

Imussuprex®

azatioprina



FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos: caixa contendo 50 e 200 comprimidos (embalagem hospitalar).

Uso Adulto e Pediátrico

Uso Oral

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:
azatioprina.....50 mg
excipiente* q.s.p.....1 com. rev.
*amido, estearato de magnésio, hipromelose + macrogol, manitol, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, talco.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento:

Imussuprex® é usado como agente imunossupressor, isto é, como um medicamento para reduzir reações de defesa de seu organismo, quando as mesmas forem consideradas excessivas, inadequadas ou indesejáveis naquele momento, por seu médico. Isto pode ocorrer na vigência de determinadas doenças denominadas auto-ímmunes (isto é, em que seu organismo passa a atacar e prejudicar seus próprios órgãos) e após transplantes (para evitar a rejeição do órgão transplantado, por exemplo).

Cuidados de armazenamento:

Manter a temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Prazo de validade:

O número de lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho do medicamento. Não utilize medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Gravidez e lactação:

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. **Imussuprex®** 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 do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração de tratamento. Os comprimidos de **Imussuprex®** não devem ser partidos. Caso se partam acidentalmente, evite ter contato com os comprimidos.

Interrupção do tratamento:

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do 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.

TODO 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 medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Contra-indicações e precauções:

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

Capacidade para dirigir e operar máquinas

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

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Embora os mecanismos precisos de ação ainda estejam por ser elucidados, alguns mecanismos sugeridos incluem:

1. liberação da mercaptopurina, que age como um antimetabólito de purina;
 2. possível bloqueio de grupos - SH por alquilação;
 3. inibição de diversas vias na biossíntese de ácidos nucleicos, impedindo a proliferação de células envolvidas na determinação e ampliação da resposta imunológica;
 4. dano ao ácido desoxirribonucleico (DNA), através da incorporação de isômeros da purina.
- Devido a esses mecanismos, o efeito terapêutico de **Imussuprex®** pode tornar-se evidente apenas após semanas ou meses de tratamento.

Efeitos farmacodinâmicos

A azatioprina é um derivado imidazólico da 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 um derivado de isômeros da purina, que inclui o seu principal nucleotídeo ativo, o ácido tioposínico. 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

Imussuprex® é 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 esteroide, reduzindo, desta forma, a toxicidade associada com altas doses e o uso prolongado de corticosteróides.

Imussuprex®, 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.

Imussuprex®, 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;
- penfigo vulgar;
- poliartrite nodosa;
- anemia hemolítica auto-imune;
- purpura trombocitopênica idiopática (PTI) refratária crônica.

CONTRA-INDICAÇÕES

Imussuprex® é contra-indicado 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 **Imussuprex®**.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Controle:

Existem riscos potenciais com o uso de **Imussuprex®**. Ele deve ser prescrito somente se o paciente puder ser adequadamente controlado quanto aos efeitos tóxicos durante todo o período de tratamento. Durante as 8 primeiras semanas, hemogramas completos, incluindo plaquetometria, devem ser realizados semanalmente, ou mais frequentemente, se doses altas forem usadas, ou se distúrbios renais e/ou hepáticos graves estiverem presentes. A frequência das contagens sanguíneas pode ser reduzida posteriormente, com o decorrer do tratamento, mas recomenda-se que contagens sanguíneas completas sejam repetidas a intervalos não superiores a 3 meses.

Os pacientes em tratamento com **Imussuprex®** devem ser instruídos a relatar imediatamente qualquer evidência de infecção, contusão ou sangramento inesperados ou quaisquer outros eventuais manifestações de depressão da medula óssea.

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 **Imussuprex®**. Este problema poderia ser agravado pela co-administração de drogas que inibam a TPMT como ossalazina, 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.

Insuficiência renal e/ou hepática: Tem sido sugerido que a toxicidade da azatioprina 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 **Imussuprex®** a pacientes com disfunção hepática. Hemogramas completos regulares e testes da função hepática devem ser realizados regularmente. Nestes pacientes, o metabolismo de azatioprina pode ser mostrado prejudicado e a dosagem de **Imussuprex®** deve, portanto, ser reduzida ao limite mínimo da faixa de doses terapêuticas. A dosagem deve ser novamente reduzida caso ocorra toxicidade hepática ou hematológica.

Evidências limitadas sugerem que a azatioprina não é benéfica 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 **Imussuprex®**.

Mutagenicidade

Anormalidades cromossômicas foram demonstradas em pacientes de ambos os sexos tratados com azatioprina. É difícil analisar o papel da azatioprina no desenvolvimento destas anormalidades.

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

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.

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 antiviral e outras medidas de suporte.

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 azatioprina tem sido acompanhada pelo aumento da fertilidade tanto em homens quanto em mulheres transplantadas.

Imussuprex® 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 azatioprina é duvidosa. Assim como todas as quimioterapias citotóxicas, devem ser adotadas medidas contraceptivas adequadas quando um dos parceiros está recebendo **Imussuprex®**.

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

A azatioprina e seus metabólitos têm sido encontrados em baixas concentrações no sangue fetal e no fluido amniótico após a administração materna de azatioprina.

Leucopenia e/ou trombocitopenia têm ocorrido em certo número de neonatos cujas mães utilizaram azatioprina 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.

082574

MARKETING	_____
REGISTRO	_____
DES. EMBALAGEM	_____
GALÊNICO	_____
DEPTO. MÉDICO	_____

Cód. Material: 082574
Dimensões: 180 x 295 mm
Material.....Papel sulfite 56g/m2
Cor:Process Black C
Nº da Arte:BU-607
Cód. LAETUS:167
Arquivo:Imussuprex.QXP

Programa:QuarkXpress 8.02
(MAC)
Prova 05 FINAL 03/04/09
Fabiano
Fontes:.....Helvetica Regular
Helvetica Bold

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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 tiolinosínico, biologicamente ativo, em ácido 6-tiourílico, biologicamente inativo. Quando o alopurinol, oxipurinol e/ou tiopurinol são administrados concomitantemente com a mercaptopurina ou azatioprina, a dose de mercaptopurina e azatioprina deve ser reduzida para um quarto da dose original.

Agentes de bloqueio neuromuscular

A azatioprina 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.

Varfarina

Uma inibição do efeito anticoagulante da varfarina foi relatada quando administrada em conjunto com azatioprina.

Agentes citostáticos / mielossuppressores

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 azatioprina 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 azatioprina e captopril. Sugeriu-se que a cimetidina e a indometacina podem ter efeitos mielossuppressores que podem ser aumentados pela administração concomitante com azatioprina.

Aminossalicilatos

Como existem evidências in vitro de que os derivados de aminossalicilatos (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 **Imussuprex®** (veja Precauções e Advertências).

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 **Imussuprex®** 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 **Imussuprex®** é, teoricamente, contra-indicada.

Fêti-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 **Imussuprex** 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 azatioprina que possam servir como base para determinar precisamente a freqüência da ocorrência de efeitos adversos.

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

Muito comuns: $\geq 10\%$

Comuns: $\geq 1\%$ e $<10\%$

Incomuns: $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$

Raros: $\geq 0,01\%$ e $<0,1\%$

Muito raros: $<0,01\%$

Infecções e infestações

Muito comuns: viral, fúngica e infecções bacterianas em pacientes transplantados recebendo azatioprina em combinação com outros imunossuppressores.

Incomum: viral, fúngica e infecções bacterianas em outros grupos de pacientes.

Pacientes recebendo azatioprina como monoterapia ou em combinação com outros imunossuppressores, particularmente corticosteróides, têm 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*, e 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).

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.

A azatioprina pode estar associada 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 azatioprina quando em terapia concomitante com alopurinol.

A azatioprina está associada 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 azatioprina. 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 a azatioprina.

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 **Imussuprex®**, a necessidade de continuar a administração de azatioprina deve ser cuidadosamente avaliada, com base nas condições individuais do paciente.

Desordens respiratórias, torácicas e mediastínicas

Muito raro: pneumonia 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 azatioprina 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.

Diarreia grave reaparecendo após nova exposição à droga, foi relatada em pacientes tratados com azatioprina 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 azatioprina, 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 azatioprina.

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 azatioprina 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 azatioprina 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 azatioprina 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 azatioprina e outros agentes imunossuppressores. Em muitos casos, o quadro resolveu-se espontaneamente mesmo com a continuação da terapia. A relação entre a alopecia e o tratamento com azatioprina 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 azatioprina 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 **Imussuprex®**. 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 azatioprina 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 azatioprina, 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, convulsão e sangramento são os principais sinais de superdosagem de azatioprina 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 azatioprina é desconhecida, embora a azatioprina seja parcialmente dialisável.

PACIENTES IDOSOS

Não há dados específicos quanto à tolerância de azatioprina em pacientes idosos. Devem ser observadas as mesmas precauções para adultos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro no M.S. sob no 1.0583.0003
Farm. Resp.: M. Geisa P. de Lima e Silva.
CRF-SP nº: 8.082

GERMED FARMACÊUTICA LTDA.

Rod. SP - 101 - km 08 - Hortolândia - SP
CEP: 13186-901

C.N.P.J. 45.992.062/0001-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS S/A
Rua Com. Carlo Mário Gardano, 450
São Bernardo do Campo/SP
CEP 09720-470

Caixa Postal 3 - Hortolândia/SP - CEP 13.186.901

 **0800-191914**
www.germedpharma.com.br

LAETUS 167 / BU-607