e potencialmente deletéria a vacinas vivas. Desta forma, a administração de vacinas vivas a pacientes que estejam recebendo terapia com **Imuran®** é, teoricamente, contraindicada. Tem-se observado uma redução da resposta a vacinas com agentes inativos, semelhante à resposta à vacina contra a Hepatite B, em alguns pacientes tratados com uma combinação de azatioprina e corticosteróides. Um pequeno estudo clínico indicou que as doses terapêuticas habituais de **Imuran®** não afetam deletériamente a resposta a vacinas polivalentes para pneumococos, baseado na avaliação da concentração média de anticorpos específicos anti-capsulares.

REAÇÕES ADVERSAS

Não existem documentações clínicas atuais sobre o efeito de **Imuran®** que possam servir como base para determinar precisamente a frequência da ocorrência de efeitos adversos.

Tem-se utilizado os seguintes parâmetros para classificação dos efeitos adversos:

Muito comuns:	≥ 10%
Comuns:	≥ 1% e < 10%
Incomuns:	≥ 0,1% e < 1%
Raros:	≥ 0,01% e < 0,1%
Muito raros:	< 0,01%

Infecções e infestações

Muito comuns: infecções virais, fúngicas e bacterianas em pacientes transplantados recebendo azatioprina em combinação com outros imunossupressores.

Incomum: infecções virais, fúngicas e bacterianas em outros grupos de pacientes.

Muito raro: relatos de JC vírus associado à Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP) foi relatada após o uso de azatioprina em combinação com outros agentes imunossupressores (ver Precauções e Advertências).

Pacientes recebendo **Imuran®** como monoterapia ou em combinação com outros imunossupressores, particularmente corticosteróides, tem demonstrado aumento na sensibilidade a infecções virais, fúngicas e bacterianas, incluindo infecções graves e atípicas, como varicela, herpes zoster e por outros agentes infecciosos (veja *Precauções e Advertências*).

Neoplasias benignas e malignas (incluindo pólipos e cistos)

Raros: neoplasias, incluindo linfomas não-Hodking, câncer de pele (melanoma e não-melanoma), sarcomas (Kaposi e não-Kaposi), câncer de colo do útero *in situ*, leucemia mielóide aguda e mielodisplasia (veja *Precauções e Advertências*).

O risco de desenvolvimento de linfomas não-Hodking e outras neoplasias, principalmente câncer de pele (melanoma e não-melanoma), sarcoma (Kaposi e não-Kaposi) e câncer de colo do útero *in situ*, é aumentado em pacientes recebendo drogas imunossupressoras, particularmente em pacientes transplantados recebendo tratamento agressivo. Nestes casos, esta terapia deve ser mantida na dosagem mínima eficaz. O risco aumentado de desenvolvimento de linfomas não-Hodking em pacientes com artrite reumatóide imunossuprimidos, comparados com a população em geral, parece estar relacionado, pelo menos em parte, com a própria doença.

Foram relatados raros casos de leucemia mielóide aguda e mielodisplasia (algumas em associação com anormalidades cromossômicas).

Muito raros: linfoma hepatoesplênico das células T quando utilizando em combinação a outros agentes anti-TNF.

Transtornos do sangue e do sistema linfático

Muito comuns: depressão da função da medula óssea, leucopenia.

Comum: trombocitopenia.

Incomum: anemia.

Raros: agranulocitose, pancitopenia, anemia aplástica, anemia megaloblástica, hipoplasia eritrocítica.

Imuran® pode estar associado a uma depressão dose-dependente e geralmente reversível, da função da medula óssea, mais frequentemente expressa como leucopenia; algumas vezes, como anemia e trombocitopenia e raramente como agranulocitose, pancitopenia e anemia aplástica. Isto ocorre particularmente em pacientes predispostos a mielotoxicidade, assim como em pacientes com deficiência da enzima tiopurina metil transferase (TPMT) e insuficiência renal ou hepática e pacientes que não responderam a redução da dose de **Imuran®** quando em terapia concomitante com alopurinol. **Imuran®** está associado a aumentos reversíveis e dose-dependentes do volume médio corpuscular e no conteúdo de hemoglobina dos glóbulos vermelhos. Foram observadas alterações megaloblásticas da medula óssea, mas são raros os casos de anemia megaloblástica e hipoplasia eritrocítica.

Transtornos do sistema imunológico

Incomum: reações de hipersensibilidade.

Muito raros: síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Várias síndromes clínicas diferentes, as quais parecem ser de natureza idiossincrásica, foram descritas ocasionalmente, após a administração de **Imuran®**. Elas incluem mal-estar generalizado, tontura, náuseas, vômitos, diarreia, febre, rigidez muscular, exantema, vasculite, mialgia, artralgia, hipotensão, disfunção hepática e renal e colestase.

Em muitos casos, uma nova exposição à droga confirmou sua associação com o **Imuran®**.

A suspensão imediata da azatioprina, associada à implementação de suporte circulatório quando apropriado, conduziu à recuperação na maioria dos casos. A presença de patologia concomitante contribuiu para os raríssimos óbitos relatados.

Após uma reação de hipersensibilidade ao **Imuran®**, a necessidade de continuar a administração de **Imuran®** deve ser cuidadosamente avaliada, com base nas condições individuais do paciente.

Desordens respiratórias, torácicas e mediastínicas

Muito raro: pneumonite reversível.

Desordens gastrintestinais

Muito raro: náusea.

Incomum: pancreatite.

Muito raros: colite, diverticulite e perfuração do intestino foram relatadas em transplantados; diarreia grave em pacientes com doenças inflamatórias intestinais.

Uma minoria de pacientes apresentou náuseas quando recebeu **Imuran®** pela primeira vez. Isto pode ser aliviado pela administração dos comprimidos após as refeições.

Complicações graves, incluindo colite, diverticulite e perfuração intestinal, foram descritas em transplantados, na vigência de terapia imunossupressora. Entretanto, a etiologia não está claramente estabelecida e altas doses de corticosteróides podem estar envolvidas. Diarréia grave reaparecendo após nova exposição à droga, foi relatada em pacientes tratados com **Imuran®** para doenças inflamatórias intestinais. A possibilidade da exacerbação dos sintomas estar relacionada à droga deve ser levada em consideração nestes casos.

Pancreatite tem sido descrita em uma pequena percentagem de pacientes em terapia com **Imuran®**, particularmente em pacientes com transplante renal e

que apresentam doença inflamatória intestinal. Há dificuldades em relacionar a pancreatite à administração de uma droga em particular, embora, em alguns casos, uma nova exposição à droga tenha confirmado uma associação causal com **Imuran®**.

Transtornos hepatobiliares

Incomuns: colestase e deterioração das provas de função hepática.

Raro: danos hepáticos potencialmente fatais. Colestase e deterioração da função hepática têm sido ocasionalmente relatadas em associação com a terapia com **Imuran®** e são usualmente reversíveis com a descontinuação da terapia. Isto pode estar associado com sintomas de reação de hipersensibilidade (veja *Reações Adversas – Desordens do Sistema Imune*).

Transtornos hepáticos potencialmente fatais associados à administração crônica de **Imuran®** foram raramente descritos em pacientes transplantados.

Achados histológicos incluem dilatação sinusal, peliose hepática, doença veno-oclusiva e hiperplasia nodular regenerativa. Em alguns casos a suspensão do tratamento com **Imuran®** tem resultado em uma melhora temporária ou permanente da histologia hepática e dos sintomas.

Transtornos da pele e do tecido subcutâneo

Raro: alopecia.

A queda de cabelos foi descrita em um certo número de pacientes recebendo **Imuran®** e outros agentes imunossupressores. Em muitos casos, o quadro resolveu-se espontaneamente mesmo com a continuação da terapia. A relação entre a alopecia e o tratamento com **Imuran®** é incerta.

POSOLOGIA

ADULTOS

Transplante

Dependendo do regime imunossupressor adotado, recomenda-se, em geral, uma dose até 5 mg/kg de peso corporal/dia, por via oral no primeiro dia. A dose de manutenção pode variar entre 1 e 4 mg/kg de peso corporal/dia, por via oral, e deve ser ajustada de acordo com as necessidades clínicas e com a tolerância hematológica. As evidências disponíveis parecem indicar que o tratamento com **Imuran®** deve ser mantido indefinidamente, mesmo que apenas sejam necessárias doses baixas, devido ao risco de rejeição do transplante.

Outras indicações

Geralmente, a dose inicial é de 1-3 mg/kg de peso corporal/dia e deve ser ajustada dentro destes limites, dependendo da resposta clínica (que pode ser evidente em semanas ou meses) e da tolerância hematológica. Quando a resposta terapêutica for evidente, deve-se considerar uma redução da dose de manutenção até o nível mais baixo compatível com a manutenção daquela resposta. Se não ocorrer nenhuma melhora nas condições do paciente dentro de 3 meses, deve-se considerar a suspensão de **Imuran®**. A dose de manutenção necessária pode variar em menos de 1 mg a 3 mg/kg de peso corporal/dia, dependendo da condição clínica em tratamento e da resposta individual do paciente, inclusive a tolerância hematológica.

CRIANÇAS

Transplantes e outras indicações

Devem ser seguidas as mesmas dosagens indicadas para adultos.

IDOSOS

Não existem muitos dados de experiência clínica em relação à administração de **Imuran®** a pacientes idosos. Apesar dos dados disponíveis não gerarem evidências de que a incidência de reações adversas em pacientes idosos seja maior que entre os pacientes tratados com **Imuran®**, é recomendado que as dosagens usadas sejam as menores possíveis dentro da faixa recomendada.

Particularmente deve-se tomar cuidado ao se monitorar a resposta hematológica e ao reduzir a dose de manutenção até o mínimo requerido para obtenção da resposta clínica.

INSUFICIÊNCIA RENAL E/OU HEPÁTICA

Em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática, as doses devem estar no limite mínimo da faixa recomendada. (ver *Precauções e Advertências*).

SUPERDOSAGEM

Infecção sem causa aparente, ulceração na garganta, contusão e sangramento são os principais sinais de superdosagem de **Imuran®** e resultam da depressão da medula óssea, que pode ser máxima após 9-14 dias. Estes sinais têm maior possibilidade de manifestar-se após superdosagem crônica do que após uma única superdosagem. Houve um relato de um paciente que ingeriu uma dose única de 7,5g de azatioprina. Os efeitos tóxicos imediatos desta superdosagem consistiram em náuseas, vômitos e diarreia, seguidos por leucopenia moderada e anormalidades moderadas da função hepática. A recuperação ocorreu sem problemas.

Não há antídoto específico. A lavagem gástrica seguida de monitoramento, inclusive hematológico, se faz necessária para permitir o rápido tratamento de qualquer reação adversa que possa se desenvolver. A importância da diálise em pacientes que fizeram uso de uma superdosagem de **Imuran®** é desconhecida, embora a azatioprina seja parcialmente dialisável.

PACIENTES IDOSOS

Não há dados específicos quanto à tolerância de **Imuran®** em pacientes idosos. Devem ser observadas as mesmas precauções para adultos. Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Fabricado por: Excella GmbH
Numberger Strasse, 12 - 90537 - Feucht, Alemanha
Importado, registrado e embalado por:

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Milton de Oliveira

CRF-RJ Nº 5522

M.S: 1.0107.0186

Imuran_com_101070186_GDS20 IPI07N02

