

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Azafalk 50 mg comprimidos revestidos por película
Azafalk 75 mg comprimidos revestidos por película
Azafalk 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 50 mg, 75 mg ou 100 mg de azatioprina.

Excipientes com efeito conhecido:

Este medicamento contém 58 mg de lactose mono-hidratada por comprimido revestido por película de Azafalk 50 mg.

Este medicamento contém 87 mg de lactose mono-hidratada por comprimido revestido por película de Azafalk 75 mg.

Este medicamento contém 116 mg de lactose mono-hidratada por comprimido revestido por película de Azafalk 100 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película amarelo, redondo, biconvexo, com a marcação "50", "75" ou "100", respetivamente, numa das faces.

Dimensões do comprimido: 9,5 mm (Azafalk 50 mg), 10,0 mm (Azafalk 75 mg), 10,5 mm (Azafalk 100 mg).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Azafalk é indicado em regimes imunossupressores, como adjuvante de agentes imunossupressores que constituem a parte principal do tratamento (base da imunossupressão).

Azafalk é indicado, em associação com corticosteroides e/ou outros agentes imunossupressores, na prevenção da rejeição de transplantes em doentes que receberam transplante de rins, fígado, coração, pulmões ou pâncreas alogénicos. Também reduz a necessidade de corticosteroides nos doentes submetidos a transplantes renais.

A azatioprina é utilizada 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 só ser evidente após algumas semanas ou meses e poderá incluir

um efeito economizador de esteroides, reduzindo assim a toxicidade associada a doses elevadas e ao uso prolongado de corticosteroides.

A azatioprina, em monoterapia ou, mais frequentemente, em associação com corticosteroides e/ou outros medicamentos e procedimentos, tem sido utilizada com benefício clínico (que pode incluir a redução da dose ou a descontinuação dos corticosteroides) em alguns doentes que sofrem das seguintes doenças:

- artrite reumatoide ativa grave que não é controlada por agentes menos tóxicos (medicamentos antirreumáticos modificadores da doença, DMARDs)
- doença inflamatória intestinal (doença de Crohn) ou colite ulcerosa graves ou moderadamente graves
- lúpus eritematoso sistémico
- dermatomiosite e polimiosite
- hepatite crónica ativa autoimune
- poliartrite nodosa
- anemia hemolítica autoimune
- púrpura trombocitopénica idiopática refratária crónica.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Transplante

Dependendo do regime imunossupressor utilizado, pode ser administrada uma dose até 5 mg/kg de peso corporal/dia no primeiro dia de tratamento. A dose de manutenção pode variar entre 1-4 mg/kg de peso corporal/dia e tem de ser ajustada de acordo com as necessidades clínicas e a tolerância hematológica.

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

Outras indicações

Em geral, a dose inicial é de 1 a 3 mg/kg de peso corporal/dia e deve ser ajustada, dentro destes limites, dependendo da resposta clínica (a qual poderá não ser evidente durante algumas semanas ou meses) e a tolerância hematológica.

Quando a resposta à terapêutica for evidente, deverá considerar-se a redução da dose de manutenção para a dose mais baixa que permita a manutenção da resposta. Se não ocorrerem melhoras no estado do doente no intervalo de 3 a 6 meses, deve ser considerada a interrupção do medicamento.

Porém, nos doentes com doença inflamatória intestinal (DII), deve considerar-se uma duração do tratamento de pelo menos doze meses e uma resposta ao tratamento poderá não ser clinicamente aparente senão depois de três a quatro meses de tratamento.

A dose de manutenção necessária pode variar de valores inferiores a 1 mg/kg de peso corporal/dia até 3 mg/kg de peso corporal/dia, dependendo da situação clínica a ser tratada e da resposta individual do doente, incluindo a tolerância hematológica.

Para o tratamento da hepatite crónica ativa autoimune, a dose é normalmente de 1,0 a 1,5 mg/kg de peso corporal/dia.

Utilização em doentes com compromisso renal e/ou hepático

Em doentes com insuficiência renal e/ou hepática devem ser utilizadas as doses mais baixas do intervalo de dosagem normal. O Azafalk é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

População pediátrica

Não existem dados suficientes para recomendar a utilização de Azafalk no tratamento da artrite crónica juvenil, lúpus eritematoso sistémico, dermatomiosite e poliartrite nodosa.

Transplantes

A posologia nas crianças é a mesma que nos adultos (ver secção 4.2, Adultos – Transplantes).

Outras indicações

A posologia nas crianças é a mesma que nos adultos (ver secção 4.2, Adultos – Outras indicações).

Crianças com excesso de peso

As crianças consideradas com excesso de peso poderão precisar das doses mais altas do intervalo de dosagem, pelo que se recomenda uma monitorização regular da resposta ao tratamento.

População idosa

Há pouca experiência da administração de azatioprina nos doentes idosos. Apesar de os dados disponíveis não proporcionarem evidências de que a incidência de efeitos indesejáveis nos doentes idosos é mais alta do que noutros doentes tratados com azatioprina, é aconselhável monitorizar as funções renal e hepática e considerar a redução da dosagem se essas funções forem comprometidas (ver secção 4.2).

Doentes com a variante NUDT15

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

Doentes com deficiência de 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 de azatioprina em doses convencionais, exigindo geralmente uma redução substancial da dose. A dose inicial ótima para doentes com deficiência homocigótica não foi estabelecida (ver secção 4.4). A maioria dos doentes com deficiência heterocigótica de TPMT consegue tolerar as doses recomendadas de azatioprina, mas alguns poderão requerer uma redução da dose. Estão disponíveis testes genotípicos e fenotípicos da TPMT (ver secção 4.4).

Quando o alopurinol, oxipurinol ou tiopurinol são administrados concomitantemente com azatioprina, a dose de azatioprina tem de ser reduzida para um quarto da dose original (ver secção 4.5).

Podem decorrer semanas ou meses antes de se observar um efeito terapêutico.

O medicamento pode ser administrado por longos períodos de tempo, a menos que o doente não tolere a preparação.

A interrupção de Azafalk deve fazer-se sempre de forma gradual e com monitorização apertada.

Deve evitar-se que os comprimidos sejam esmagados. Se o revestimento de um comprimido for danificado ou o comprimido ficar completamente esmagado, evitar o contacto com a pele ou a inalação das partículas do comprimido (ver secções 4.4 e 6.6).

Para a dosagem adequada a longo prazo podem ser utilizados, se necessário, outros medicamentos contendo 25 mg.

Modo de administração

Para uso oral.

Os comprimidos revestidos por película de Azafalk devem ser engolidos inteiros com bastante líquido (pelo menos 200 ml). A azatioprina pode ser tomada com alimentos ou com o estômago vazio, mas os doentes devem padronizar o método de administração. Alguns doentes sentem náuseas quando tomam azatioprina pela primeira vez. Com a administração oral, as náuseas parecem ser aliviadas se os comprimidos forem tomados após as refeições. Porém, a administração de comprimidos de azatioprina após as refeições pode reduzir a absorção oral, pelo que deve considerar-se a monitorização da eficácia terapêutica na sequência da administração desta forma (ver secção 4.8).

A dose não deve ser tomada com leite ou produtos lácteos (ver secção 4.5). A azatioprina deve ser tomada pelo menos 1 hora antes ou 2 horas depois da ingestão de leite ou produtos lácteos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa azatioprina, à 6-mercaptopurina (metabolito da azatioprina) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Infecções graves
- Alteração grave da função hepática ou da função da medula óssea
- Pancreatite
- Qualquer vacina viva atenuada, especialmente BCG, varíola, febre amarela
- Gravidez exceto se os benefícios superarem os riscos (ver secção 4.6)
- Amamentação (ver secção 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Existem riscos potenciais associados à utilização de Azafalk comprimidos revestidos por película; assim, este medicamento só deve ser prescrito se for possível monitorizar adequadamente o doente quanto a efeitos tóxicos ao longo do tratamento. Deve ter-

se o cuidado especial de monitorizar a resposta hematológica e de reduzir a dose de manutenção ao mínimo necessário para uma resposta clínica.

- Durante as primeiras 8 semanas de tratamento tem de ser efetuado um hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas, pelo menos uma vez por semana. Este controlo deve ser feito com maior frequência:

- quando são usadas doses elevadas
- em doentes idosos
- se houver compromisso da função renal
- se houver compromisso ligeiro a moderado da função hepática (ver secção 4.2)
- se houver compromisso ligeiro a moderado da função da medula óssea (ver secção 4.2)
- em doentes com hipersplenismo.

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.

A colestase da gravidez foi ocasionalmente notificada em associação com a terapêutica com azatioprina (ver secção 4.6). Se ocorrer colestase da gravidez, é necessária uma avaliação caso a caso, tendo em conta o perfil de risco-benefício do medicamento (potencial retirada/redução da dose).

Após 8 semanas pode reduzir-se a frequência da realização de hemogramas. Recomenda-se repetir o hemograma mensalmente ou, pelo menos, em intervalos não superiores a 3 meses.

Aos primeiros sinais de uma redução anormal no hemograma, o tratamento deve ser interrompido imediatamente visto que os níveis de leucócitos e plaquetas podem continuar a baixar após a paragem do tratamento.

Os doentes a receber azatioprina devem ser instruídos a comunicar imediatamente qualquer evidência de infeção, equimoses ou hemorragias inesperadas ou de outras manifestações de supressão da medula óssea. A mielodepressão é reversível se a azatioprina for descontinuada suficientemente cedo.

Cerca de 10% dos doentes têm uma atividade reduzida da enzima tiopurina S-metiltransferase (TPMT) devido a um polimorfismo genético. Existem indivíduos (especialmente portadores homozigóticos) com deficiência hereditária da enzima tiopurina S-metiltransferase (TPMT) que podem ser anormalmente sensíveis aos efeitos mielossupressores da azatioprina e mais suscetíveis ao rápido desenvolvimento de mielossupressão após o início do tratamento com azatioprina. Este problema pode ser exacerbado pela administração concomitante de medicamentos que inibam a TPMT, tais como a olsalazina, messalazina ou sulfassalazina. Adicionalmente, foi notificada uma possível associação entre a redução da atividade da TPMT e leucemias secundárias e mielodisplasia em indivíduos que recebem 6-mercaptopurina (o metabolito ativo da azatioprina) em associação com outros citotóxicos (ver secção 4.8). Alguns laboratórios realizam testes à deficiência de TPMT e, embora esses testes não tenham demonstrado que conseguem identificar todos os doentes em risco de sofrer toxicidade grave, os testes à deficiência de TPMT são particularmente recomendados antes da terapêutica em doentes a receberem uma dose elevada de

azatioprina e com uma rápida deterioração do hemograma. Por conseguinte, continua a ser necessária uma monitorização regular do hemograma. Pode ser necessário reduzir a dose de azatioprina quando este agente é associado com outros medicamentos cuja toxicidade primária ou secundária seja a mielossupressão (ver secção 4.5).

Evidências limitadas sugerem que a azatioprina não é benéfica para os doentes com deficiência de hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferase (síndrome de Lesch-Nyhan). Assim, dado o metabolismo anormal nestes doentes, não é prudente recomendar que estes doentes recebam azatioprina.

Quando são administrados anticoagulantes do tipo cumarina concomitantemente com Azafalk, a coagulação deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.5).

A supressão do tratamento com Azafalk pode resultar num forte agravamento da situação, por exemplo no lúpus eritematoso sistémico com nefrite, dermatomiosite e polimiosite; doença de Crohn, colite ulcerosa; poliartrite nodosa; púrpura trombocitopénica idiopática refratária crónica; anemia hemolítica autoimune; artrite reumatoide ativa grave ou hepatite autoimune.

A supressão do tratamento com Azafalk deve ser sempre um processo gradual efetuado sob cuidadosa monitorização.

Se forem administradas vacinas inativadas ou toxoides juntamente com a azatioprina, a resposta imunitária deve ser sempre monitorizada por determinação quantitativa.

A imunização com uma vacina viva atenuada pode causar infeção em hospedeiros imunocomprometidos. Assim, recomenda-se que os doentes não recebam vacinas vivas atenuadas até pelo menos 3 meses após o fim do seu tratamento com azatioprina (ver secção 4.5).

A administração concomitante de ribavirina e azatioprina não é aconselhada. A ribavirina pode reduzir a eficácia e aumentar a toxicidade da azatioprina (ver secção 4.5).

Ocorreu um aumento do número de tumores na pele em doentes a receberem tratamento com azatioprina. Estes surgiram principalmente em áreas da pele expostas ao sol. Os doentes devem ser advertidos sobre a exposição indevida ao sol ou às radiações UV, e de que a pele deve ser examinada em intervalos regulares (ver também secção 4.8).

A utilização em doentes com infeções agudas não tratadas deve revestir-se de especial precaução (ver secção 4.3).

Os doentes a receberem tratamento citotóxico concomitante apenas podem receber Azafalk sob vigilância.

Compromisso renal e/ou hepático

Aconselha-se precaução durante a administração de azatioprina em doentes com compromisso renal e/ou compromisso hepático. Deve considerar-se reduzir a dose inicial nestes doentes e a resposta hematológica deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.2).

Mutagenicidade

Foram observadas anomalias cromossómicas em doentes do sexo masculino e feminino tratados com azatioprina. É difícil avaliar o papel da azatioprina no desenvolvimento destas anomalias.

Foram observadas anomalias cromossómicas, que desaparecem com o tempo, 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 (ver secção 4.6).

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

Carcinogenicidade (ver secção 4.8)

Os doentes a receber terapêutica imunossupressora, incluindo a azatioprina, apresentam um maior risco de desenvolverem doenças linfoproliferativas e outras doenças malignas, principalmente cancros da pele (melanomas e não melanomas), 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 associação de vários imunossupressores, administrados concomitantemente, aumenta o risco de doenças linfoproliferativas associadas ao vírus Epstein-Barr (EBV).

Os doentes tratados com múltiplos agentes imunossupressores podem estar em risco de imunossupressão excessiva, e portanto, a terapêutica deve ser mantida com a menor dose efetiva. Como é habitual para os doentes com risco acrescido de cancro da pele, a exposição à luz solar e à luz UV deve ser limitada e os doentes devem usar roupa de proteção e um protetor solar com elevado fator de proteção.

Tem havido notificações de linfoma hepatoesplénico de células T quando a azatioprina é utilizada isoladamente ou em associação com agentes anti-TNF ou outros imunossupressores (ver secção 4.8). A maioria dos casos foi observada em adolescentes e adultos jovens do sexo masculino tratados para a DII. Este tipo de linfoma de células T hepatoesplénico tem uma evolução muito agressiva e pode ser fatal. Deve ser considerado o risco potencial da associação de azatioprina e fármacos anti-TNF.

Síndrome de ativação macrofágica

A síndrome de ativação macrofágica (SAM) é uma complicação conhecida e potencialmente fatal que pode desenvolver-se 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.

Os doentes com artrite reumatoide que tenham recebido previamente agentes alquilantes, incluindo ciclofosfamida, clorambucilo e melfalano, e que sejam tratados com azatioprina, têm um risco acrescido de tumores.

Imunossupressão

O efeito terapêutico para o qual a azatioprina é utilizada é a imunossupressão. Durante o tratamento com azatioprina, ocorre linfocitopenia, que é o efeito terapêutico desejado. Em associação com outros imunossupressores, a linfocitopenia pode ser tão acentuada que o número de células T-helper desce abaixo de 200/ μ l, resultando em imunodeficiência. Por este motivo, devem ser efetuados hemogramas ocasionais para

estimar o número de células T-helper. A contagem total de leucócitos não é útil porque pode estar dentro do intervalo normal devido a uma elevada proporção de neutrófilos, mesmo que haja uma linfocitopenia significativa. Os doentes que recebem múltiplos agentes imunossupressores correm o risco de imunossupressão excessiva e, por conseguinte, esta terapêutica deve ser mantida com a menor dose efetiva.

Capacidade de exacerbar a imunossupressão

A ocorrência de pancitopenia e supressão da medula óssea foi descrita na literatura, 3 a 7 semanas após a administração de peginterferão e ribavirina juntamente com azatioprina. Esta mielotoxicidade foi reversível no prazo de 4 a 6 semanas após a suspensão da terapêutica antivírica do VHC e da azatioprina concomitante e não se repetiu após a reintrodução de qualquer um dos tratamentos isoladamente (ver secção 4.5).

Doenças do metabolismo e da nutrição

A administração de análogos da purina, azatioprina e mercaptopurina, pode interferir com a via da niacina, conduzindo potencialmente a uma deficiência de ácido nicotínico (pelagra). Foram notificados poucos casos com a utilização de azatioprina, especialmente em doentes com DII (doença de Crohn, colite ulcerosa). O diagnóstico de pelagra deve ser considerado num doente que apresente erupção cutânea pigmentada localizada (dermatite); gastroenterite (diarreia); ou défices neurológicos, incluindo declínio cognitivo (demência).

Devem ser iniciados cuidados médicos adequados com suplementação de niacina/nicotinamida e deve ser considerada a redução da dose ou a interrupção da azatioprina.

Teratogenicidade

Uma vez que existem resultados contraditórios em seres humanos sobre o potencial teratogénico da azatioprina, tanto os doentes do sexo masculino como do sexo feminino em idade reprodutiva devem tomar medidas contraceptivas durante a utilização da azatioprina. Os homens não devem conceber filhos durante o tratamento e, pelo menos, durante 6 meses após o fim do tratamento. Isto também se aplica a doentes com diminuição da fertilidade devido a uremia crónica, uma vez que a fertilidade geralmente volta ao normal após o transplante.

Fertilidade

Medidas contraceptivas

Em estudos pré-clínicos, a azatioprina foi mutagénica e teratogénica (ver secção 5.3). Por conseguinte, tanto os doentes do sexo masculino como do sexo feminino em idade reprodutiva devem tomar medidas contraceptivas durante a utilização de azatioprina e, pelo menos, durante 6 meses após o fim da terapêutica. Isto também se aplica a doentes com diminuição da fertilidade devido a uremia crónica, uma vez que a fertilidade volta geralmente ao normal após o transplante. As notificações de casos indicam que os dispositivos intrauterinos (DIU, T em cobre) podem falhar durante a terapêutica com azatioprina. Por conseguinte, são aconselháveis outras medidas contraceptivas ou medidas adicionais (ver também secção 4.6).

Inibidores da xantina oxidase

Se o alopurinol, oxipurinol e/ou tiopurinol forem administrados concomitantemente com azatioprina, a dose de azatioprina deve ser reduzida para um quarto (25%) da dose original (ver secções 4.2 e 4.5).

É necessário um cuidado especial quando a azatioprina é utilizada concomitantemente com tubocurarina e succinilcolina (ver secção 4.5).

Infeções

Os doentes tratados com azatioprina de forma isolada ou em associação com outros agentes imunossupressores, incluindo corticosteroides, mostraram uma maior suscetibilidade a infeções virais, fúngicas e bacterianas, incluindo infeção grave ou atípica e reativação viral. A doença infecciosa e as complicações podem ser mais graves nestes doentes do que nos doentes não tratados.

Infeção pelo vírus varicela-zoster (ver secção 4.8)

A infeção pelo vírus varicela-zoster (VVZ; varicela e zona) pode tornar-se grave durante a administração de imunossupressores. Deve ter-se precaução, especialmente nas seguintes situações:

Antes de iniciar a administração de imunossupressores, o médico deve verificar se o doente teve anteriormente infeção pelo vírus varicela zoster. Os testes serológicos podem ser úteis na determinação de uma exposição anterior. Os doentes sem antecedentes de exposição devem evitar o contacto com indivíduos com varicela ou zona. Se o doente for exposto ao VVZ, deve ter-se uma precaução especial para evitar que os doentes desenvolvam varicela ou zona e pode considerar-se a hipótese de imunização passiva com imunoglobulinas varicela-zoster (Ig VZ).

Se o doente estiver infetado com o VVZ, devem ser tomadas as medidas adequadas, que podem incluir uma terapêutica antiviral, interrupção da terapêutica com azatioprina e tratamento de suporte.

Hepatite B (ver secção 4.8)

Os portadores de hepatite B (definidos como doentes positivos para o antígeno de superfície da hepatite B [HBsAg] durante mais de seis meses), ou doentes com infeção anterior pelo VHB documentada, que recebem imunossupressores, correm o risco de reativação da replicação do VHB, com aumentos assintomáticos nos níveis serológicos do ADN do VHB e de ALT. Estes doentes devem ser acompanhados de perto. Poderão considerar-se as orientações locais, incluindo terapêutica profilática com agentes anti-VHB orais.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Casos de LMP, uma infeção oportunista causada pelo vírus JC, foram notificados em doentes tratados com azatioprina em associação com outros agentes imunossupressores. A terapêutica imunossupressora deve ser suspensa aos primeiros sinais ou sintomas de LMP e deve ser feita uma avaliação adequada para estabelecer um diagnóstico (ver secção 4.8).

Doentes com a variante NUDT15

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

Hipersensibilidade

Os doentes com suspeita de terem previamente apresentado uma reação de hipersensibilidade à 6-mercaptopurina não devem utilizar o respetivo profármaco azatioprina, e vice-versa, a menos que se tenha confirmado que o doente tem hipersensibilidade ao medicamento em causa através de testes alergológicos e testado negativo para o outro.

Agentes de bloqueio neuromuscular

São necessárias precauções especiais quando a azatioprina é administrada concomitantemente com agentes bloqueadores neuromusculares como o atracúrio, rocurónio, cisatracúrio ou suxametónio (também conhecido como succinilcolina) (ver secção 4.5). Os anestesiólogos devem verificar se foi administrada azatioprina aos seus doentes antes da cirurgia.

Nota sobre a manipulação do medicamento:

A azatioprina é mutagénica e potencialmente carcinogénica. Têm de ser tomadas precauções adequadas na manipulação desta substância. Esta advertência deve ser especialmente considerada em enfermeiras grávidas (ver secção 6.6).

Lactose

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

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

a) Alopurinol, oxipurinol, tiopurinol e outros inibidores da xantina oxidase têm um efeito inibitório no metabolismo da azatioprina ao bloquear a enzima xantina-oxidase, o que leva a uma redução da metabolização do ácido 6-tio-inosínico, biologicamente ativo, em ácido 6-tioureico, biologicamente inativo. Se o alopurinol, oxipurinol e/ou tiopurinol forem administrados concomitantemente com a azatioprina, a dose de azatioprina tem de ser reduzida para um quarto da dose original (ver secção 4.2).

Com base em dados não-clínicos, outros inibidores da xantina oxidase, tais como o febuxostat, podem prolongar a atividade da azatioprina, possivelmente resultando num aumento da supressão da medula óssea. A administração concomitante não é recomendada, uma vez que os dados são insuficientes para determinar uma redução adequada da dose de azatioprina.

b) Agentes de bloqueio neuromuscular

Existem evidências clínicas de que a azatioprina antagoniza o efeito de relaxantes musculares não-despolarizantes como o curare, a d-tubocurarina e o pancurónio. Os dados experimentais confirmam que a azatioprina reverte o bloqueio neuromuscular produzido pela d-tubocurarina e demonstram que a azatioprina potencia o bloqueio neuromuscular produzido pela succinilcolina (ver secção 4.4).

c) Se a azatioprina for associada com outros imunossuppressores, como a ciclosporina ou o tacrolímus, tem de ser tido em consideração que existe um maior risco de imunossupressão excessiva.

d) Foram observadas interações entre a azatioprina e o infliximab. Os doentes a receber tratamento com azatioprina experienciaram aumentos transitórios nos níveis de 6-TGN (nucleotídeo 6-tioguanina, um metabolito ativo da azatioprina) e reduções

na contagem leucocitária média nas semanas iniciais após a perfusão de infliximab, os quais voltaram aos valores prévios 3 meses depois.

e) Existem evidências *in vitro* e *in vivo* de que derivados do aminosalicilato (por exemplo, olsalazina, messalazina ou sulfassalazina) inibem a enzima TPMT. Por isso, poderá ser necessário considerar doses mais baixas de azatioprina quando administrada concomitantemente com derivados do aminosalicilato (ver secção 4.4).

f) Foi notificada a inibição do efeito anticoagulante da varfarina e do acenocumarol quando estes foram administrados concomitantemente com azatioprina, pelo que poderão ser necessárias doses mais altas do anticoagulante. Recomenda-se que os testes de coagulação sejam regularmente monitorizados quando se administram anticoagulantes concomitantemente com azatioprina.

g) Foram notificados casos que sugerem a possibilidade de se desenvolverem anomalias hematológicas devido à administração concomitante de azatioprina com inibidores da ECA. Tem sido sugerido que a cimetidina e a indometacina poderão ter efeitos mielossupressores que podem ser intensificados pela administração concomitante da azatioprina.

h) Sempre que possível, a administração concomitante de agentes citostáticos, ou de medicamentos que possam ter um efeito mielossupressor, como a penicilamina, deve ser evitada. Existem notificações clínicas contraditórias de interações entre a azatioprina e o cotrimoxazol que resultam em anomalias hematológicas graves.

i) Verificou-se que a furosemida reduz o metabolismo da azatioprina pelo tecido hepático humano *in vitro*. Não é conhecida a relevância clínica deste facto.

j) A atividade imunossupressora da azatioprina pode originar uma resposta atípica e potencialmente prejudicial às vacinas vivas atenuadas. Por conseguinte, recomenda-se que os doentes não recebam vacinas vivas atenuadas até, pelo menos, 3 meses após o fim do tratamento com azatioprina (ver secção 4.4).

Os doentes imunodeprimidos não devem ser vacinados com vacinas vivas atenuadas, uma vez que existe um risco de infeção decorrente da vacina viva atenuada (ver também secção 4.4).

k) É provável que haja uma resposta menor a vacinas inativadas e essa resposta menor à vacina da hepatite B foi observada entre doentes tratados com uma associação de azatioprina e corticosteroides. O sucesso da vacinação deve, por isso, ser sempre verificado com uma titulação. Um pequeno estudo clínico indicou que doses terapêuticas padrão de azatioprina não têm um efeito negativo sobre a resposta à vacina polivalente pneumocócica, conforme avaliado pela concentração média de anticorpos anticapsulares específicos (ver secção 4.4).

Alimentos, leite e produtos lácteos

A administração de azatioprina com alimentos pode diminuir ligeiramente a exposição sistémica, mas não é provável que essa diminuição seja clinicamente significativa (ver secção 4.8). Assim, a azatioprina pode ser tomada com alimentos ou com o estômago vazio, mas os doentes devem padronizar o método de administração. A dose não deve ser tomada com leite nem produtos lácteos, uma vez que estes contêm xantina oxidase, uma enzima que metaboliza a 6-mercaptopurina e, por conseguinte, pode levar a concentrações plasmáticas reduzidas da 6-mercaptopurina (ver secção 4.2).

Ribavirina

A ribavirina inibe a enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), causando uma diminuição da produção dos nucleótidos ativos 6-tioguanina. Foi notificada uma mielossupressão grave após administração concomitante de azatioprina e ribavirina. Por conseguinte, a coadministração não é recomendada (ver secções 4.4 e 5.2).

Metotrexato

O metotrexato (20 mg/m² por via oral) aumentou a AUC da 6-mercaptopurina em cerca de 31% e o metotrexato (2 ou 5 g/m² por via intravenosa) aumentou a AUC da 6-mercaptopurina em 69 e 93%, respetivamente. Quando a azatioprina é administrada concomitantemente com doses elevadas de metotrexato, existe um risco acrescido de hepatotoxicidade e mielotoxicidade. Por conseguinte, se forem utilizadas simultaneamente doses elevadas de metotrexato, a dose de azatioprina deve ser ajustada para manter a contagem de glóbulos brancos num nível adequado.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Ocorreram malformações causadas pela azatioprina em estudos com animais. Em estudos de embriotoxicidade, a azatioprina mostrou efeitos teratogénicos ou embrionários letais em várias espécies animais (ver secção 5.3). Nos seres humanos, no entanto, existem resultados contraditórios sobre o potencial teratogénico da azatioprina. O Azafalk não pode ser usado durante a gravidez sem que seja previamente efetuada uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios (ver secção 4.3).

Sabe-se que a azatioprina e os seus metabolitos podem atravessar a placenta e o saco amniótico numa extensão considerável, passando assim da mãe para o feto. Foram notificadas leucopenia e/ou trombocitopenia em recém-nascidos cujas mães receberam azatioprina durante a gravidez. Durante a gravidez, é necessário um cuidado especial na monitorização hematológica caso ocorra leucopenia.

Têm de ser tomadas medidas contraceptivas durante o tratamento com azatioprina e, pelo menos, durante seis meses após o final do tratamento nos doentes em idade fértil, quer do sexo masculino quer feminino. Isto aplica-se igualmente em doentes com compromisso da fertilidade devido a uremia crónica, uma vez que esta habitualmente regressa ao normal após o transplante. Foi notificado que a azatioprina interfere com a eficácia dos dispositivos contraceptivos intrauterinos. Assim, recomenda-se que sejam utilizadas outras medidas contraceptivas ou medidas contraceptivas adicionais.

Após exposição *in utero* à azatioprina em associação com prednisona, observou-se uma redução temporária da função imunitária. Foram notificados atraso no crescimento intrauterino, parto prematuro e peso reduzido à nascença em casos de tratamento com azatioprina associada a corticosteroides. Também foram notificados abortos espontâneos após exposição materna e paterna.

Foram demonstradas anomalias cromossómicas, que desaparecem com o tempo, em linfócitos da descendência de progenitores tratados com azatioprina. Exceto em casos extremamente raros, não foi observada evidência de anomalias físicas nos descendentes de doentes tratados com azatioprina.

A colestase da gravidez foi ocasionalmente notificada associada à terapêutica com azatioprina. O diagnóstico precoce e a descontinuação da azatioprina podem minimizar os efeitos no feto. Contudo, deve ser efetuada uma avaliação cuidadosa dos benefícios para a mãe e dos efeitos no feto se for confirmada a colestase na gravidez (ver secção 4.4).

Fertilidade

O tratamento da insuficiência renal crónica por transplante renal envolvendo a administração de Azafalk foi acompanhado de um aumento da fertilidade nos indivíduos submetidos a transplante, quer do sexo masculino quer do sexo feminino (ver acima no que respeita a medidas contraceptivas). Não existem outros dados pré-clínicos ou clínicos disponíveis sobre a possível influência da azatioprina na fertilidade masculina e feminina (ver secção 4.4).

Amamentação

A 6-mercaptopurina, o metabolito ativo da azatioprina, foi identificada no colostro e no leite de mulheres a receberem tratamento com azatioprina. A amamentação e a utilização concomitante de azatioprina são contraindicadas (ver secção 4.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Azafalk pode ter uma alguma influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas devido à possibilidade de reações adversas ao medicamento, tais como tonturas.

A condição clínica do doente e o perfil de efeitos indesejáveis da azatioprina devem ser tidos em consideração ao avaliar a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas.

Não foram realizados estudos sobre o efeito da azatioprina na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. A farmacologia da azatioprina não permite prever um efeito prejudicial sobre estas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Para este medicamento não existe documentação clínica atual que suporte a determinação da frequência dos efeitos indesejáveis. A incidência dos efeitos indesejáveis pode variar consoante a indicação terapêutica.

É previsível que ocorram efeitos indesejáveis. O tipo, frequência e gravidade dos efeitos indesejáveis podem depender da dose de azatioprina e da duração do tratamento, assim como da doença subjacente ou das terapêuticas concomitantes.

As reações adversas mais importantes incluem depressão da função da medula óssea expressa, mais frequentemente, na forma de leucopenia, trombocitopenia e anemia; infeções virais, fúngicas e bacterianas; doença hepática potencialmente fatal; hipersensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

A frequência dos efeitos indesejáveis foi classificada da seguinte forma

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Frequência	Efeitos indesejáveis
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeções virais, fúngicas e bacterianas em doentes transplantados a receber azatioprina em associação com outros imunossuppressores
	Pouco frequentes	Infeções virais, fúngicas e bacterianas noutras populações de doentes
	Muito raros	Foram notificados casos de LMP associada ao vírus JC na sequência da utilização de azatioprina em associação com outros imunossuppressores (ver secção 4.4)
Neoplasias benignas e malignas não especificadas (incl. 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)
	Desconhecida	Linfoma hepatoesplénico de células T (ver secção 4.4)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Depressão da medula óssea, leucopenia
	Frequentes	Trombocitopenia
	Pouco frequentes	Anemia
	Raros	Agranulocitose, pancitopenia, anemia aplástica, anemia megaloblástica, hipoplasia eritroide
	Desconhecida	Anemia hemolítica, eosinofilia, histiocitose hemofagocítica associada a vírus (CMV, EBV)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecida	Pelagra (ver secção 4.4)
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade
	Muito raros	Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, reação anafilática
	Desconhecida	Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
Cardiopatias	Muito raros	Fibrilhação auricular
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito raros	Pneumonite reversível
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas e anorexia com vômitos ocasionais
	Pouco frequentes	Pancreatite
	Muito raros	Colite, diverticulite e perfuração intestinal notificados em doentes transplantados, diarreia grave na população com doença inflamatória intestinal
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Colestase e colestase da gravidez, deterioração dos testes de função hepática

		(bilirrubina, fosfatase alcalina e transaminases aumentadas)
	Raros	Lesões hepáticas potencialmente fatais
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Raros	Alopécia
	Desconhecida	Pustulose generalizada exantemáticaatose aguda (PGEA), síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda), fotossensibilidade
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	Prova da função hepática anormal

Descrição de determinadas reações adversas

Infeções e infestações

Os doentes a receber azatioprina, em monoterapia ou em associação com outros imunossuppressores, particularmente corticosteroides, apresentaram uma maior suscetibilidade a infeções virais, fúngicas e bacterianas, incluindo infeção grave ou atípica, e reativação com o VVZ, hepatite B e outros agentes infecciosos (ver secção 4.4).

Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)

O risco de desenvolvimento de linfomas não Hodgkin e outras doenças malignas, nomeadamente cancros da pele (melanomas e não melanomas), sarcomas (Kaposi e não Kaposi) e cancro do colo do útero in situ, é maior em doentes que recebem medicamentos imunossuppressores, particularmente em doentes transplantados submetidos a tratamento agressivo, e essa terapêutica deve ser mantida com a menor dose eficaz. O maior risco de desenvolvimento de linfomas não Hodgkin em doentes imunodeprimidos com artrite reumatoide, comparativamente com a população em geral, parece estar relacionado, pelo menos em parte, com a própria doença. Foram feitas raras notificações de leucemia mieloide aguda e mielodisplasia (por vezes associadas a anomalias cromossómicas).

Doenças do sangue e do sistema linfático

A azatioprina pode estar associada a mielossupressão funcional, relacionada com a dose, geralmente reversível, mais frequentemente expressa na forma de leucopenia, mas por vezes também como anemia e trombocitopenia e raramente como agranulocitose, pancitopenia e anemia aplástica. Estes efeitos ocorrem principalmente em doentes predispostos para mielotoxicidade, tais como doentes com deficiência de TPMT, insuficiência renal ou hepática e em doentes em que não é possível reduzir a dose de azatioprina quando recebem concomitantemente terapêutica com alopurinol. Ocorreu um aumento reversível do volume corpuscular médio e do conteúdo em hemoglobina dos glóbulos vermelhos, relacionados com a dose e associados à terapêutica com azatioprina. Foram também observadas alterações megaloblásticas da medula óssea mas foi rara a ocorrência de anemia megaloblástica e hipoplasia eritroide.

Doenças do sistema imunitário

Foram ocasionalmente descritos, após a administração de azatioprina, diferentes síndromes clínicas, que aparentam ser manifestações idiossincráticas de hipersensibilidade. As características clínicas incluem mal-estar geral, tonturas,

náuseas, vômitos, diarreia, febre, arrepios, exantema, erupção cutânea, eritema nodoso, vasculite, mialgia, artralgia, hipotensão, disfunção renal, disfunção hepática e colestase (ver "Afeções hepatobiliares"). Em muitos casos, a reintrodução do medicamento confirmou a associação à azatioprina. Na maioria dos casos, a interrupção imediata da azatioprina e a implementação de medidas de suporte circulatório, quando adequadas, conduziram à recuperação.

Outras patologias graves subjacentes contribuíram para os casos muito raros de morte notificados. Após uma reação de hipersensibilidade à azatioprina, a necessidade de prosseguir com a terapêutica deve ser cuidadosamente avaliada, caso a caso.

Doenças gastrointestinais

Alguns doentes referem náuseas após a primeira administração de azatioprina. Com a administração oral, as náuseas parecem ser aliviadas pela administração dos comprimidos após as refeições. Porém, a administração de comprimidos de azatioprina após as refeições pode reduzir a absorção oral, pelo que se deve considerar a monitorização da eficácia terapêutica após esta forma de administração (ver secções 4.2 e 4.5). Foram descritas complicações graves, incluindo colite, diverticulite e perfuração intestinal em doentes transplantados a receberem terapêutica imunossupressora. No entanto, a etiologia não está claramente estabelecida e podem estar implicadas doses elevadas de corticosteroides. Foi notificada diarreia grave, recorrente após reintrodução do medicamento, em doentes tratados com azatioprina para a doença inflamatória intestinal. A possibilidade de que a exacerbação dos sintomas possa estar relacionada com o medicamento não deve ser esquecida ao tratar estes doentes. Foi notificada pancreatite em doentes a receberem tratamento com azatioprina, especialmente em doentes transplantados renais e doentes diagnosticados com doença inflamatória intestinal.

Afeções hepatobiliares

Foram ocasionalmente notificadas colestase e deterioração da função hepática associadas à terapêutica com azatioprina, as quais foram normalmente reversíveis com a interrupção do tratamento. Estas reações podem estar associadas com sintomas de uma reação de hipersensibilidade (ver "Reações de hipersensibilidade" na secção 4.4).

Foi descrita doença hepática, rara, mas potencialmente fatal, associada com a administração crónica de azatioprina, principalmente em doentes transplantados. Foram descritas alterações histológicas que incluem dilatação sinusoidal, peliose hepática, doença veno-oclusiva e hiperplasia nodular regenerativa. Se houver suspeita clínica de doença veno-oclusiva, a azatioprina deve ser permanentemente interrompida. Nalguns casos, a interrupção da azatioprina resultou numa melhoria temporária ou permanente da histologia e sintomas hepáticos.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Em algumas ocasiões foi descrita queda de cabelo em doentes a receberem azatioprina e outros agentes imunossupressores. Em muitos casos, a situação resolveu-se espontaneamente apesar da continuação do tratamento. É incerta a relação entre a alopecia e o tratamento com azatioprina.

População pediátrica

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças deverão ser as mesmas que ocorrem nos adultos.

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 de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:
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)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

Infeção sem explicação, ulceração da garganta, nódos negros, hemorragias e febre de origem desconhecida são os principais sinais de sobredosagem com azatioprina e resultam da depressão da medula óssea com perturbações do hemograma, que pode ser máxima após 9 a 14 dias.

Podem também ocorrer hemorragias espontâneas e fadiga grave. É mais provável que estes sinais se manifestem após uma sobredosagem de baixo grau e mais prolongada do que após uma dose aguda única. Está descrito um caso de um doente que ingeriu uma sobredose única de 7,5 g de azatioprina. Os efeitos tóxicos imediatos desta sobredose foram náuseas, vomitos e diarreia, seguidos de leucopenia moderada e anomalias ligeiras da função hepática. A recuperação decorreu sem problemas.

Tratamento

Não existe um antídoto específico. Tem-se utilizado lavagem gástrica. É necessária uma monitorização subsequente, incluindo monitorização hematológica, e, se necessário, medidas gerais de suporte, incluindo transfusão de sangue para permitir o tratamento imediato de quaisquer efeitos adversos que possam desenvolver-se. As medidas ativas (como a utilização de carvão ativado) só poderão ser eficazes, em caso de sobredosagem de azatioprina, se forem efetuadas no intervalo de 60 minutos após a ingestão.

O tratamento adicional deve ser efetuado conforme indicado clinicamente ou conforme recomendado pelo centro de informação antivenenos, quando disponível. Desconhece-se a utilidade da diálise para os doentes que tomaram uma sobredose de azatioprina, embora a azatioprina seja parcialmente dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.3. Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores.
Imunomoduladores.
Código ATC: L04AX01

A azatioprina é um derivado imidazólico da 6-mercaptopurina (6-MP). É rapidamente metabolizada *in vivo* originando a 6-MP e o 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol. A 6-MP é inativa, mas atua como um antagonista das purinas e só tem um efeito

imunossupressor após a absorção celular e a conversão intracelular em nucleótidos de tioguanina (TGN).

A 6-MP atravessa rapidamente as membranas celulares e é convertida, a nível intracelular, num conjunto de tioanálogos da purina que incluem o principal nucleótido ativo, o ácido tiinosínico. A taxa de conversão varia entre indivíduos. Os nucleótidos não atravessam as membranas celulares e, por isso, não circulam nos fluidos do organismo. Independentemente de ser administrada diretamente ou de derivar *in vivo* da azatioprina, a 6-MP é eliminada principalmente como metabolito oxidado inativo do ácido tioúrico. Esta oxidação é efetuada pela xantina oxidase, uma enzima que é inibida pelo alopurinol. A atividade da fração metilnitroimidazólica não está claramente definida. No entanto, em vários sistemas, parece modificar a atividade da azatioprina comparativamente à da 6-MP. A determinação das concentrações plasmáticas da azatioprina ou da 6-MP não tem valor prognóstico no que respeita à eficácia ou toxicidade destes compostos.

A azatioprina tem efeito na reação imunológica e no crescimento de tumores. O seu principal papel tem sido como agente supressor da resposta imunitária. Desconhece-se o mecanismo exato através do qual este efeito é alcançado. No entanto, foram sugeridos os seguintes mecanismos de ação:

- i) Libertação de 6-MP que atua como antimetabolito purínico.
- ii) Possível bloqueio dos grupos -SH por alquilação.
- iii) Inibição de muitas vias da biossíntese dos ácidos nucleicos, evitando a proliferação e a atividade das células imunocompetentes (linfócitos B e T).
- iv) Danos no ácido desoxirribonucleico (ADN) pela incorporação de tioanálogos purínicos.

Em resultado destes mecanismos, o efeito terapêutico da azatioprina só é percebido após várias semanas ou meses de tratamento (ver secção 4.2).

Ao contrário da 6-MP, a atividade do metabolito da azatioprina, o 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol, ainda não foi totalmente elucidada. Contudo, em comparação com a 6-MP, parece modificar a atividade da azatioprina em vários sistemas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A azatioprina é bem absorvida após administração oral. O pico das concentrações plasmáticas é alcançado 1-2 horas após a administração.

A azatioprina é distribuída rapidamente por todo o organismo. A semivida plasmática é de 3-5 horas. Apenas 30% do medicamento se liga às proteínas plasmáticas. 12,5% entra no líquido cefalorraquidiano.

A azatioprina é extensamente metabolizada em ácido 6-tiinosínico e metilmercaptipurina-ribonucleótido, os quais, em parte, são responsáveis pelo efeito do medicamento.

O efeito *in vivo* é dificultado pela ação do metil-nitroimidazol que também é detetado.

Até 50% da dose é excretada na urina durante as primeiras 24 horas após a administração, com aproximadamente 10% na forma de substância inalterada. Apenas 12,6% da dose é excretada no intervalo de 48 horas com as fezes. Não existe evidência de circulação enterohepática.

Pode ser necessária uma redução da dose em doentes com compromisso da função renal, provavelmente em resultado da redução da eliminação dos metabolitos ativos da azatioprina.

O metabolismo da azatioprina é alterado também em doentes com compromisso hepático. A conversão na forma ativa fica reduzida, e especialmente a conversão em metabolitos passíveis de eliminação fica diminuída (ver secções 4.2 e 4.4).

A mercaptopurina, um metabolito da azatioprina, foi identificada no colostro e no leite de mulheres a receberem tratamento com azatioprina.

Biotransformação

A azatioprina é rapidamente metabolizada *in vivo* pela glutathione S-transferase nos metabolitos 6-MP e 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol. A 6-MP atravessa rapidamente as membranas celulares e é extensivamente metabolizada em metabolitos ativos e inativos em numerosos processos metabólicos com várias etapas, sem que uma enzima seja a mais ativa. Devido ao metabolismo complexo, todos os casos de falta de eficácia e/ou mielossupressão não podem ser explicados pela inibição de uma única enzima. As enzimas principalmente responsáveis pela metabolização da 6-MP e dos metabolitos nela baseados são a enzima polimórfica tiopurina metiltransferase (TPMT) (ver secção 4.4), a xantina oxidase (ver secção 4.5), a inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) (ver secção 4.5: Ribavirina) e a hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT). Outras enzimas envolvidas na formação de metabolitos ativos e inativos são a guanosina monofosfato sintetase (GMPS, que forma TGN) e a inosina trifosfato pirofosfatase (ITPase). A própria azatioprina é também convertida na provavelmente ativa 8-hidroxi-azatioprina pela aldeído oxidase. Vários metabolitos inativos são também formados noutros processos metabólicos.

Há evidências de que polimorfismos nos genes que codificam os vários sistemas enzimáticos envolvidos na metabolização da azatioprina podem prognosticar reações adversas ao medicamento durante a terapêutica com azatioprina.

Tiopurina Metiltransferase (TPMT)

A atividade da TPMT está inversamente relacionada com a concentração de nucleótidos da tioguanina derivados da 6-mercaptopurina 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).

Compromisso hepático

O metabolismo da azatioprina é alterado se a função hepática estiver comprometida. A conversão nos metabolitos ativos é limitada. Acima de tudo, contudo, a degradação em metabolitos elimináveis é reduzida (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observadas teratogenicidade e embriofetividade numa série de espécies animais com vários graus de suscetibilidade. Em coelhos, uma dose de 5-15 mg/kg de peso corporal por dia, nos dias 6-14 da gravidez produziu anomalias no esqueleto, em murganhos e ratos doses de 1-2 mg/kg peso corporal por dia nos dias 3-12 foram letais para os embriões.

A azatioprina foi mutagénica numa série de ensaios de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*.

Em estudos de carcinogenicidade de longo termo com azatioprina em murganhos e ratos, foi observado um aumento da incidência de linfosarcomas (murganho) e tumores e carcinomas epiteliais (rato) com doses até duas vezes a dose terapêutica humana.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo
Croscarmelose sódica
Sílica coloidal anidra
Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Estearil fumarato de sódio
Amido pré-gelificado
Povidona K25

Revestimento
Macrogol 3350
Polissorbato 80
Álcool polivinílico
Talco

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos por película são acondicionados em blisters de PVC/alumínio, numa embalagem de cartão.

As embalagens contêm 20, 30, 50, 60, 90 ou 100 comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem riscos associados com a manipulação dos comprimidos com o revestimento intacto. Neste caso, não são necessárias precauções especiais de segurança.

No entanto, quando os comprimidos revestidos por película são esmagados, Azafalk comprimidos revestidos por película deve ser manipulado seguindo rigorosamente as orientações de manipulação de agentes citotóxicos (ver secções 4.2 e 4.4).

Os excedentes do medicamento, assim como quaisquer dispositivos contaminados, devem ser temporariamente conservados em contentores claramente identificados. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Caso existam alguns sinais visíveis de deterioração, Azafalk comprimidos revestidos por película não pode ser utilizado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Alemanha
Tel.: +49 (0)761 1514-0

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Azafalk 50 mg comprimidos revestidos por película, apresentação de 20 comprimidos – registo nº 5603543 no INFARMED I.P.

Azafalk 50 mg comprimidos revestidos por película, apresentação de 60 comprimidos – registo nº 5603550 no INFARMED I.P.

Azafalk 75 mg comprimidos revestidos por película, apresentação de 20 comprimidos – registo nº 5423868 no INFARMED I.P.

Azafalk 75 mg comprimidos revestidos por película, apresentação de 60 comprimidos – registo nº 5423876 no INFARMED I.P.

Azafalk 100 mg comprimidos revestidos por película, apresentação de 60 comprimidos – registo nº 5423900 no INFARMED I.P.

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

Data da primeira autorização:

Azafalk 50 mg comprimidos revestidos por película: 15.05.2014

Azafalk 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película: 12.07.2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Outubro de 2024.