

**IMUSSUPREX<sup>®</sup>**  
**(azatioprina)**

**Germed Farmacêutica Ltda.**

**Comprimido revestido**

**50 mg**

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

IMUSSUPREX<sup>®</sup>

(azatioprina)

“MEDICAMENTO SIMILAR, EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA”

## FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 50 mg.

Embalagens com 50 e 200 (EMB HOSP) comprimidos revestidos.

## VIA ORAL

### USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

azatioprina ..... 50 mg  
excipientes\*q.s.p..... 1 comp. rev.

\*manitol, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, talco e hipromelose + macrogol.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

IMUSSUPREX<sup>®</sup> é usado como antimetabólito imunossupressor isolado ou, com mais frequência, em combinação com outros agentes (normalmente corticosteroides), em procedimentos que influenciam a resposta imunológica. O efeito terapêutico pode ser evidente apenas após semanas ou meses, assim como pode compreender um efeito poupador de esteroide, reduzindo, dessa forma, a toxicidade associada com altas doses e o uso prolongado de corticosteroides.

IMUSSUPREX<sup>®</sup>, em combinação com corticosteroides e/ou outros agentes ou em procedimentos imunossupressores, é indicado no controle de pacientes submetidos a transplantes de órgãos, como transplante renal, cardíaco ou hepático, e na redução da quantidade de corticosteroides necessária aos pacientes que receberam transplante renal.

IMUSSUPREX<sup>®</sup>, isolado ou mais comumente em combinação com corticosteroides e/ou em outros procedimentos, tem sido usado com benefício clínico (que pode abranger redução de dose e/ou descontinuação do uso de corticosteroides) para certo número de pacientes com as seguintes patologias:

- artrite reumatoide grave;
- lúpus eritematoso sistêmico;
- dermatomiosite/polimiosite;
- hepatite crônica ativa autoimune;
- pênfigo vulgar;
- poliarterite nodosa;
- anemia hemolítica autoimune;
- púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) refratária crônica.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resultados do estudo mostram que sessenta pacientes (83 %) permaneceram em remissão ao receber o azatioprina, isolada, para uma média de 67 meses (variação 12-128). Das 48 biópsias de fígado de acompanhamento em 42 pacientes, 45 mostraram a doença inativa ou mínima, e 3 mostraram doença moderada (2, após um ano de terapia e 1 depois de oito anos). O efeito adverso mais comum foi artralgia (em 38 pacientes). Em um grupo que utilizou maior dose de azatioprina, quatro pacientes apresentaram mielossupressão, definida como uma diminuição nos leucócitos e plaquetas para menos de 4000 e 150 mil por milímetro cúbico, respectivamente. Dois destes pacientes (ambos com pancitopenia) apresentaram recaída quando a azatioprina foi retirada, nos outros dois, a remissão foi mantida com a reintrodução de prednisona.

Desenvolveu-se linfopenia em 32 dos 56 pacientes tratados com 2 mg de azatioprina / kg / dia por mais de dois anos. Durante a fase de acompanhamento, nove pacientes evoluíram à óbito: um por insuficiência hepática e oito de causas não diretamente relacionadas à doença hepática. Conclui-se, então, que muitos pacientes com hepatite autoimune que tenham estado em remissão completa por pelo menos um ano com a prednisona e azatioprina podem permanecer em remissão através da administração de uma maior dose de azatioprina, isolada. [1]

Em outro estudo, foi feita uma revisão de literatura, indicando que a remissão é uma normalização completa de todos os parâmetros inflamatórios incluindo histologia. Isto é, de fato, o objetivo de todos os regimes de tratamento e que garante o melhor prognóstico. A remissão pode ser sustentada com monoterapia com azatioprina de 2 mg/kg. A remissão pode ser alcançada em 65 de 75% dos pacientes após 24 meses de tratamento. [2]

[1] Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med.* 1995 Oct 12;333(15):958-63.

[2] Strassburg CP, Manns MP, Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Semin Liver Dis* 2009;29:3273-285.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

A azatioprina é um derivado imidazólico da mercaptopurina. Não se definiu claramente a atividade do radical metilnitroimidazol, um metabólito da azatioprina. Todavia, em vários sistemas, ele parece modificar a atividade desse fármaco em comparação 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.

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

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

Devido a esses mecanismos, o efeito terapêutico de IMUSSUPREX<sup>®</sup> pode tornar-se evidente apenas após semanas ou meses de tratamento.

#### Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

Na administração oral, a azatioprina é bem absorvida 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 essa 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 cruza prontamente as membranas celulares e se converte intracelularmente em uma série de tioanálogos da purina, que incluem seu principal nucleotídeo ativo, o ácido tioinosínico. A taxa de conversão varia de um indivíduo para outro. A oxidação da mercaptopurina ao metabólito inativo, o ácido tiúrico, é catalisada pela xantina oxidase, enzima inibida pelo alopurinol.

##### Eliminação

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

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

IMUSSUPREX<sup>®</sup> é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à azatioprina ou a qualquer outro componente da fórmula. A hipersensibilidade à mercaptopurina deve alertar o médico quanto à provável hipersensibilidade a IMUSSUPREX<sup>®</sup>.

#### Gravidez e lactação

IMUSSUPREX<sup>®</sup> 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 da azatioprina é duvidosa. Assim como em todas as quimioterapias citotóxicas, deve-se adotar medidas contraceptivas adequadas quando um dos parceiros recebe IMUSSUPREX<sup>®</sup>.

A mercaptopurina tem sido identificada no colostro e no leite de mães tratadas com azatioprina.

#### Categoria D de risco na gravidez.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

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

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Existem riscos potenciais no uso de IMUSSUPREX<sup>®</sup>, que deve ser prescrito somente se houver possibilidade de controlar adequadamente seus efeitos tóxicos sobre o paciente durante todo o período de tratamento.

Durante as oito primeiras semanas de tratamento, se forem usadas doses altas da medicação ou se houver manifestação de distúrbios renais e/ou hepáticos graves, deve-se realizar, semanalmente ou com maior frequência, hemogramas completos, inclusive plaquetometria. Posteriormente, no decorrer do tratamento, pode-se reduzir a frequência dos hemogramas, mas se recomenda a repetição mensal ou no mínimo trimestral desses exames. Deve-se instruir os pacientes em tratamento com IMUSSUPREX<sup>®</sup> a relatar imediatamente toda evidência de infecção, contusão ou sangramento inesperados ou quaisquer outras eventuais manifestações de depressão da medula óssea. Há indivíduos com deficiência hereditária da enzima tiopurina metiltransferase (TPMT) que, em geral, podem ser mais sensíveis ao efeito mielossupressor da azatioprina e, desse modo, demonstram predisposição ao desenvolvimento rápido de depressão da medula óssea após o início do tratamento com IMUSSUPREX<sup>®</sup>. Esse problema poderia agravar-se pela coadministração de drogas que inibem a TPMT, como olsalazina, mesalazina ou sulfassalazina. Relatou-se a possibilidade de haver relação entre a diminuição da atividade da TPMT e a existência de

leucemias secundárias e de mielodisplasia em indivíduos que recebem mercaptopurina (metabólito ativo da azatioprina) em combinação com outros agentes citotóxicos (ver a seção Reações Adversas). Alguns laboratórios oferecem testes de deficiência de TPMT, que, entretanto, não se mostram eficientes na identificação de todos os pacientes sob risco de toxicidade grave. Dessa forma, é necessário efetuar monitoramento constante e hemogramas contínuos.

#### **Pacientes com insuficiência renal**

Há sugestões de que a toxicidade da azatioprina pode aumentar com a presença de insuficiência renal, mas estudos controlados não confirmaram essa possibilidade.

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

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

É necessário ter cuidado durante a administração de IMUSSUPREX<sup>®</sup> a pacientes com disfunção hepática. Deve-se realizar regularmente hemogramas completos e testes de função hepática. Nesses pacientes, o metabolismo da azatioprina pode ser prejudicado e sua dosagem deve, portanto, reduzir-se ao limite mínimo da faixa de doses terapêuticas. A dosagem deve ser novamente reduzida caso ocorra toxicidade hepática ou hematológica. Evidências limitadas sugerem que azatioprina não é benéfico para os pacientes com deficiência de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase (HGFRT), ou síndrome de Lesch-Nyhan. Portanto, devido ao metabolismo anormal desses pacientes, não é prudente prescrever IMUSSUPREX<sup>®</sup>.

#### **Infecção pelo vírus da varicela-zóster**

A infecção pelo vírus da varicela-zóster (VZV) pode ser grave durante a administração de agentes imunossupressores.

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

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

#### **Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)**

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), uma infecção oportunista causada pelo vírus JC, foi relatada em alguns pacientes que receberam azatioprina em combinação com outro agente imunossupressor.

A terapia imunossupressora deve ser suspensa ao primeiro sinal ou sintomas de LMP e adequada avaliação médica deve ser realizada com o objetivo de estabelecer o diagnóstico.

#### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e de operar máquinas**

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de azatioprina na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Não está previsto nenhum efeito prejudicial relativo à farmacologia da droga.

#### **Gravidez e lactação**

O tratamento da insuficiência renal crônica por meio de transplante renal com a administração de azatioprina tem sido relacionado ao aumento da fertilidade tanto dos homens quanto das mulheres que recebem transplante.

IMUSSUPREX<sup>®</sup> não deve ser administrado a pacientes grávidas ou que pretendem engravidar, a não ser que os benefícios se sobreponham aos riscos.

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

Há ocorrências de leucopenia e/ou trombocitopenia em certo número de neonatos cujas mães utilizaram azatioprina durante a gravidez. Deve-se ressaltar a necessidade de cuidados adicionais no monitoramento hematológico no período de gestação.

A mercaptopurina tem sido identificada no colostro e no leite de mães tratadas com azatioprina.

#### **Categoria D de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### **Teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução**

A evidência de teratogenicidade de azatioprina é duvidosa. Assim como em todas as quimioterapias citotóxicas, deve-se adotar medidas contraceptivas adequadas quando um dos parceiros recebe IMUSSUPREX<sup>®</sup>. Houve relatos de nascimentos prematuros ou de bebês que nasceram abaixo do peso após a exposição materna a azatioprina, particularmente em combinação com corticosteroides. Também houve relatos de abortos espontâneos após a exposição materna ou paterna a azatioprina.

Demonstrou-se a ocorrência de anormalidades cromossômicas em pacientes de ambos os sexos tratados com azatioprina. É difícil analisar o papel desse medicamento no desenvolvimento de tais anormalidades.

Registraram-se também anormalidades cromossômicas em linfócitos de descendentes de pacientes tratados com IMUSSUPREX<sup>®</sup> que, porém, desaparecem com o tempo. Exceto em casos extremamente raros, não se observou nenhuma evidência conhecida de anormalidade física em descendentes de pacientes tratados com azatioprina.

A azatioprina e a radiação ultravioleta tiveram efeitos clastogênicos sinérgicos sobre pacientes que usaram esse fármaco para tratar uma variedade de doenças.

#### **Carcinogenicidade (ver a seção Reações Adversas)**

Os pacientes que recebem tratamento imunossupressor correm risco maior 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 de útero *in situ*. O risco parece relacionar-se mais à intensidade e à duração da imunossupressão do que ao uso de algum agente específico. Houve relatos de que a redução ou a descontinuação da imunossupressão pode estar ligada à regressão parcial ou completa de linfomas não-Hodgkin e sarcomas de Kaposi. Os pacientes que recebem múltiplos agentes imunossupressores podem correr risco de imunossupressão excessiva; portanto, deve-se manter a terapia com a dosagem mínima eficaz. Como geralmente acontece com os pacientes sob risco maior de desenvolver câncer de pele, a exposição aos raios solares e à luz ultravioleta deve ser evitada, assim como se recomenda o uso de roupas protetoras e de bloqueador solar com alto fator de proteção.

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

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol

A atividade da xantina oxidase é inibida por alopurinol, oxipurinol e/ou tiopurinol, o que resulta na redução da conversão do ácido tiouínico, biologicamente ativo, em ácido 6-tiouínico, biologicamente inativo.

Quando se administram o alopurinol, o oxipurinol e/ou o tiopurinol concomitantemente com a mercaptopurina ou com IMUSSUPREX<sup>®</sup> a dose de ambos deve ser reduzida para um quarto da original.

### Agentes de bloqueio neuromuscular

IMUSSUPREX<sup>®</sup> 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 considerável variação da potência dessa interação.

### Varfarina

Segundo relatos, o efeito anticoagulante da varfarina é inibido na administração conjunta com IMUSSUPREX<sup>®</sup>.

### Agentes citostáticos/mielossuppressores

Quando possível, deve-se evitar a administração concomitante de drogas citostáticas e de drogas que possam ter efeito mielossupressor, como a penicilamina. São conflitantes os dados clínicos sobre a interação entre azatioprina e cotrimoxazol, que poderia resultar em grave anormalidade hematológica.

Um relato sugeriu a possibilidade de ocorrência de anormalidades hematológicas com a administração concomitante de azatioprina com captopril.

Sugeriu-se também que a cimetidina e a indometacina podem ter efeitos mielossuppressores que talvez aumentem com a administração concomitante com azatioprina.

### Aminossalicilatos

Existem evidências *in vitro* de que os derivados de aminossalicilatos (por exemplo olsalazina, mesalazina e sulfassalazina) inibem a enzima TPMT (tiopurina metiltransferase), portanto eles devem ser administrados com cuidado a pacientes em terapia com IMUSSUPREX<sup>®</sup> (ver a seção Advertências e Precauções).

### Vacinas

A atividade imunossupressora de IMUSSUPREX<sup>®</sup> pode resultar em resposta atípica e potencialmente deletéria a vacinas vivas. Dessa forma, a administração de vacinas vivas a pacientes sob terapia com IMUSSUPREX<sup>®</sup> é, teoricamente, contraindicada.

Observou-se redução da resposta a vacinas com agentes inativos, semelhante à resposta à vacina contra hepatite B, em alguns pacientes tratados com uma combinação de azatioprina com corticosteroides.

Um pequeno estudo clínico apontou que as doses terapêuticas habituais de azatioprina não afetam de forma deletéria a resposta a vacinas polivalentes contra pneumococos, de acordo com a avaliação da concentração média de anticorpos específicos anticapsulares.

### Outras interações

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

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha o medicamento na embalagem original, conservar à temperatura ambiente (15 à 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Características físicas e organolépticas

Comprimido revestido, circular, cor amarela, biconvexo e liso.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de usar

Uso exclusivamente oral.

### Posologia

#### Adultos

#### Transplante

A posologia depende do regime imunossupressor adotado. Em geral, recomenda-se uma dose de até 5 mg por quilo de peso corporal no primeiro dia, administrada por via oral.

A dose de manutenção pode variar entre 1 e 4 mg por quilo de peso corporal por dia, também 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 sejam necessárias apenas doses baixas, devido ao risco de rejeição ao transplante.

#### **Outras indicações**

A dose inicial, geralmente, é de 1 a 3 mg por quilo de peso corporal por dia e deve ser ajustada dentro desses limites, conforme a resposta clínica (que pode evidenciar-se em semanas ou meses) e a tolerância hematológica.

Quando a resposta terapêutica for evidente, deve-se considerar a redução da dose de manutenção até o nível mais baixo compatível com a continuidade da resposta. Se não ocorrer nenhuma melhora das condições do paciente em três meses, deve-se considerar a suspensão de IMUSSUPREX®. A dose de manutenção necessária pode variar de menos de 1 a 3 mg por quilo de peso corporal por dia, conforme a condição clínica do paciente durante o tratamento e a resposta individual, o que inclui a tolerância hematológica.

**Crianças:** Transplantes e outras indicações.

Deve-se seguir as mesmas dosagens indicadas para adultos.

#### **Idosos**

Não existem muitos dados relativos à experiência clínica de uso de azatioprina em pacientes idosos. Embora os dados disponíveis não gerem evidências de que a incidência de reações adversas em pacientes idosos seja maior do que entre os demais pacientes tratados com IMUSSUPREX®, recomenda-se que as dosagens usadas sejam as menores possíveis dentro da faixa indicada.

Deve-se tomar cuidado especial ao monitorar a resposta hematológica e ao reduzir a dose de manutenção até o mínimo necessário para obtenção da resposta clínica.

#### **Pacientes com insuficiência renal e/ou hepática**

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

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Não existem documentações clínicas atuais sobre o efeito de azatioprina que possam servir como base para determinar com precisão a frequência da ocorrência de efeitos adversos.

Os seguintes parâmetros têm sido utilizados na classificação das reações adversas:

<b>Reações muito comuns</b>	$\geq 1/10$
<b>Reações comuns</b>	$\geq 1/100$ e $< 1/10$
<b>Reações incomuns</b>	$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$
<b>Reações raras</b>	$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$
<b>Reações muito raras</b>	$< 1/10.000$

#### **Reações muito comuns ( $\geq 1/10$ )**

- infecções virais, fúngicas e bacterianas (inclusive infecções graves e atípicas, como varicela e herpes-zóster, e as causadas por outros agentes infecciosos) em pacientes transplantados que recebem azatioprina como monoterapia ou em combinação com outros imunossupressores, particularmente corticosteroides;
- depressão da função da medula óssea, mais frequentemente expressa como leucopenia\*.

#### **Reação comum ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ )**

- trombocitopenia\*.

#### **Reações incomuns ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )**

- infecções virais, fúngicas e bacterianas em outros grupos de pacientes (não transplantados)
- anemia\*;
- hipersensibilidade;
- pancreatite, particularmente em pacientes que receberam transplante renal e apresentam doença inflamatória intestinal;
- colestase e deterioração das provas de função hepática.

#### **Reações raras ( $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ )**

- neoplasias, inclusive linfomas não-Hodgkin, câncer de pele (melanoma e não melanoma), sarcomas (Kaposi e não-Kaposi), câncer de colo de útero *in situ*, leucemia mieloide aguda e mielodisplasia;
- agranulocitose, pancitopenia, anemia aplástica\*;
- anemia megaloblástica, hipoplasia eritrocítica. A azatioprina está associado a aumentos reversíveis e dependentes de dose do volume médio corpuscular e do conteúdo de hemoglobina dos glóbulos vermelhos
- danos hepáticos potencialmente fatais, associados à administração crônica de azatioprina e raramente descritos entre pacientes transplantados;
- alopecia.

**Reações muito raras (< 1/10.000)**

- síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica;
- pneumonite reversível;
- náusea, que pode ser aliviada com a administração dos comprimidos após as refeições;
- colite, diverticulite e perfuração do intestino (em pacientes transplantados);
- diarreia grave (em pacientes com doenças inflamatórias intestinais);
- relatos de JC vírus associado à leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) foi relatada após o uso de azatioprina em combinação com outros agentes imunossupressores (ver Precauções e Advertências).

\* A azatioprina pode estar associada à depressão dependente de dose, em geral reversível, da função da medula óssea, expressa com mais frequência como leucopenia, algumas vezes como anemia e trombocitopenia e raramente como agranulocitose, pancitopenia e anemia aplástica. Isso ocorre particularmente em pacientes predispostos a mielotoxicidade, assim como em pacientes com deficiência da enzima tiopurina metiltransferase (TPMT) e insuficiência renal ou hepática e em pacientes que não responderam à redução da dose de azatioprina quando em terapia concomitante com alopurinol.

**Em casos de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

Infecção sem causa aparente, ulceração na garganta, contusão e sangramento são os principais sinais de superdosagem de IMUSSUPREX<sup>®</sup> e resultam da depressão da medula óssea, que pode ser máxima após o período de 9 a 14 dias. Esses sinais têm maior possibilidade de manifestar-se em razão de superdosagem crônica do que de uma única superdosagem. Houve o relato de um paciente que ingeriu dose única de 7,5 g de azatioprina. Os efeitos tóxicos imediatos dessa superdosagem consistiram em náuseas, vômitos e diarreia, seguidos de leucopenia moderada e de 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 desenvolver-se. A importância da diálise para pacientes que fizeram uso de dose excessiva de IMUSSUPREX<sup>®</sup> é desconhecida, embora a azatioprina seja parcialmente dialisável.

Não há dados específicos sobre a tolerância de IMUSSUPREX<sup>®</sup> em pacientes idosos. Deve-se observar as mesmas precauções adotadas para adultos.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações sobre como proceder.**

**III) DIZERES LEGAIS**

Registro MS nº. 1.0583.0003

Farm. Resp.: Dr<sup>a</sup> Maria Geisa Pimentel de Lima e Silva

CRF-SP nº. 8.082

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA.**

Rod. Jornalista F.A. Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay – Hortolândia/SP

CEP: 13.186-901

CNPJ: 45.992.062/0001-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Manaus/AM

Embalado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

SAC 0800-7476000

[www.germedpharma.com.br](http://www.germedpharma.com.br)



**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/08/2014	0720030/14-7	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	1º Submissão	VP / VPS	Comprimido revestido de 50mg. Embalagens com 50 e 200 (EMB HOSP) comprimidos revestidos
25/02/2015	0169431/15-6	(10756) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	NA	NA	NA	NA	Item I: Inclusão da frase: Medicamento similar equivalente ao medicamento de referência.	VP / VPS	Comprimido revestido de 50mg. Embalagens com 50 e 200 (EMB HOSP) comprimidos revestidos
12/03/2015	0222081/15-4	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Item III: Atualização do local de fabricação	VP / VPS	Comprimido revestido de 50mg. Embalagens com 50 e 200 (EMB HOSP) comprimidos revestidos

05/05/2016	NA	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2016	1304524/16-5	10251 – SIMILAR – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	11/04/2016	III) Dizeres Legais	VP / VPS	Comprimido revestido de 50mg. Embalagens com 50 e 200 (EMB HOSP) comprimidos revestidos
------------	----	--	------------	--------------	---	------------	------------------------	----------	--