

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMURAN 25 mg comprimidos revestidos por película

IMURAN 50 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Imuran 25

Cada comprimido contém 25 mg de azatioprina.

Excipientes com efeito conhecido:

Lactose, 37 mg

Imuran 50

Cada comprimido contém 50 mg de azatioprina

Excipientes com efeito conhecido :

Lactose, 74 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Imuran 25 mg: comprimidos de cor laranja com impressão IM 2

Imuran 50 mg: comprimidos de cor amarela com impressão IM 5

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

IMURAN é utilizado como antimetabolito imunossupressor em monoterapia ou, mais frequentemente, em associação com outros fármacos (normalmente corticosteroides) e procedimentos que alteram a resposta imunitária. O efeito terapêutico poderá ser evidente apenas após algumas semanas ou meses e poderá incluir um efeito economizador de esteroides, reduzindo assim a toxicidade associada a doses elevadas e uso prolongado de corticosteroides.

IMURAN, em associação com corticosteroides e/ou outros fármacos e procedimentos imunossupressores, está indicado no aumento da sobrevivência dos órgãos

transplantados, tais como transplantes renais, cardíacos e hepáticos e na redução da necessidade de corticosteroides em doentes sujeitos a transplante renal.

IMURAN está indicado no tratamento da doença inflamatória intestinal (DII) moderada a grave (doença de Crohn ou colite ulcerosa), em doentes que requerem ou não toleram corticoterapia, ou em doentes com patologia refratária a outra terapêutica padrão de primeira linha.

IMURAN, em monoterapia ou, mais frequentemente, em associação com corticosteroides e/ou outros fármacos e procedimentos, tem demonstrado benefício clínico (podendo incluir redução da dose ou interrupção da corticoterapia) em alguns doentes com as seguintes patologias:

- Artrite reumatoide grave;
- Lúpus eritematoso sistémico;
- Dermatomiosite e polimiosite;
- Hepatite crónica ativa autoimune;
- Pênfigo vulgar;
- Poliartrite nodosa;
- Anemia hemolítica autoimune;
- Púrpura trombocitopénica idiopática refratária crónica.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Geral

IMURAN deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 3 horas após os alimentos ou leite (ver secção 5.2).

Deverá consultar-se literatura médica especializada para informação adicional de experiência clínica em situações particulares.

Transplante - adultos:

Primeiro dia de tratamento: dependendo do regime imunossupressor utilizado, poderá administrar-se uma dose diária até 5 mg/kg de peso corporal, por via oral.

Dose de manutenção: 1-4 mg/kg peso corporal por dia, ajustada de acordo com a necessidade clínica e tolerabilidade hematológica.

A informação disponível indica que o tratamento com IMURAN deve ser mantido indefinidamente, mesmo que apenas sejam necessárias doses baixas, devido ao risco de rejeição do órgão transplantado.

Outras situações - adultos

Dose inicial: 1-3 mg/kg de peso corporal por dia, ajustada nestes limites de acordo com a resposta clínica (a qual poderá não ser evidente durante algumas semanas ou meses) e a tolerabilidade hematológica.

Dose de manutenção: quando a resposta à terapêutica for evidente, deverá considerar-se a redução da dose para a mais baixa que permita manutenção da resposta terapêutica. Caso não se observe melhoria do doente em 3 meses, deverá considerar-se a interrupção do tratamento com IMURAN. No entanto, em doentes com doença inflamatória intestinal, o tratamento deverá prolongar-se durante pelo menos 12 meses; a resposta à terapêutica poderá ser evidente apenas após 3-4 meses de tratamento.

A dose de manutenção necessária poderá variar entre valores inferiores a 1 mg/kg de peso corporal por dia até 3 mg/kg de peso corporal por dia, dependendo da situação clínica, da resposta do doente à terapêutica e da tolerabilidade hematológica.

População pediátrica

Transplantes

Ver Posologia e modo de administração: Transplantes - adultos

Outras indicações:

Crianças com excesso de peso

As crianças com excesso de peso podem necessitar de doses que se encontram no limite mais elevado do intervalo de doses terapêuticas, recomendando-se portanto a monitorização frequente da resposta ao tratamento (ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas: Populações especiais de doentes; Crianças com excesso de peso).

Doentes idosos

A experiência de utilização de IMURAN em doentes idosos é limitada. Apesar de a informação disponível não evidenciar aumento da incidência de efeitos indesejáveis em doentes idosos, é aconselhável monitorizar a função renal e hepática e considerar uma diminuição da posologia em caso de disfunção (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração - Disfunção renal e/ou hepática).

Doentes com disfunção renal e/ou hepática:

Em doentes com disfunção renal e/ou hepática deve considerar-se a redução da dose (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Doentes com deficiência em TPMT

Os doentes com uma deficiência hereditária parcial ou total da atividade da tiopurina S-metiltransferase (TPMT) estão em risco acrescido de toxicidade grave com a

administração da azatioprina em doses convencionais, exigindo geralmente uma redução substancial da dose. A dose inicial ótima para doentes com deficiência homocigótica não foi estabelecida (ver secções 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização: Monitorização e 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

Doentes com variante NUDT15

Os doentes que herdaram a mutação do gene NUDT15 estão numa situação de risco mais elevado de toxicidade grave da azatioprina, (ver 4.4). Estes doentes, habitualmente, necessitam de uma redução da dose; particularmente os que são homocigotos da variante NUDT15 (ver 4.4). Pode ser considerado o teste genotípico das variantes NUDT15 antes de iniciar a terapia com azatioprina. Em qualquer caso, é necessária uma monitorização regular do hemograma.

Instruções de utilização e manipulação

Devem ser seguidas as recomendações e/ou regulamentações locais em vigor para o manuseamento de fármacos citotóxicos.

O manuseamento de IMURAN não constitui perigo desde que o revestimento externo esteja intacto. Os comprimidos não devem ser divididos.

4.3 Contraindicações

IMURAN está contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa, azatioprina, ou a qualquer dos excipientes. A hipersensibilidade à 6-mercaptopurina (6-MP) deverá alertar o médico para uma possível hipersensibilidade a IMURAN.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A imunização com uma vacina viva tem o potencial de causar infeção em hospedeiros imunocomprometidos. Portanto, imunizações com vacinas vivas não são recomendadas (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).

Não se aconselha a administração concomitante de ribavirina e azatioprina. A ribavirina pode diminuir a eficácia e aumentar a toxicidade da azatioprina (ver secção 4.5).

Monitorização:

A utilização de IMURAN comporta riscos potenciais, devendo apenas ser prescrito se for possível monitorizar adequadamente o doente em relação aos efeitos tóxicos do tratamento.

A resposta hematológica deve ser cuidadosamente monitorizada e a dose de manutenção reduzida até à dose mínima necessária para se obter uma resposta clínica.

Sugere-se que durante as primeiras 8 semanas de tratamento se efetuem hemogramas completos, incluindo contagem de plaquetas, com periodicidade semanal ou mais

frequentemente em caso de utilização de doses elevadas ou em doentes com insuficiência renal ou hepática grave. Esta frequência poderá ser reduzida posteriormente, recomendando-se, no entanto, uma periodicidade mensal ou, no mínimo, de 3-3 meses.

Aos primeiros sinais de uma diminuição anormal das contagens sanguíneas, o tratamento deve ser imediatamente interrompido dado que os leucócitos e as plaquetas podem continuar a diminuir após o fim do tratamento.

O doente deverá ser advertido de que em caso de evidência de infeção, equimoses inesperadas ou hemorragias, ou outras manifestações de mielossupressão, deverá informar imediatamente o seu médico. A mielossupressão é reversível se a azatioprina for retirada suficientemente cedo.

A azatioprina é hepatotóxica e os testes da função hepática devem ser monitorizados por rotina durante o tratamento. Pode ser aconselhável uma monitorização mais frequente em doentes com doença hepática preexistente ou submetidos a outra terapêutica potencialmente hepatotóxica. O doente deve ser informado de que deve interromper imediatamente a azatioprina no caso de ocorrência de icterícia.

Os doentes com deficiência hereditária de enzima tiopurina S-metiltransferase (TPMT) poderão ser anormalmente sensíveis ao efeito mielossupressor da azatioprina e suscetíveis ao desenvolvimento rápido de mielossupressão após início do tratamento com IMURAN. Este efeito poderá ser exacerbado pela administração concomitante de fármacos que inibam a TPMT, tais como a olsalazina, messalazina ou sulfassalazina. Em doentes a receber 6-mercaptopurina (o metabolito ativo de IMURAN), em associação com outros citotóxicos foi relatada uma possível associação entre a diminuição da atividade da TPMT e leucemias secundárias e mielodisplasia (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis). Alguns laboratórios efetuam o despiste da deficiência em TPMT. No entanto, este teste não identifica todos os indivíduos em risco de toxicidade grave, sendo portanto necessária monitorização hematológica frequente.

Doentes com variante NUDT15

Os doentes que herdaram a mutação do gene NUDT15 estão numa situação de risco mais elevado de toxicidade grave da azatioprina como, por exemplo, leucopenia e alopecia, de doses convencionais da terapia de tiopurinas. Habitualmente, requerem uma redução da dose; particularmente os que são homocigotos da variante NUDT15 (ver 4.2). A frequência de NUDT15 c.415C>T possui uma variabilidade étnica de aproximadamente 10 % em asiáticos de leste, 4 % em hispânicos, 0,2 % em europeus e 0 % em africanos. Em qualquer caso, é necessária uma monitorização regular do hemograma.

A dose de azatioprina pode necessitar de ser reduzida quando este medicamento é associado a outros fármacos cuja toxicidade primária ou secundária é a mielossupressão (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação: Citostáticos / Mielossuppressores).

Doentes com disfunção renal e/ou hepática:

Aconselha-se precaução durante a administração de azatioprina em doentes com disfunção renal e/ou hepática. Deve considera-se a redução da dose nestes doentes e a resposta hematológica deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração).

Síndrome de Lesch-Nyhan

Apesar de limitada, alguma informação sugere que IMURAN não é benéfico em doentes com deficiência da hipoxantina-guanina-fosforibosiltransferase (síndrome de Lesch-Nyhan). Considerando o metabolismo anómalo nestes doentes, não é prudente recomendar a utilização de IMURAN neste grupo.

Mutagenicidade:

Em doentes femininos e masculinos tratados com IMURAN foram observadas anomalias cromossómicas. É difícil avaliar a relação causal com IMURAN.

Anomalias cromossómicas, que desaparecem com o tempo, foram observadas em linfócitos de descendentes diretos de doentes tratados com azatioprina. Exceto em casos extremamente raros, não foi observada evidência de anomalias físicas nestes descendentes diretos de doentes tratados com azatioprina.

Em doentes tratados com azatioprina para várias patologias, esta substância mostrou efeito clastogénico sinérgico com a luz ultravioleta de comprimento de onda elevado.

Fertilidade:

O controlo da insuficiência renal crónica por transplante renal, envolvendo a administração de IMURAN, foi acompanhado por um aumento de fertilidade no homem e na mulher sujeitos a transplante (ver secção 4.6 Gravidez e aleitamento).

Carcinogenicidade (ver também secção 4.8 Efeitos indesejáveis):

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

Por este motivo, um regime de tratamento que contenha múltiplos imunossupressores (incluindo as tiopurinas) deve ser utilizado com precaução, já que o mesmo pode

provocar doenças linfoproliferativas, nalguns casos com notificação de mortes. A combinação de vários imunossuppressores, administrados concomitantemente, aumenta o risco de doenças linfoproliferativas associadas ao vírus Epstein-Barr (EBV).

Foram recebidas notificações de linfoma hepatoesplénico de células T na população com DII quando a azatioprina foi utilizada em associação com agentes antifator de necrose tumoral.

Os doentes sujeitos a terapêutica imunossupressora com mais que um fármaco podem estar em risco de imunossupressão excessiva, e portanto a terapêutica deve ser mantida com a menor dose efetiva. Como é usual em doentes com risco aumentado de cancro da pele, a exposição à luz solar e ultravioleta deve ser limitada e os doentes devem utilizar vestuário e filtro solar com elevado fator de proteção.

Síndrome de ativação macrofágica:

A síndrome de ativação macrofágica (SAM) é uma complicação conhecida e potencialmente fatal que se pode desenvolver em doentes com doenças autoimunes, em especial com doença inflamatória intestinal (DII), sendo que a utilização da azatioprina pode conduzir a um aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento desta síndrome.

Em caso de ocorrência ou suspeita de SAM, a avaliação e o tratamento devem ser iniciados o mais cedo possível e o tratamento com azatioprina deve ser descontinuado.

Os médicos devem estar atentos a sintomas de infeção, tais como EBV e citomegalovírus (CMV), pois estes podem desencadear a SAM. Infeção pelo vírus varicela zoster (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis):

A infeção pelo vírus varicela zoster (VVZ; varicela e zona) pode agravar-se durante a administração de terapêutica imunossupressora. Recomenda-se precaução especial no seguinte:

- Antes de iniciar a administração de imunossuppressores, o médico deve verificar se o doente teve anteriormente infeção pelo vírus varicela zoster. A análise serológica pode ser útil na determinação da exposição prévia. Os doentes sem exposição prévia devem evitar o contacto com indivíduos com varicela ou zona. Se o doente estiver exposto ao vírus varicela zoster, devem-se tomar precauções para evitar o desenvolvimento de varicela ou zona, podendo-se considerar a imunização passiva com imunoglobulinas varicela zoster (IgVZ).

- Se o doente apresentar infeção pelo vírus varicela zoster, devem ser tomadas as medidas apropriadas, que podem incluir terapêutica antivírica e cuidados paliativos.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP):

Casos de LMP, uma infeção oportunista causada pelo vírus JC, foram notificados em doentes tratados com azatioprina em combinação com outros agentes imunossuppressores. A terapêutica imunossupressora deve ser retirada aos primeiros sinais ou sintomas sugestivos de LMP, devendo ser efetuada a avaliação apropriada para estabelecer um diagnóstico (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis).

IMURAN contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Vacinas

A atividade imunossupressora da azatioprina pode resultar numa resposta atípica e potencialmente nociva a vacinas vivas e, portanto, não é recomendada a administração de vacinas vivas a doentes submetidos a terapêutica com azatioprina (secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

É provável uma resposta diminuída a vacinas mortas e foi observado este tipo de resposta à vacina contra a hepatite B em doentes tratados com uma associação de azatioprina e corticosteroides.

Um pequeno estudo clínico indicou que doses terapêuticas padrão de azatioprina não têm um efeito nocivo sobre a resposta à vacina pneumocócica polivalente, avaliado com base na concentração média do anticorpo específico anticapsular.

Efeito de fármacos concomitantes sobre a azatioprina

Ribavirina

A ribavirina inibe a enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) produzindo uma diminuição da produção dos nucleótidos ativos 6-tioguanina. Foi notificada uma mielossupressão grave após administração concomitante de azatioprina e ribavirina; portanto, a coadministração não é aconselhada (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas: Metabolismo).

Citostáticos / mielossupressores (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização)

Deve evitar-se, sempre que possível, a administração concomitante com citostáticos ou fármacos com possível efeito mielossupressor, tal como a penicilamina. Alguns relatórios clínicos contraditórios referem interação entre azatioprina e cotrimoxazol, com conseqüente anomalia hematológica grave.

Foi relatado um caso sugerindo o desenvolvimento de anomalias hematológicas, possivelmente devidas à administração concomitante de azatioprina e inibidores da ECA.

Tem sido sugerido que a cimetidina e a indometacina poderão ter efeitos mielossupressores, os quais poderão ser potenciados pela administração concomitante de azatioprina.

Alopurinol / oxipurinol / tiopurinol

O alopurinol, oxipurinol e tiopurinol inibem a atividade da xantina-oxidase, reduzindo a conversão do ácido 6-tioinosínico, biologicamente ativo, em ácido 6-tioúrico, biologicamente inativo.

Quando o alopurinol, oxipurinol e/ou tiopurinol são administrados concomitantemente com 5-mercaptopurina ou com azatioprina, a dose de 6-mercaptopurina (6-MP) e azatioprina deverá ser reduzida para 25% da dose original (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração: Interações medicamentosas).

Aminossalicilatos

Existe evidência in vitro e in vivo de que derivados aminossalicilados (ex.: olsalazina, messalazina ou sulfassalazina) inibem a enzima TPMT. Portanto, pode ser necessário considerar a administração de doses mais baixas de azatioprina, quando esta é administrada concomitantemente com derivados aminossalicilados (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Metotrexato

A administração de 20 mg/m² de metotrexato por via oral aumentou a AUC da 6-mercaptopurina em aproximadamente 31% e a administração de 2 ou 5 g/m² de metotrexato por via intravenosa aumentou a AUC da 6-mercaptopurina em 69% e 93 %, respetivamente. Portanto, quando a azatioprina é administrada concomitantemente com uma dose elevada de metotrexato, a dose deve ser ajustada para manter uma contagem de glóbulos brancos adequada.

Efeitos da azatioprina sobre outros fármacos

Anticoagulantes

Foi referida inibição do efeito anticoagulante da varfarina e do acenocumarol quando coadministrados com azatioprina, por este motivo podem ser necessárias doses mais elevadas de anticoagulantes. Recomenda-se uma monitorização apertada dos testes de coagulação quando os anticoagulantes forem administrados concomitantemente com a azatioprina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

Ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização: Fertilidade.

Gravidez

Demonstrou-se a ocorrência de uma transmissão transplacentar e transamniótica substancial de azatioprina e dos seus metabolitos da mãe para o feto.

IMURAN não deve ser administrado em mulheres grávidas ou que estejam a planear engravidar sem se efetuar uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício.

A evidência da teratogenicidade de IMURAN no ser humano é equívoca. Tal como com toda a quimioterapia citotóxica, recomenda-se precauções contraceptivas adequadas quando qualquer um dos parceiros estiver sob tratamento com IMURAN.

Tem sido referido parto prematuro e baixo peso à nascença após exposição materna à azatioprina, particularmente quando administrada concomitantemente com corticosteroides. Tem sido também referido aborto espontâneo, tanto após exposição materna como paterna.

Foi relatada leucopenia e/ou trombocitopenia em recém-nascidos de mulheres tratadas com azatioprina durante a gravidez. Recomenda-se precaução adicional na monitorização hematológica durante a gravidez.

Amamentação

A 6-mercaptopurina foi detetada no colostro e no leite de mulheres tratadas com azatioprina. Recomenda-se que as mães submetidas a tratamento com azatioprina não devem amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existe informação sobre o efeito da azatioprina na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, de acordo com a farmacologia do composto, não se prevê nenhum efeito prejudicial em relação a estas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Para este medicamento não existe disponível documentação clínica atual que suporte a determinação da frequência de efeitos indesejáveis. A incidência dos efeitos indesejáveis pode variar conforme a indicação terapêutica. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. A seguinte convenção tem sido utilizada para classificar a frequência: muito frequentes $\geq 1/10$, frequentes; $\geq 1/100 < 1/10$, pouco frequentes; $\geq 1/1\ 000 < 1/100$, raros; $\geq 1/10\ 000 < 1/1000$, muito raros $< 1/10\ 000$.

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Suspeitas de reações adversas ao medicamento
Infeções e infestações	Muito frequentes	infeções víricas, fúngicas e bacterianas em doentes transplantados a efetuarem

		terapêutica concomitante com outros fármacos imunossupressores
	Pouco frequentes	infecções víricas, fúngicas e bacterianas noutros grupos de doentes
	Muito raros	casos de LMP associada ao vírus JC foram notificados após a utilização de azatioprina em associação com outros imunossupressores (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização)
	Raros	Infeções bacterianas e virais, infeções associadas a neutropenia
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)	Raros	neoplasias, incluindo doenças linfoproliferativas, cancros da pele (melanomas e não-melanomas), sarcomas (Kaposi e não-Kaposi) e cancro do colo do útero in situ, leucemia mieloide aguda e mielodisplasia (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização)
	Muito raros	linfoma hepatoesplénico de células T em doentes com DII quando utilizado em associação com agentes antifator de necrose tumoral
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	mielossupressão, leucopenia
	Frequentes	trombocitopenia
	Pouco frequentes	anemia
	Raros	agranulocitose, pancitopenia, anemia aplástica, anemia megaloblástica, hipoplasia eritroide
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	reações de hipersensibilidade
	Muito raros	Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito raros	pneumonite reversível
Doenças gastrointestinais	Frequentes	náuseas
	Pouco frequentes	pancreatite
	Muito raros	colite, diverticulite e perfuração intestinal referida em indivíduos transplantados, diarreia grave em indivíduos com doença inflamatória intestinal
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	colestase e deterioração dos testes da função hepática
	Raras	doença hepática potencialmente fatal
Afeções dos tecidos cutâneos	Raras	alopécia

Infeções e infestações

Os doentes sob terapêutica com IMURAN, sozinho ou em associação com outros fármacos imunossuppressores, particularmente corticosteroides, demonstraram suscetibilidade aumentada a infeções víricas, fúngicas e bacterianas, incluindo infeção grave ou atípica com varicela, zona ou outros agentes infeiosos (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)
O risco de desenvolvimento de linfomas não-Hodgkin e outras alterações de caráter maligno, principalmente cancro da pele (melanoma e não-melanoma), sarcomas (Kaposi e não-Kaposi) e cancro do colo do útero in situ, encontra-se aumentado em doentes a efetuar terapêutica com fármacos imunossuppressores, particularmente em doentes transplantados submetidos a tratamento agressivo, tal terapêutica deve manter-se com a menor dose efetiva. O maior risco de desenvolvimento de linfomas não-Hodgkin em doentes imunodeprimidos com artrite reumatoide, quando comparado ao observado na população em geral, poderá estar relacionado, pelo menos parcialmente, com a própria doença.

Tem sido referida leucemia mieloide aguda e mielodisplasia (por vezes em associação com anomalias cromossómicas)

Doenças do sangue e do sistema linfático

O tratamento com IMURAN pode estar associado a mielossupressão funcional relacionada com a dose, geralmente reversível e expressa mais frequentemente como leucopenia, mas por vezes também como anemia e trombocitopenia ou, raramente, como agranulocitose, pancitopenia e anemia aplástica. Estes efeitos ocorrem particularmente em doentes com predisposição para mielotoxicidade, tais como os que apresentam deficiência em TPMT, insuficiência renal ou hepática, e naqueles a quem é administrado concomitantemente alopurinol sem que a dose de IMURAN seja reduzida.

Ocorreu aumento reversível do volume corpuscular médio e do conteúdo em hemoglobina dos eritrócitos, relacionado com a dose e associado ao tratamento com IMURAN. Foram observadas alterações megaloblásticas da medula óssea, no entanto, a ocorrência de anemia megaloblástica grave e hipoplasia eritroide é rara.

Doenças do sistema imunitário

Após administração de IMURAN, têm sido ocasionalmente descritos síndromes clínicos diferentes que aparentam ser reações idiossincráticas de hipersensibilidade. As características clínicas incluem: mal-estar geral, tonturas, náuseas, vômitos, diarreia, febre, arrepios, exantema, erupções, vasculite, mialgia, artralgia, hipotensão, disfunção renal, disfunção hepática e colestase (ver Afeções hepatobiliares).

Em muitos casos, a reintrodução do tratamento confirmou a associação com IMURAN.

A interrupção imediata do tratamento com azatioprina e a implementação de medidas de suporte circulatório, quando apropriado, conduziram a recuperação na maioria dos casos.

Outras patologias subjacentes contribuíram para os muito raros casos de morte relatados.

Após ocorrência de reação de hipersensibilidade a IMURAN, a manutenção do tratamento deve ser criteriosamente avaliada caso a caso.

Doenças gastrointestinais

Têm sido descritas complicações graves, incluindo colite, diverticulite e perfuração intestinal em doentes sujeitos a transplante a quem é administrada terapêutica imunossupressora. No entanto, a etiologia não está claramente estabelecida, podendo estar envolvida a utilização de doses elevadas de corticosteroides. Tem sido referida diarreia grave e recorrente com a reintrodução do tratamento com IMURAN em doentes com doença inflamatória intestinal. No tratamento destes doentes deve ter-se em conta a possibilidade da exacerbação dos sintomas estar relacionada com o fármaco.

Foi relatada pancreatite numa pequena percentagem de doentes tratados com IMURAN, particularmente em casos de transplante renal e em doentes com diagnóstico de doença inflamatória intestinal. É difícil relacionar a ocorrência de pancreatite com a administração de um fármaco em particular, embora ocasionalmente a reintrodução do tratamento com IMURAN tenha confirmado uma associação.

Afeções hepatobiliares

Foram relatadas, ocasionalmente, colestase e deterioração da função hepática associadas ao tratamento com IMURAN, geralmente reversíveis com a interrupção do tratamento. Estas reações poderão estar associadas a sintomas de reações de hipersensibilidade (ver Doenças do sistema imunitário).

Foi descrita doença hepática rara, mas potencialmente fatal, associada com a administração crónica de azatioprina, principalmente em doentes transplantados. Foram referidas alterações histológicas que incluem dilatação sinusoidal, peliose hepática, doença veno-oclusiva e hiperplasia nodular regenerativa. Nalguns casos, a interrupção da azatioprina resultou na melhoria temporária, ou permanente, da histologia hepática e dos sintomas.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Em algumas ocasiões, tem sido descrita alopecia em doentes tratados com azatioprina e outros fármacos imunossupressores. Em muitos casos a situação resolveu-se

espontaneamente, apesar da manutenção do tratamento. Não está estabelecida relação clara entre a ocorrência de alopecia e o tratamento com azatioprina.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas:

Os principais sinais e sintomas de sobredosagem com IMURAN são infeções sem qualquer explicação, ulceração da garganta, equimoses e hemorragias e resultam da mielossupressão, que poderá ser máxima após 9-14 dias. A sua manifestação é mais provável após sobredosagem crónica do que após sobredosagem aguda. Foi relatado um caso de ingestão de uma dose única de 7,5 g de azatioprina, com efeitos tóxicos imediatos: náuseas, vômitos e diarreia, seguidos de leucopenia e anomalias ligeiras da função hepática. A recuperação decorreu sem problemas.

Tratamento:

Como não existe um antídoto específico, as contagens sanguíneas devem ser frequentemente monitorizadas e instituídas, se necessário, medidas de suporte juntamente com a transfusão de sangue apropriada. Medidas ativas (como a utilização de carvão ativado) podem não ser eficazes no caso de sobredosagem de azatioprina a menos que o procedimento possa ser efetuado no período de 60 minutos após a ingestão. A azatioprina é parcialmente dialisável, no entanto, desconhece-se a importância da diálise em casos de sobredosagem com IMURAN.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.3 – Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores.
Imunomoduladores,
código ATC: L04A X01

Mecanismo de ação

A azatioprina é um pró-fármaco da 6-mercaptopurina (6-MP). A 6-MP é inativa mas atua como um antagonista da purina e requer captação celular e anabolismo intracelular em nucleótidos de tioguanina (TGNs) para a imunossupressão. Os TGN e outros metabolitos (ex., 6-metil-mercaptopurina ribonucleótido) inibem a síntese de novo da purina e as interconversões dos nucleótidos purínicos. Os TGNs também são incorporados nos ácidos nucleicos, o que contribui para os efeitos imunossupressores do fármaco. Outros potenciais mecanismos de ação da azatioprina incluem a inibição de muitas vias da biossíntese do ácido nucleico, evitando a proliferação das células envolvidas na determinação e amplificação da resposta imunitária.

Devido a estes mecanismos, o efeito terapêutico de IMURAN poderá ser evidente só após várias semanas, ou meses, de tratamento.

A atividade da fração metilnitroimidazol, um metabolito da azatioprina mas não da 6-MP, não foi definida claramente. Contudo, em vários sistemas parece modificar a atividade da azatioprina em comparação à da 6-MP.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

IMURAN parece ser bem absorvido no trato gastrointestinal superior.

A absorção da azatioprina é incompleta e variável. A biodisponibilidade absoluta mediana (intervalo) de 6-MP após administração de 50 mg de azatioprina é de 47% (27-80%). A extensão da absorção de azatioprina é semelhante em todo o trato gastrointestinal, incluindo o estômago, jejuno e cego. Contudo, a extensão da absorção da 6-MP, após administração de azatioprina, é variável e difere entre os locais de absorção, com um nível de absorção mais elevada no jejuno, seguindo-se o estômago e depois o cego.

Embora não existam estudos sobre o efeito dos alimentos com a azatioprina, foram realizados estudos farmacocinéticos com a 6-MP que são relevantes para a azatioprina. A biodisponibilidade relativa média da 6-MP foi aproximadamente 26% inferior após administração com alimentos e leite em comparação com um jejum durante a noite. A 6-MP não é estável no leite devido à presença de xantina oxidase (30% de degradação em 30 minutos) (ver Metabolismo). A azatioprina deve ser administrada pelo menos 1 hora antes ou 3 horas após os alimentos ou leite (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração).

Distribuição Desconhece-se qual é o volume de distribuição da azatioprina no estado de equilíbrio (V_{dss}). O V_{dss} aparente médio (\pm DP) da 6-MP é de 0,9 (\pm 0,8) l/kg, embora seja possível que este valor constitua uma subestimativa, uma vez que a 6-MP é eliminada através de todo o organismo (e não apenas através do fígado).

As concentrações da 6-MP no líquido cefalorraquidiano (LCR) são baixas ou desprezíveis após administração IV ou oral de 6-MP.

Metabolismo

In vivo, a azatioprina é rapidamente convertida em 6-MP e na fração metilnitroimidazol pela glutatíon S-transferase. A 6-MP atravessa facilmente as membranas celulares e é extensivamente metabolizada através de várias vias em metabolitos ativos e inativos, sem uma enzima predominante. Devido ao metabolismo complexo, a inibição de uma enzima não explica todos os casos de falta de eficácia e/ou mielossupressão pronunciada. As enzimas predominantes responsáveis pelo metabolismo da 6-MP ou dos seus metabolitos a jusante são: a enzima polimórfica tiopurina S-metiltransferase (TPMT) (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização: Monitorização e Interações medicamentosas: Aminossalicilatos), xantina oxidase (ver secções 4.5 Interações medicamentosas e outros tipos de interação: Alopurinol/ oxipurinol/ tiopurinol e 5.2 Propriedades farmacocinéticas: Absorção), inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outros tipos de interação: Ribavirina) e hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT). As enzimas adicionais envolvidas na formação dos metabolitos ativos e inativos são: guanosina monofosfato sintetase (GMPS, que forma os TGNs) e a inosina trifosfato pirofosfatase (ITPase). A própria azatioprina é também metabolizada pela aldeído oxidase para formar a 8-hidroxi-azatioprina, a qual pode ser ativa. Existem também vários metabolitos inativos formados através de outras vias. Existem evidências de que os polimorfismos dos genes que codificam os diferentes sistemas enzimáticos envolvidos no metabolismo da azatioprina podem estar associados a reações adversas à terapêutica com azatioprina.

Tiopurina S-Metiltransferase (TPMT)

A atividade da TPMT está inversamente relacionada com a concentração de nucleótidos da tioguanina derivados da 6-MP nos eritrócitos, com concentrações mais elevadas dos nucleótidos da tioguanina a resultarem em diminuições maiores das contagens de glóbulos brancos e de neutrófilos. Indivíduos com deficiência de TPMT desenvolvem concentrações muito elevadas de nucleótidos da tioguanina citotóxicos.

Os testes genotípicos podem determinar o padrão alélico de um doente. Atualmente, 3 alelos—TPMT*2, TPMT*3A and TPMT*3C—são responsáveis por cerca de 95% dos indivíduos com níveis diminuídos de atividade da TPMT. Aproximadamente 0,3% (1:300) dos doentes têm dois alelos não funcionais (homozigotos) do gene TPMT e apresentam pouca ou nenhuma atividade enzimática detetável. Aproximadamente 10%

dos doentes têm um alelo TPMT não funcional (heterozigoto) que conduz a atividade baixa ou intermédia da TPMT e 90% dos indivíduos têm uma atividade normal da TPMT com dois alelos funcionais. Pode também haver um grupo de aproximadamente 2% que têm atividade muito elevada da TPMT. Os testes fenotípicos determinam o nível da atividade dos nucleótidos tiopurínicos ou da TPMT nos eritrócitos e podem também ser informativos (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Eliminação

Após administração oral de 100 mg de (35)S-azatioprina, 50% da radioatividade foi excretada na urina e 12% nas fezes após 24 horas. Na urina, o principal composto foi o metabolito oxidado inativo, ácido tioúrico. Menos de 2% foi excretado na urina sob a forma de azatioprina ou de 6-MP. A azatioprina tem uma razão de extração elevada com uma depuração total superior a 3 l/min em voluntários normais. Não existem dados sobre a depuração renal ou a semivida da azatioprina. A depuração renal da 6-MP e a sua semivida são de 191 ml/m² e 0,9 horas, respetivamente.

Populações especiais de doentes

Doentes idosos

Não foram realizados estudos específicos nos idosos (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração).

Crianças com excesso de peso

Num estudo clínico americano, 18 crianças (entre 3 e 14 anos de idade) foram divididas em dois grupos iguais; um com um rácio peso: altura superior ao percentil 75 e o outro com um rácio inferior a este percentil. Todas as crianças estavam sob tratamento de manutenção com 6-MP e a posologia foi calculada com base na sua área de superfície corporal. A AUC (0-∞) média da 6-MP no grupo acima do percentil 75 foi 2,4 vezes inferior à do grupo abaixo do percentil 75. Portanto, as crianças com excesso de peso podem necessitar de doses de azatioprina que se encontram no limite mais elevado do intervalo de doses terapêuticas, recomendando-se a monitorização frequente da resposta ao tratamento (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração).

Disfunção renal

Estudos com azatioprina não demonstraram qualquer diferença na farmacocinética da 6-MP em doentes urémicos em comparação com doentes com transplante renal. Dada a limitação do conhecimento relativo aos metabolitos ativos da azatioprina na disfunção renal, deve considerar-se a redução da dose em doentes com disfunção renal (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração).

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

Disfunção hepática

Um estudo com azatioprina foi realizado em três grupos de doentes transplantados hepáticos: sem doença hepática, com disfunção hepática (mas não cirrose) ou com disfunção hepática e cirrose. O estudo demonstrou que a exposição à 6-MP foi 1,6 vezes mais elevada em doentes com disfunção hepática (mas sem cirrose) e 6 vezes mais elevada em doentes com insuficiência hepática e cirrose, comparativamente aos doentes sem doença hepática. Portanto, deve considerar-se a redução da dose em doentes com disfunção hepática (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia geral:

Estudos de toxicidade geral realizados em animais revelaram como órgãos alvo principais da toxicidade da azatioprina o sistema hematopoiético e fígado.

Teratogenicidade:

A azatioprina revelou potencial embrioletal e teratogénico, com base em estudos efetuados em ratinhos, ratos e coelhos.

Mutagenicidade e carcinogenicidade:

O fármaco demonstrou potencial mutagénico, em testes in vitro e in vivo. Existe evidência limitada da carcinogenicidade da azatioprina em ratos e ratinhos. Após a administração na dieta de 3 ou 10 mg/kg por dia de azatioprina durante 18 meses observou-se um aumento dependente da dose na ocorrência de linfossarcomas no rato. Num estudo semelhante em ratinhos, o desenvolvimento de diferentes tumores epiteliais e de carcinomas não foi dependente da dose.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Lactose

Amido de milho

Amido pré-gelatinizado

Estearato de magnésio

Ácido esteárico

Revestimento do comprimido (25 mg):

Hipromelose

Macrogol 400

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Revestimento do comprimido (50 mg):

Hipromelose

Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 50 comprimidos de ambas as dosagens, acondicionados em blisters de PVC branco opaco selados com folha de alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os comprimidos de azatioprina devem ser eliminados de maneira apropriada de acordo com as exigências regulamentares locais em vigor relativas à destruição de substâncias perigosas.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Aspen Pharma Trading Ltd.

3016 Lake Drive,

Citywest Business Campus,

Dublin 24,

Irlanda

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

IMURAN 25 mg

N.º de Registo: 8218313 - 50 comprimidos revestidos por película, 25 mg, blisters de PVC branco opaco selados com folha de alumínio

IMURAN 50 mg

N.º de Registo: 8218305 - 50 comprimidos revestidos por película, 50 mg, blisters de PVC branco opaco selados com folha de alumínio

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

Data da primeira autorização: 23 de agosto de 1988 (Imuran 25 mg), 26 de março de 1969 (Imuran 50 mg)

Data de Revisão: 27 de outubro de 1997

Data da última renovação: 24 de junho de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: 01/2020