IMUNEN
(azatioprina)

Comprimido revestido
50mg

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

- **Unidade I** - Rod. Clodoaldo Paiva, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13973-902 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- **Unidade II** - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- **Unidade III** - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- **Unidade IV** - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- **Unidade Montes Claros** – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
- **Unidade V** - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
- **Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
- **Unidade VIII** - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
- **Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

IMUNEN
azatioprina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÃO
Embalagens contendo 200 comprimidos revestidos de 50 mg.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
azatioprina ..... 50 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido
Excipientes: lactose monoidratada, amido, amido pré-gelatinizado, crospovidona, estearato de magnésio, ácido esteárico,
hipromelose, macrogol, dióxido de titânio,
corante amarelo de quinolina laca de alumínio e corante amarelo crepúsculo laca de alumínio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Imunen 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.

Imunen, 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.

Imunen, 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 severa;
- lúpus eritematoso sistêmico;
- dermatomiosite/polimiosite;
- hepatite autoimune crônica ativa;
- 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;293273–285.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A azatioprina é uma pró-droga da 6-mercaptopurina (6-MP). A 6-MP é inativa, mas age como um antagonista da purina e requer captação celular e anabolismo intracelular aos nucleotídeos da tioguanina (TGNs) para imunossupressão. Os TGN e outros metabólitos (por exemplo, ribonucleotídeos de 6-metil-mecaptopurina) inibem a síntese *de novo* de purina e as interconversões de nucleotídeos de purina. Os TGNs são também incorporados em ácidos nucleicos, o que contribui para os efeitos imunossupressores da droga. Outros potenciais mecanismos da azatioprina incluem a inibição de muitas vias na biossíntese de ácidos nucleicos, impedindo assim a proliferação de células envolvidas na determinação e amplificação da resposta imune. Por causa desses mecanismos, o efeito terapêutico da azatioprina pode se mostrar evidente somente após várias semanas ou meses de tratamento.
A atividade do radical metilnitroimidazol, um metabólito da azatioprina, mas não da 6-MP, não foi definida claramente. No entanto, em vários sistemas parece modificar a atividade da azatioprina em comparação com a atividade da 6-MP.

Efeitos farmacodinâmicos

Os níveis plasmáticos de azatioprina e 6-MP não se correlacionam bem com a eficácia terapêutica ou toxicidade da azatioprina e, portanto, não têm valor prognóstico.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção da azatioprina é incompleta e variável. A biodisponibilidade absoluta média (faixa) de 6-MP após a administração de 50 mg de azatioprina é de 47% (27 - 80%). A extensão da absorção da azatioprina é semelhante em todo o trato gastrointestinal, incluindo o estômago, o jejuno e o ceco. No entanto, a extensão da absorção de 6-MP, após a administração de azatioprina é variável e difere entre os locais de absorção, com a maior extensão de absorção no jejuno, seguida pelo estômago e depois pelo ceco.
Apesar de não se ter estudos sobre efeitos de alimentos com azatioprina, estudos farmacocinéticos com a 6-MP foram realizados. A biodisponibilidade relativa média da 6-MP foi aproximadamente 26% menor após administração com alimentos ou leite quando comparada com administração em jejum (da noite para o dia seguinte). 6-MP não é estável no leite devido à presença de xantina oxidase (30% de degradação em 30 minutos). A azatioprina deve ser administrada pelo menos uma hora antes ou três horas após a ingestão de alimentos ou leite.

Distribuição

O volume de distribuição no estado estacionário (Vdss) da azatioprina é desconhecido. A média (± SD) do Vdss aparente da 6-MP é de 0,9 (± 0,8) L / kg, embora isso possa ser subestimado, uma vez que a 6-MP é eliminada por todo o corpo (e não apenas no fígado).
Aproximadamente 30% da azatioprina é ligada às proteínas.

As concentrações de 6-MP no líquido cefalorraquidiano (LCR) são baixas ou insignificantes após a administração oral de 6-MP.

Biotransformação
A azatioprina é rapidamente metabolizada *in vivo* pela glutationa-S-transferase em 6-MP e um radical de metilnitroimidazol. A molécula de 6-MP cruza prontamente as membranas celulares e é extensivamente metabolizada por várias vias de múltiplas etapas gerando metabólitos ativos e inativos, sem que exista uma enzima predominante.
Devido ao metabolismo complexo, a inibição de uma enzima não explica todos os casos de inefetividade terapêutica e/ou mielossupressão pronunciada. As enzimas predominantes responsáveis pelo metabolismo do 6-MP ou seus metabólitos subsequentes são: a enzima polimórfica tiopurina S-metiltransferase (TPMT), xantina oxidase, inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) e hipoxantina guanina fosfribosiltransferase (HPRT). Enzimas adicionais envolvidas na formação de metabólitos ativos e inativos são: a guanosina monofosfato sintetase (GMPS, que forma TGNs) e a inosina trifosfato pirofosfatase (ITPase). A própria azatioprina também é metabolizada pela aldeído-oxidase para formar 8-hidroxi azatioprina, que pode ser ativa.
Existem também vários metabólitos inativos formados por outras vias.
Há evidências de que polimorfismos nos genes que codificam os diferentes sistemas enzimáticos envolvidos com o metabolismo da azatioprina podem prever reações adversas a medicamentos na terapia com azatioprina.

Tiopurina S-Metil-Transferase (TPMT)
A atividade da TPMT é inversamente relacionada à concentração de nucleotídeos de tioguanina derivada de 6-MP de hemácias, com maiores concentrações de nucleotídeos de tioguanina resultando em maiores reduções nas contagens de glóbulos brancos e neutrófilos. Indivíduos com deficiência de TPMT desenvolvem concentrações muito elevadas de nucleotídeos de tioguanina citotóxicos.
O teste genotípico pode determinar o padrão alélico de um paciente. Atualmente, três alelos - TPMT * 2, TPMT * 3A e TPMT * 3C - são responsáveis por cerca de 95% dos indivíduos com níveis reduzidos de atividade da TPMT. Aproximadamente 0,3% (1:300) dos pacientes têm dois alelos não funcionais (homozigotos deficientes) do gene TPMT e têm pouca ou nenhuma atividade enzimática detectável. Aproximadamente 10% dos pacientes têm um alelo não funcional TPMT (heterozigoto) que leva a uma atividade TPMT baixa ou intermediária e 90% dos indivíduos têm atividade TPMT normal com dois alelos funcionais. Também pode haver um grupo de aproximadamente 2% que tenha uma atividade TPMT muito alta. O teste fenotípico determina o nível de nucleotídeos de tiopurina ou a atividade da TPMT nas células vermelhas do sangue e também pode ser informativo.

Variantes NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C> T)
Estudos recentes indicam que existe uma forte associação entre as variantes NUDT15 NUDT15 c.415C> T [p.Arg139Cys] (também conhecido como NUDT15 R139C [rs116855232]), que parece levar a uma perda de função da enzima NUDT15, e toxicidade mediada por tiopurina, como leucopenia e alopecia. A frequência do NUDT15 c.415C> T tem uma variabilidade étnica de 9,8% em asiáticos do leste, 3,9% em hispânicos, 0,2% em europeus e 0,0% em africanos, indicando um risco aumentado para a população asiática. Os pacientes que são homozigotos da variante NUDT15 (alelos de risco NUDT15 T) correm um risco maior de toxicidade com tiopurina em comparação com os homozigotos C.
Doses reduzidas de tiopurina para pacientes portadores das variantes NUDT15 podem diminuir o risco de toxicidade. Portanto, a análise genotípica que determina o genótipo NUDT15 deve ser determinada antes de iniciar o tratamento com tiopurina para todos os pacientes, incluindo pacientes pediátricos. O médico prescritor é aconselhado a estabelecer se a redução da dose é necessária com base na resposta do paciente ao tratamento, bem como no seu perfil genético.
Pacientes com variantes tanto no NUDT15 quanto nas enzimas TPMT são significativamente menos tolerantes à tiopurinas do que aqueles com alelos de risco em apenas um desses dois genes.
O mecanismo preciso da toxicidade relacionada à tiopurina associada ao NUDT15 não está esclarecido.

Eliminação

Após a administração oral de 100 mg de 35S-azatioprina, 50% da radioatividade foi excretada na urina ao longo de 24 horas e 12% nas fezes após 24 horas. Na urina, o composto principal era o metabólito oxidado inativo do ácido tioúrico. Menos de 2% foram excretados na urina como azatioprina ou 6-MP. A azatioprina tem uma alta taxa de extração com

uma depuração total maior que 3L / min em voluntários normais. Não existem dados sobre a depuração renal ou sobre a meia-vida da azatioprina. A depuração renal de 6-MP e a meia-vida de 6-MP são 191 mL/ min/ m^2 e 0,9 horas, respectivamente. A mercaptopurina, um metabólito da azatioprina, foi identificada no colostro e no leite materno de mulheres em tratamento com azatioprina.

Populações especiais

Idosos
Não há estudos específicos realizados com idosos.

População pediátrica com sobrepeso
Em um estudo clínico nos EUA, 18 crianças (com idades entre 3 e 14 anos) foram divididas igualmente em dois grupos; relações peso/ altura tanto acima quanto abaixo do 75º percentil. Cada criança estava em tratamento de manutenção com 6-MP e a dosagem foi calculada com base na sua área de superfície corporal. A ASC média (0-∞) de 6-MP no grupo acima do 75º percentil foi 2,4 vezes menor do que para o grupo abaixo do 75º percentil. Portanto, as crianças consideradas com sobrepeso podem necessitar de doses de azatioprina no limite superior da faixa, recomendando-se ainda uma monitorização cuidadosa da resposta ao tratamento.

Insuficiência renal
Estudos com azatioprina não mostraram diferenças na farmacocinética de 6-MP em pacientes urêmicos em comparação com pacientes transplantados renais. Uma vez que pouco se sabe sobre os metabólitos ativos da azatioprina na insuficiência renal, deve considerar-se a redução da dose em doentes apresentando esse quadro.
A azatioprina e/ ou seus metabólitos são eliminados por hemodiálise, com aproximadamente 45% dos metabólitos radioativos eliminados durante a diálise de oito horas.

Insuficiência hepática
Um estudo com azatioprina foi realizado em três grupos de pacientes de transplante renal: aqueles sem doença hepática, aqueles com insuficiência hepática (mas sem cirrose) e aqueles com insuficiência hepática e cirrose. O estudo demonstrou que a exposição a 6-mercaptopurina foi 1,6 vezes maior em pacientes com insuficiência hepática (mas sem cirrose) e seis vezes maior em pacientes com insuficiência hepática e cirrose, em comparação com pacientes sem doença hepática. Portanto, deve-se considerar a redução da dose em pacientes com insuficiência hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento 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 azatioprina.

Gravidez e lactação
A azatioprina não deve ser administrada 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 azatioprina.
A mercaptopurina tem sido identificada no colostro e no leite de mães tratadas com azatioprina.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
A imunização usando uma vacina de organismos vivos tem o potencial de causar infecção em hospedeiros imunocomprometidos. Portanto, recomenda-se que os pacientes não recebam vacinas de organismos vivos até pelo menos três meses após o término do tratamento com azatioprina.
A coadministração de ribavirina e azatioprina não é recomendada. A ribavirina pode reduzir a eficácia e aumentar a toxicidade da azatioprina.

Monitoramento

Existem riscos potenciais no uso de azatioprina, que deve ser prescrito somente se houver possibilidade de controlar adequadamente seus efeitos tóxicos sobre o paciente durante todo o período de tratamento.
Deve-se ter um cuidado especial para monitorar a resposta hematológica e reduzir a dose de manutenção ao mínimo necessário para obter a resposta clínica.

Sugere-se que durante as oito primeiras semanas de tratamento, se forem usadas doses altas da medicação ou se houver manifestação de distúrbios renais e/ou hepáticos intensos, deve-se realizar, semanalmente ou com maior frequência, hemogramas completos, inclusive plaquetometria, bem como controle das enzimas hepáticas. Um exame de base antes do início do tratamento é recomendado. Posteriormente, no decorrer do tratamento, pode-se reduzir a frequência dos exames, mas se recomenda sua repetição mensal ou no mínimo trimestral.

No primeiro sinal de uma queda anormal na contagem sanguínea, o tratamento deve ser interrompido imediatamente, pois leucócitos e plaquetas podem continuar diminuindo após interrupção do tratamento.

Deve-se instruir os pacientes em tratamento com azatioprina a relatar imediatamente toda evidência de infecção, contusão ou sangramento inesperados ou quaisquer outras eventuais manifestações de depressão da medula óssea. A supressão da medula óssea é reversível se a azatioprina for retirada imediatamente.

A azatioprina é hepatotóxica e testes de função hepática devem ser rotineiramente monitorados durante o tratamento. Monitoramento mais frequente pode ser aconselhável nos casos em que exista doença hepática pré-existente ou nos casos de se estar recebendo outra terapia potencialmente hepatotóxica. O paciente deve ser instruído a descontinuar o tratamento imediatamente se icterícia se tornar aparente.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante todo o tratamento.

A colestase na gravidez tem sido relatada ocasionalmente em associação com a terapia com azatioprina (**ver seção Gravidez e Lactação**). O monitoramento da 6-metil mercaptopurina (6-MMP) deve ser considerado na presença de prurido, com níveis elevados de ácidos biliares totais maternos no segundo trimestre de gravidez, para estabelecer um diagnóstico precoce e minimizar o impacto sobre o feto. Se ocorrer colestase na gravidez, é necessária uma avaliação caso a caso, considerando o perfil de risco-benefício do produto (potencial de retirada/redução da dose).

Tiopurina metiltransferase (TPMT)
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 **azatioprina**. 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 6-mercaptopurina (metabólito ativo da azatioprina) em combinação com outros agentes citotóxicos (**ver seção Reações Adversas**). Alguns laboratórios oferecem testes para identificação de deficiência de TPMT, que, entretanto, não se mostram eficientes na identificação de todos os pacientes sob risco de toxicidade severa. Dessa forma, é necessário efetuar monitoramento constante e hemogramas contínuos. A dosagem da azatioprina pode necessitar ser reduzida quando o agente for combinado com outros medicamentos cuja toxicidade primária e secundária seja a mielossupressão.

Pacientes que herdaram a mutação no gene NUDT15 estão sob risco maior de toxicidade severa relacionada a tiopurina, como leucopenia precoce e alopecia, de doses convencionais da terapia com tiopurina e geralmente requerem redução substancial da dose. Pacientes asiáticos estão particularmente sob maior risco, devido à grande frequência da mutação nesta população. A dose inicial ideal para pacientes heterozigotos ou homozigotos deficientes não foi estabelecida. Testes genotípicos e fenotípicos das variantes NUDT15 devem ser considerados antes de iniciar o tratamento em todos os pacientes (incluindo pediátricos) para reduzir o risco de leucocitopenia severa e alopecia relacionadas à tiopurina.

Hipersensibilidade

Os pacientes com suspeita de reação de hipersensibilidade prévia a 6-mercaptopurina não devem ter como recomendação o tratamento com azatioprina, sua pró-droga, e vice-versa, a menos que o paciente tenha tido confirmação quanto à hipersensibilidade ao medicamento suspeito com testes alergológicos e tenha obtido resultado negativo para outros.

Pacientes com insuficiência renal e/ou hepática
Recomenda-se precaução durante a administração de azatioprina em pacientes com insuficiência renal e/ ou insuficiência hepática. Deve-se considerar a redução da dosagem nesses pacientes e a resposta hematológica deve ser cuidadosamente monitorada **(ver seção Propriedades Farmacocinéticas).**

Síndrome de Lesch-Nyhan
Evidências limitadas sugerem que azatioprina não é benéfica para os pacientes com deficiência de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT), síndrome de Lesch-Nyhan. Portanto, devido ao metabolismo anormal desses pacientes, não é prudente prescrever azatioprina.

Mutagenicidade
Anormalidades cromossômicas foram demonstradas em pacientes masculinos e femininos tratados com azatioprina. É difícil avaliar o papel de azatioprina no desenvolvimento dessas anormalidades.
Anormalidades cromossômicas, que desaparecem com o tempo, foram demonstradas em linfócitos de descendentes de pacientes tratados com azatioprina. Exceto em casos extremamente raros, nenhuma evidência física de anormalidade foi observada nos descendentes de pacientes tratados com azatioprina.
A azatioprina e a luz ultravioleta de onda longa demonstraram ter um efeito clastogênico sinérgico em pacientes tratados com azatioprina para uma série de distúrbios.

Efeitos na fertilidade
O efeito específico do tratamento com azatioprina na fertilidade humana é desconhecido, mas há relatos de paternidade/ maternidade bem sucedida após receber tratamento com azatioprina. Vários estudos relatam que a azatioprina em doses padrão não parece afetar a fertilidade masculina.
O alívio da insuficiência renal crônica por transplante renal envolvendo a administração de azatioprina foi acompanhado por melhora da fertilidade em receptores de transplantes tanto masculinos como femininos.

Distúrbios metabólicos e nutricionais
A administração de análogos da purina (azatioprina e mercaptopurina) pode interferir na via da niacina, levando potencialmente à deficiência de ácido nicotínico/Pelagra. Poucos casos foram relatados com o uso da azatioprina, especialmente em pacientes com DII - Doença de Crohn e Colite Ulcerativa. O diagnóstico de Pelagra deve ser considerado em um paciente que apresenta erupção cutânea pigmentada localizada (dermatite); gastroenterite (diarreia); e déficits neurológicos generalizados, incluindo o declínio cognitivo (demência). A redução da dose ou a descontinuação do tratamento com azatioprina pode não ser necessária se for iniciado o tratamento médico apropriado com suplementação de niacina/nicotinamida. Entretanto, é necessária uma cuidadosa avaliação de risco-benefício, caso a caso.

Infecção pelo vírus da varicela-zóster
A infecção pelo vírus da varicela-zóster (VZV) pode se tornar mais severa durante a administração de agentes imunossupressores.
Antes de iniciar a administração de imunossupressores, o médico deve checar se o paciente possui 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 outros agentes imunossupressores.
A terapia imunossupressora deve ser suspensa ao primeiro sinal ou sintoma de LMP e adequada avaliação médica deve ser realizada com o objetivo de estabelecer o diagnóstico.

Hepatite B
Portadores de hepatite B (definidos como pacientes positivos para o antígeno de superfície da hepatite B [HBsAg] por mais de seis meses) ou pacientes infecção pelo HBV documentada, que receberam imunossupressores, estão sob risco da reativação de replicação de HBV, com aumentos assintomáticos nos níveis séricos de HBV DNA e de ALT. Diretrizes locais podem ser consideradas, incluindo terapia profilática com agentes anti-HBV orais.

Inibidores da xantina oxidase
Se alopurinol, oxipurinol e / ou tiopurinol forem administrados concomitantemente com azatioprina, a dose de azatioprina deve ser reduzida a um quarto da dose original.

Agentes neuromusculares
É necessário um cuidado especial quando a azatioprina é administrada concomitantemente com agentes de ação neuromuscular como tubocurarina ou succinilcolina. Também pode potencializar o bloqueio neuromuscular produzido por
agentes despolarizantes, como a succinilcolina. Os pacientes devem ser aconselhados a informar o seu anestesista do seu tratamento com azatioprina antes da cirurgia **(ver seção Interações Medicamentosas)**.

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
Pode ocorrer transmissão substancial transplacentária e transamniótica de azatioprina e seus metabólitos da mãe para o feto.
A azatioprina não deve ser administrado a pacientes grávidas ou que pretendem engravidar, sem uma avaliação cuidadosa de riscos e benefícios.
A evidência da teratogenicidade da azatioprina no homem é duvidosa. Como com toda a quimioterapia citotóxica, precauções contraceptivas adequadas devem ser aconselhadas quando um dos parceiros estiver recebendo azatioprina. Há relatos de retardo de crescimento intrauterino, parto prematuro e baixo peso ao nascer após a exposição materna à azatioprina, particularmente em combinação com corticosteroides. Também houve relatos de aborto espontâneo após exposição materna ou paterna.
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 colestase na gravidez tem sido relatada ocasionalmente em associação com a terapia da azatioprina. O diagnóstico precoce e a descontinuação do azatioprina podem minimizar o impacto no feto. Entretanto, uma avaliação cuidadosa do benefício para a mãe e do impacto sobre o feto deve ser realizada, se a colestase na gravidez for confirmada (**ver seção Monitoramento**).

A mercaptopurina tem sido identificada no colostro e no leite de mães tratadas com azatioprina. É recomendado que as mães que estejam em tratamento com azatioprina não amamentem.

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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução
A evidência de teratogenicidade da azatioprina é duvidosa.

Carcinogenicidade (ver seção Reações Adversas)
Os pacientes que recebem tratamento imunossupressor correm maior risco de desenvolver doenças linfoproliferativas e outras malignidades, principalmente câncer de pele (melanoma e não melanoma), sarcomas (de Kaposi e não-Kaposi) e câncer de colo de útero *in situ*. O aumento do risco parece estar relacionado à intensidade e à duração da imunossupressão. Houve relatos de que a descontinuação da imunossupressão pode gerar regressão parcial do distúrbio linfoproliferativo.
Um tratamento que contenha múltiplos agentes imunossupressores deve, portanto, ser usado com cautela, já que pode levar a distúrbios linfoproliferativos. A combinação de múltiplos imunossupressores administrados concomitantemente, aumenta o risco de distúrbios linfoproliferativos associados ao vírus Epstein-Barr (EBV).
Relatos de linfoma hepatoesplênico de células T foram recebidos quando a azatioprina é usada isoladamente ou em combinação com agentes anti-TNF ou outros imunossupressores. Embora a maioria dos casos relatados tenha ocorrido em pacientes com doença inflamatória intestinal, também houve casos relatados fora desse grupo populacional.
Os pacientes que recebem múltiplos agentes imunossupressores (incluindo tiopurinas) 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.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Atenção: Contém lactose.
Atenção: contém 65,0 mg de lactose / comprimido revestido.

Atenção, portadores de Doença Celíaca ou Síndrome Celíaca: contém glúten.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, amarelo de quinolina laca de alumínio e amarelo crepúsculo laca de alumínio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

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 6-tioinosínico, biologicamente ativo, em ácido 6-tioúrico, biologicamente inativo.
Quando se administram o alopurinol, o oxipurinol e/ou o tiopurinol concomitantemente a 6-mercaptopurina ou a azatioprina, a dose de ambos deve ser reduzida para um quarto da original.

Outros inibidores da xantina oxidase, como febuxostato, podem diminuir o metabolismo da azatioprina. A administração concomitante não é recomendada, já que os dados são insuficientes para determinar uma redução adequada da dose.

Agentes neuromusculares
Há evidências clínicas de que a azatioprina antagoniza o efeito de relaxantes musculares não despolarizantes, como curare, d-tubocurarina e pancurônio. Dados experimentais confirmam que a azatioprina reverte o bloqueio neuromuscular produzido pela d-tubocurarina e mostra que a azatioprina potencia o bloqueio neuromuscular produzido pela succinilcolina **(ver seção Advertências e Precauções).**

Anticoagulantes
A inibição do efeito anticoagulante da varfarina e do acenocumarol foi relatada quando coadministrada com azatioprina. Desta forma, doses maiores de anticoagulante podem ser necessárias. É recomendado que testes de coagulação sejam monitorados de perto quando os dois fármacos forem administrados concomitantemente.

Ribavirina
A ribavirina inibe a enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), levando a uma menor produção de nucleotídeos ativos de tioguanina. Foi relatada mielossupressão severa com a administração concomitante de azatioprina e ribavirina. Deste modo, a coadministração não é recomendada **(ver seção Advertências e Precauções).**

Agentes citostáticos/mielossupressores
Sempre que possível, deve-se evitar a administração concomitante de drogas citostáticas, ou de drogas que possam ter efeito mielossupressor, como a penicilamina. São conflitantes os dados clínicos sobre interações, resultando em anormalidades hematológicas graves, entre azatioprina e trimetoprima/sulfametoxazol.
Relatos sugeriram a possibilidade de ocorrência de anormalidades hematológicas com a administração concomitante de azatioprina e inibidores da ECA.
Sugeriu-se também que a cimetidina e a indometacina podem ter efeitos mielossupressores que podem ser aumentados com a administração concomitante de 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 azatioprina **(ver seção Advertências e Precauções**).

Vacinas
A atividade imunossupressora de azatioprina pode resultar em resposta atípica e potencialmente deletéria a vacinas vivas. Recomenda-se, portanto, que os pacientes não recebam vacinas vivas até pelo menos três meses após o término do tratamento com azatioprina. 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.

Metotrexato
O metotrexato (20 mg/m^2 por via oral) aumentou a ASC de 6-mercaptopurina em aproximadamente 31% e o metotrexato (2 ou 5 g/m^2 por via intravenosa) aumentou a ASC de 6-mercaptopurina em 69 e 93%, respectivamente. Portanto, quando azatioprina é administrada concomitantemente ao metotrexato em doses elevadas, a dose deve ser ajustada para manter uma contagem adequada de glóbulos brancos.

Infliximabe
Uma interação foi observada entre azatioprina e infliximabe. Os pacientes que estavam em tratamento com azatioprina apresentaram aumentos transitórios nos níveis do nucleotídeo 6-tioguanina (um metabólito ativo da azatioprina) e uma diminuição na contagem média de leucócitos nas primeiras semanas após a infusão com infliximabe, que retornaram aos níveis anteriores após três meses.

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.

Deficiência na enzima tiopurina metiltransferase (TPMT)
Pacientes que tenham pouca ou não tenham a atividade hereditária da enzima tiopurina metiltransferase (TPMT) tem um risco aumentado de toxicidade severa pela azatioprina a partir de doses convencionais de azatioprina e geralmente requerem uma redução substancial da dose. A dose inicial ideal para pacientes com deficiência homozigótica não está estabelecida.

Variante NUDT15
Pacientes que tenham a mutação do gene NUDT15 possuem maior risco de toxicidade severa com tiopurina, como leucopenia e alopecia com doses convencionais. Desta forma, é geralmente requerida uma redução substancial da dose. A dose ideal para início em pacientes homozigotos deficientes não está esclarecida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Este medicamento deve ser mantido na embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC), protegido da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem 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 amarelo, biconvexo revestido.

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.
A azatioprina deve ser administrada pelo menos 1 hora antes ou 3 horas após refeição ou ingestão de leite.

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 de tratamento, 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, de acordo com a resposta clínica (que pode evidenciar-se em semanas ou meses) e com 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 manutenção da resposta. Se não ocorrer nenhuma melhora das condições do paciente em três meses, deve-se considerar a suspensão da azatioprina. Entretanto, para pacientes com doença inflamatória intestinal, a duração do tratamento de pelo menos 12 meses deve ser considerada e a resposta ao tratamento pode não ser clinicamente aparente mesmo depois de 3 a 4 meses de terapia.

A dose de manutenção necessária pode variar de concentrações menores que 1 mg por quilo de peso corporal por dia à 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.
No caso de transplantes e outras indicações, deve-se seguir as mesmas dosagens indicadas para adultos.

Idosos
Não existem muitos dados relativos à experiência clínica de uso da 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 azatioprina, recomenda-se monitorar as funções hepática e renal e considerar redução da dose caso haja comprometimento dessas funções.
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 seção Advertências e Precauções).**

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Não existem documentações clínicas atuais sobre o efeito da azatioprina que possam servir como base para determinar com precisão a frequência da ocorrência de efeitos adversos. Os efeitos adversos podem variar em sua incidência dependendo da indicação.

Os seguintes parâmetros têm sido utilizados na classificação das reações adversas:
Reações muito comuns > 1/10
Reações comuns >1/100 e ≤ 1/10
Reações incomuns > 1/1.000 e ≤ 1/100
Reações raras > 1/10.000 e ≤ 1/1.000
Reações muito raras ≤ 1/10.000
Desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Classe de Sistema Órgão (SOC)	Frequência	Reações adversas
Infecções e infestações	Muito comum	Infecções virais, fúngicas e bacterianas em pacientes transplantados recebendo azatioprina concomitante a outros imunossupressores
	Incomum	Infecções virais, fúngicas e bacterianas em outras populações
	Muito raro	Relatos de JC vírus associado à leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) foi relatada após o uso de azatioprina em combinação com outros agentes imunossupressores
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Rara	Neoplasias, incluindo distúrbios linfoproliferativos, câncer de pele (melanoma e não melanoma), sarcomas (de Kaposi e não-Kaposi), câncer de colo de útero *in situ*, leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplástica
	Muito raro	Linfoma de células T hepatoesplênicas

Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Muito comum	Leucopenia, depressão da medula óssea
	Comum	Trombocitopenia
	Incomum	Anemia
	Raro	Agranulocitose, pancitopenia, anemia aplástica, anemia megaloblástica
Distúrbios do sistema imunitário	Incomum	Hipersensibilidade
	Muito raro	Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Muito raro	Pneumonite reversível
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Náusea
	Incomum	Pancreatite
	Muito raro	Colite, diverticulite e perfuração intestinal relatados na população transplantada, diarreia grave na população com doença inflamatória intestinal
Distúrbios hepatobiliares	Incomum	Colestase
	Raro	Lesão hepática com risco de vida
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Raro	Alopecia
	Desconhecido	Dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), reação de fotossensibilidade
Investigações	Incomum	Teste de função hepática anormal

Descrição das reações adversas selecionadas

Infecções e infestações
Os pacientes que receberam azatioprina isoladamente ou em combinação com outros imunossupressores, particularmente corticosteróides, mostraram maior suscetibilidade a infecções virais, fúngicas e bacterianas, incluindo infecção grave ou atípica, e reativação com VZV, hepatite B e outros agentes infecciosos.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)
Os pacientes que recebem terapia imunossupressora, incluindo azatioprina, têm um risco aumentado de desenvolver distúrbios linfoproliferativos e outras neoplasias, notadamente cânceres de pele (melanoma e não-melanoma), sarcomas (de Kaposi e não-Kaposi) e câncer cervical uterino *in situ*. O aumento do risco parece estar relacionado ao grau e duração da imunossupressão. Tem sido relatado que a descontinuação da imunossupressão pode fornecer regressão parcial do distúrbio linfoproliferativo.
Houve relatos raros de leucemia mieloide aguda e mielodisplasia (alguns associados a anormalidades cromossômicas).

Distúrbios dos sistemas hematológicos e linfático
A azatioprina pode estar associada a uma depressão relacionada à dose, geralmente reversível, da função da medula óssea, mais frequentemente expressa como leucopenia, mas também, às vezes, como anemia e trombocitopenia e raramente como

agranulocitose, pancitopenia e anemia aplástica. Estes ocorrem particularmente em doentes predispostos a mielotoxicidade, tais como aqueles com deficiência de TPMT e insuficiência renal ou hepática, e em doentes que não reduzem a dose de azatioprina quando recebem terapêutica concomitante com alopurinol.
Aumentos reversíveis relacionados à dose no volume corpuscular médio e no conteúdo de hemoglobina de hemácias ocorreram em associação com a terapia com azatioprina. Alterações megaloblásticas da medula óssea também foram observadas, mas anemia megaloblástica severa e hipoplasia eritroide são raras.

Distúrbios do sistema imunitário
Várias síndromes clínicas diferentes, que parecem ser manifestações idiossincráticas de hipersensibilidade, foram descritas ocasionalmente após a administração de comprimidos e injeção de azatioprina. As características clínicas incluem mal-estar
geral, tontura, náusea, vômito, diarreia, febre, rigidez, exantema, erupção cutânea, vasculite, eritema nodoso, mialgia, artralgia, hipotensão, disfunção renal, disfunção hepática e colestase. Em muitos casos, a reexposição ao medicamento confirmou uma associação com azatioprina.
A retirada imediata da azatioprina e a instituição do suporte circulatório, quando apropriado, levaram à recuperação na maioria dos casos. Outra patologia subjacente marcada contribuiu para as mortes muito raras relatadas.
Após uma reação de hipersensibilidade aos comprimidos de azatioprina e injeção, a necessidade de administração continuada deve ser cuidadosamente considerada numa base individual.

Distúrbios gastrointestinais
Alguns pacientes sentem náusea quando recebem pela primeira vez azatioprina. Com a administração oral, a náusea parece aliviada pela administração dos comprimidos após as refeições. Contudo, a administração de comprimidos de azatioprina após as refeições pode reduzir a absorção oral, pelo que a monitorização da eficácia terapêutica deve ser considerada após a administração deste modo.
Complicações graves, incluindo colite, diverticulite e perfuração intestinal, foram descritas em receptores de transplantes recebendo terapia imunossupressora. No entanto, a etiologia não está claramente estabelecida e altas doses de corticosteroides podem estar implicadas. Diarreia grave, recorrente na reexposição, foi relatada em pacientes tratados com azatioprina para doença inflamatória intestinal.
A possibilidade de exacerbação dos sintomas pode estar relacionada com a droga deve ser considerada no tratamento de tais pacientes.
A pancreatite foi relatada em uma pequena porcentagem de pacientes em terapia com azatioprina, particularmente em pacientes com transplante renal e aqueles diagnosticados como tendo doença inflamatória intestinal. Existem dificuldades em relacionar a pancreatite com a administração de um fármaco em particular, embora a reexposição tenha confirmado uma associação com a azatioprina em certas ocasiões.

Distúrbios hepatobiliares
Colestase e deterioração da função hepática têm sido ocasionalmente relatadas em associação à terapia com azatioprina e geralmente são reversíveis com a retirada da terapia. Isto pode estar associado a sintomas de uma reação de hipersensibilidade.
Danos hepáticos raros, mas potencialmente fatais, associados à administração crônica de azatioprina foram descritos principalmente em pacientes transplantados. Os achados histológicos incluem dilatação sinusoidal, peliose hepática, doença veno-oclusiva e hiperplasia nodular regenerativa. Em alguns casos, a retirada da azatioprina resultou em uma melhora temporária ou permanente na histologia e nos sintomas do fígado.

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos
A perda de cabelo tem sido descrita em várias ocasiões em pacientes que receberam azatioprina e outros agentes imunossupressores. Em muitos casos, a condição desapareceu espontaneamente, apesar da continuação da terapia. A relação entre a alopecia e o tratamento com azatioprina é incerta.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Infecção sem causa aparente, ulceração na garganta, contusão e sangramento são os principais sinais de superdosagem da azatioprina 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. O hemograma deve ser monitorado de perto e se necessário, medidas de suporte junto com transfusão sanguínea instituído, caso necessário. Medidas ativas (como o uso de carvão ativado) podem não ser efetivas no caso de superdosagem de azatioprina, a menos que o procedimento possa ser realizado dentro de 60 minutos após a ingestão.
O manejo adicional deve ser realizado conforme indicação clínica.
O valor da diálise em pacientes que apresentaram uma superdosagem a azatioprina não é conhecido, embora a azatioprina seja parcialmente dialisável.

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

III- DIZERES LEGAIS

Registro 1.0298.0090

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado e produzido por:
CRISTÁLIA ─ Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira ─ SP
CNPJ 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918
VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

R_0090_05-1

Anexo B
Histórico de Alteração da 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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
17/04/2025	----------	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 768/22, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento à RDC 770/22 e IN nº 200/22.	VP/VPS	50 MG X 200
08/08/2023	0828990/23-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas Itens alterados para adequação à Bula Padrão de Imuran (Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 12/05/2023	VP/VPS	50 MG X 200

05/09/2022	4652024/22-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Itens alterados para adequação à Bula Padrão de Imuran (Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 30/06/2022	VP	50 MG X 200
01/02/2022	0406851/22-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações Adversas	VPS	50 MG X 200
16/06/2021	2329625/21-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	5. Advertências e Precauções* 9. Posologia e Modo de Usar* 10. Superdose* (*Correção ortográfica)	VPS	50 MG X 200
24/03/2021	1136725/21-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	50 MG X 200
23/05/2019	0460064/19-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Profissional: 1. Indicações (adequação linguística) 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	50 MG X 200

05/09/2016	2251690/16-5	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	-	-	-	-	I- Identificação do medicamento	VPS	50 MG X 200
04/02/2015	0104945/15-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Imuran (Aspen), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 26/06/2014.	VPS	50 MG X 200