

AZATIOPRINA 50mg

Tableta



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO, CONCENTRACIÓN y FORMA FARMACÉUTICA

AZATIOPRINA 50mg Tableta

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta contiene:

Azatioprina.....50mg

Excipientes c.s.p.....1 Tableta

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones

El uso de Azatioprina 50 mg en combinación con otros agentes inmunosupresores está indicado para la prevención de reacciones de rechazo después de un trasplante alogénico de riñón, hígado, corazón, pulmón o páncreas. Dentro del régimen inmunosupresor, la azatioprina está indicada generalmente como un complemento de los agentes inmunosupresores que representan el pilar del tratamiento (inmunosupresión de base).

Por lo general, Azatioprina 50 mg en combinación con glucocorticosteroides está indicada para el tratamiento de formas relativamente graves a graves de las enfermedades que se mencionarán a continuación. Normalmente, el uso de Azatioprina 50 mg en combinación con glucocorticosteroides posee un efecto ahorrador de glucocorticosteroides. Asimismo, Azatioprina 50 mg está indicado para pacientes que sufren de alguna de las enfermedades, listadas a continuación, cuando existe intolerancia a los glucocorticosteroides o cuando no se logra un efecto terapéutico suficiente con altas dosis de glucocorticosteroides:

- Formas graves de artritis reumatoide activa (poliartritis crónica) que no se pueden controlar con agentes terapéuticos antirreumáticos menos tóxicos (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, FARME)
- Hepatitis autoinmune
- Lupus eritematoso sistémico
- Dermatomiositis
- Poliarteritis nodosa
- Pénfigo vulgar y el pénfigoide ampoloso
- Síndrome de Behcet
- Anemia hemolítica autoinmune refractaria causada por anticuerpos calientes Ig G
- Púrpura trombocitopénica idiopática refractaria crónica

Azatioprina 50 mg está indicada para el tratamiento de pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria (EII) crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) relativamente grave a grave, los cuales necesiten de manera indispensable una terapia con glucocorticosteroides, no toleren una terapia con glucocorticosteroides o cuya enfermedad no se pueda tratar con otros agentes convencionales de primera opción.

Azatioprina 50 mg está indicado para la esclerosis múltiple recidivante cuando se necesita una terapia inmunomoduladora pero no se puede realizar una con interferones beta, o si se logró un curso estable en una terapia previa con azatioprina.

Azatioprina 50 mg está indicado para el tratamiento de la miastenia gravis generalizada. Debido a que tiene un inicio de acción lento, y dependiendo de la severidad de la enfermedad, al inicio del tratamiento se debe administrar Azatioprina 50 mg en combinación con glucocorticosteroides y se debe reducir la dosis de después de meses de tratamiento.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Posterior a un trasplante de órganos - Adultos

Dependiendo del régimen inmunosupresor, por lo general la dosis inicial es de hasta 5 mg/kg de peso corporal/día.

La dosis de mantenimiento es de entre 1 mg/kg y 4 mg/kg de peso corporal/día y debe adaptarse a los requisitos clínicos y la tolerancia hematológica.

El tratamiento con azatioprina, incluso en dosis bajas, debe llevarse a cabo de manera indefinida ya que de lo contrario podría ocasionar el rechazo del trasplante.

Esclerosis múltiple

La dosis habitual para el tratamiento de las formas recidivantes de la esclerosis múltiple es de entre 2 mg/kg y 3 mg/kg de peso corporal/día.

Es posible que sea necesario que el tratamiento se demore más de 1 año en hacer efecto y al menos 2 años para que la enfermedad esté realmente controlada.

Miastenia gravis

La dosis recomendada para el tratamiento de miastenia gravis es de 2 mg/kg a 3 mg/kg de peso corporal/día.

Por lo general, el tratamiento hace efecto 2 a 6 meses después del inicio del mismo.

Dependiendo de la severidad de la enfermedad se debe administrar Azatioprina 50 mg en combinación con glucocorticosteroides, debido a la lenta aparición de la acción desde el inicio del tratamiento. Se puede reducir gradualmente la dosis de glucocorticosteroides a lo largo de los meses.

El tratamiento con Azatioprina 50 mg se debe continuar durante por lo menos 2 a 3 años.

Otras aplicaciones - Adultos

Para el tratamiento de la hepatitis autoinmune crónica activa, por lo general la dosis inicial es de 1 mg/kg a 1,5 mg/kg de peso corporal/día y la dosis de mantenimiento de hasta 2 mg/kg de peso corporal/día.

Para las otras aplicaciones, generalmente la dosis inicial es de 1 mg/kg a 3 mg/kg de peso corporal/día y la dosis de mantenimiento menor que 1 mg/kg y 3 mg/kg de peso corporal/día.

La dosis debe ajustarse al efecto terapéutico, que en algunos casos se produce sólo después de semanas o meses, y a la compatibilidad hematológica. En el caso de que se observe una respuesta a la terapia, se debe utilizar la dosis efectiva más baja, que es necesaria para mantener el efecto terapéutico.

Si no se observa ninguna mejora luego de 3 a 6 meses de tratamiento, se debe considerar la suspensión de la terapia.

Sin embargo, se debe tomar en consideración un período de tratamiento de al menos 12 meses para pacientes con EII, en los cuales se puede observar clínicamente una respuesta al tratamiento solo después de tres a cuatro meses.

Niños y jóvenes

Trasplantes

Ver la posología y duración del tratamiento: Posterior a un trasplante de órganos - Adultos.

No se dispone de datos suficientes para apoyar la eficacia y seguridad del tratamiento de la artritis idiopática juvenil con azatioprina.

Esclerosis múltiple

No existen casos del uso de azatioprina para tratar la esclerosis múltiple en infantes. Por lo tanto, no se recomienda el uso de azatioprina en niños con estas indicaciones.

Indicaciones adicionales:

Niños con sobrepeso

A los niños con sobrepeso se les debe prescribir dosis que se encuentren en el margen superior del espectro de dosis, en caso sea necesario. Por lo tanto, se recomienda una estrecha vigilancia en cuanto a la respuesta del tratamiento (ver la sección 5.2).

En el caso de otros campos de aplicación, aplica la misma dosis que para los adultos.

Pacientes ancianos

Se recomienda controlar la función renal y hepática, y reducir la dosis en el caso de una función restringida (ver la sección 4.2). Ver la sección 4.4 para información sobre las muestras de sangre.

Insuficiencias hepáticas y/o renales

Se debe considerar una reducción de dosis para pacientes con insuficiencia renal y/o hepática (ver la sección 4.4).

Interacción con otros medicamentos

En el caso de la administración concomitante de inhibidores de la xantina oxidasa, tales como el alopurinol, la dosis de azatioprina debe reducirse a un cuarto de la dosis normal, ya que el alopurinol reduce el metabolismo de la azatioprina (ver la sección 4.5).

Pacientes con deficiencia de tiopurina metiltransferasa (TPMT)

En pacientes con poca o ninguna actividad de la tiopurina metiltransferasa heredada, existe un mayor riesgo de sufrir una intoxicación grave de azatioprina con la dosis convencional de azatioprina, lo que generalmente requiere reducir la dosis de manera significativa. Se desconoce la dosis inicial óptima para los pacientes homocigotos con deficiencia de TPMT (ver las secciones 4.4 y 5.2).

La mayoría de pacientes heterocigotos con deficiencia de TPMT toleran la dosis recomendada de azatioprina, algunos de los cuales podrían necesitar una reducción de la dosis. Existen pruebas genotípicas y fenotípicas de TPMT (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Azatioprina 50 mg Tableta se debe tomar por lo menos 1 hora antes de comer o tomar leche, o 3 horas después de hacerlo (ver la sección 5.2). Las tabletas son de uso oral y se deben tragar enteras con abundante líquido (por lo menos 200 ml).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo azatioprina, la mercaptopurina (un metabolito de la azatioprina) o a algunos de los excipientes mencionados en la sección 6.1.
- Vacunación con vacunas vivas (en especial contra la tuberculosis, viruela y fiebre amarilla) (ver la sección 4.5).
- Lactancia (ver la sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La vacunación con vacunas atenuadas puede producir una infección en pacientes inmunodeprimidos. Por ello, este tipo de vacunaciones están contraindicadas (ver la sección 4.5).

No se recomienda la administración conjunta de ribavirina y azatioprina. La ribavirina puede reducir la eficacia de la azatioprina y aumentar la toxicidad de la misma (ver la sección 4.5).

Monitoreo

El inicio de la terapia con Azatioprina 50 mg para tratar infecciones graves preexistentes, trastornos graves de la función hepática y de la médula ósea, y la presencia de pancreatitis, se debe realizar solo después de realizar una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio y se tomen las precauciones indicadas a continuación.

Se debe prestar una atención particular a la monitorización de los hemogramas. La dosis de mantenimiento se puede reducir, dado el caso, en tanto se logre una reacción clínica.

Se debe prescribir azatioprina solo si se puede monitorear adecuadamente al paciente durante toda la terapia para detectar la presencia de reacciones adversas. Durante las primeras 8 semanas de tratamiento se debe realizar un hemograma, incluyendo un recuento de plaquetas, por lo menos una vez a la semana.

A continuación, se muestran los más frecuentes casos a controlar:

- Empleo de dosis altas.
- Pacientes ancianos.
- Insuficiencia renal: se debe reducir la dosis cuando se produzca una toxicidad hematológica (ver también las secciones 4.2 y 5.2).
- Insuficiencia hepática: en este caso también se deben llevar a cabo pruebas de función hepática con regularidad y se debe reducir la dosis cuando se produzca una toxicidad hematológica o hepática (ver también las secciones 4.2 y 5.2).

Básicamente, se necesita especial precaución al utilizar azatioprina en pacientes con insuficiencia hepática, ya que existen reportes de lesiones hepáticas potencialmente mortales (ver la sección 4.8). Esto es importante especialmente en pacientes con insuficiencia hepática grave y, en este caso, se debe administrar azatioprina solo después de realizar una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio.

Azatioprina es hepatotóxica, por lo que se deben llevar a cabo controles regulares con pruebas de función hepática durante el transcurso del tratamiento. Se recomienda realizar controles más frecuentes en pacientes con una enfermedad hepática preexistente y en aquellos que se someten a una terapia con efectos secundarios potencialmente hepatotóxicos. Se debe informar al paciente que tiene que suspender inmediatamente azatioprina en caso de aparición de ictericia.

Después de 8 semanas, se puede reducir la frecuencia de las muestras de sangre a intervalos mensuales (máximo cada tres meses).

A la primera señal de un cambio anormal en el hemograma, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato, ya que el número de leucocitos y trombocitos también pueden continuar disminuyendo luego de finalizar el tratamiento.

Se les debe indicar a los pacientes que reciban azatioprina que deben informar a su médico de inmediato sobre cualquier signo de infección, hematoma o sangrado inexplicable, u otros signos de mielosupresión. Una mielosupresión es reversible si se interrumpe azatioprina de manera oportuna.

Aproximadamente el 10 % de los pacientes sufrieron una disminución de la actividad de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) debido al poliformismo genético. La degradación de azatioprina se ve afectada particularmente en los portadores homocigotos, de manera que existe un riesgo mayor de presentar efectos mielotóxicos. La administración concomitante de medicamentos que inhiben la enzima TPMT (como olsalazina, mesalazina y sulfasalazina) puede aumentar este efecto. Por otra parte, se ha reportado una posible asociación entre la disminución de la actividad de la TPMT y mielodisplasias y leucemias secundarias en algunos pacientes, la 6-mercaptopurina (el metabolito activo de azatioprina) se administra en combinación con otras sustancias citotóxicas (ver la sección 4.8).

Algunos laboratorios ofrecen pruebas para detectar una deficiencia de TPMT y, aunque estas pruebas no pueden identificar a todos los pacientes que presentan un riesgo de toxicidad grave, las pruebas de deficiencia de TPMT se recomiendan particularmente de manera pre terapéutica para la terapia con azatioprina en dosis altas, así como para el rápido empeoramiento del hemograma.

Se debe reducir la dosis cuando se use de manera concomitante la azatioprina y medicamentos con efecto mielosupresor (ver la sección 4.5).

En el caso de la administración concomitante de alopurinol, oxipurinol o tiopurinol, la dosis de azatioprina debe reducirse a un cuarto de la dosis normal (ver la sección 4.5).

Se debe tener especial cuidado si se administra azatioprina en conjunto con tubocurarina y succinilcolina (ver la sección 4.5).

Síndrome de Lesch-Nyhan

Los datos limitados indican que la azatioprina no es efectiva en pacientes con una deficiencia hereditaria de la enzima hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (síndrome de Lesch-Nyhan).

Por lo tanto, no se debe administrar azatioprina a pacientes con este trastorno metabólico.

Infecciones por el virus de la varicela zóster (ver la sección 4.8)

La infección por el virus de la varicela zóster (VVZ; varicela y herpes zóster) puede agravarse en el tratamiento con inmunosupresores. Antes de iniciar el tratamiento con inmunosupresores, el médico a cargo debe comprobar que el paciente no tenga antecedentes clínicos de una infección por VVZ. Las pruebas serológicas pueden ser útiles para determinar la existencia una exposición previa.

Los pacientes sin antecedentes clínicos de exposición al VVZ deben evitar cualquier contacto con personas con varicela o herpes zóster. Si se debe exponer a dichos pacientes a pesar de una infección por VVZ, es necesario tener especial precaución para evitar que ocurra un brote de varicela o herpes zóster en estos pacientes. Además, se debe tener en cuenta una inmunización pasiva con inmunoglobulina contra la varicela zóster (VZIG).

En el caso de que el paciente ya esté infectado, se deben tomar las medidas adecuadas que puedan incluir una terapia antiviral, la interrupción de la terapia con azatioprina y un tratamiento de apoyo.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se reportaron casos de LMP, una infección oportunista causada por el virus JC, en pacientes que fueron tratados con azatioprina y otros agentes inmunosupresores de forma concomitante. La terapia inmunosupresora se debe suspender a los primeros signos o síntomas que sugieran una LMP y realizar una evaluación para obtener un diagnóstico (ver la sección 4.8).

Mutagenicidad

Se detectaron cambios cromosómicos tanto en pacientes mujeres como hombres que fueron tratados con azatioprina. El papel que la azatioprina desempeñó en el desarrollo de estos cambios es difícil de evaluar.

Se detectaron cambios cromosómicos temporales en los linfocitos de los descendientes de los pacientes que fueron tratados con azatioprina. A excepción de algunos casos muy raros, no hubo signos evidentes de una anomalía física en la descendencia de los pacientes tratados con azatioprina.

La azatioprina y la luz ultravioleta de onda larga muestran efectos sinérgicos y clastogénicos en los pacientes que utilizaron azatioprina para el tratamiento de una serie de enfermedades.

Carcinogenicidad (ver también la sección 4.8)

Los pacientes que reciben un tratamiento inmunosupresor tienen un mayor riesgo de desarrollar un linfoma no Hodgkin u otros tumores malignos, en especial carcinomas cutáneos (melanoma y otros tipos de carcinoma), sarcoma (sarcoma de Kaposi y otros sarcomas) o sarcoma cervical *in situ*. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y duración de la inmunosupresión y no tanto con la aplicación de inmunosupresores específicos. Se ha reportado sobre una relación entre una reducción o interrupción de la terapia inmunosupresora y una regresión parcial o completa del linfoma no Hodgkin y el sarcoma Kaposi.

Existen informes de linfomas hepatoesplénicos de células T en pacientes con EII que toman azatioprina junto con medicamentos anti-TNF.

Los pacientes tratados con varios inmunosupresores tienen el riesgo de presentar una «sobreinmunosupresión»; por lo tanto, este tipo de tratamiento se debe continuar en la dosis efectiva más baja posible.

Como es habitual para los pacientes con un riesgo mayor de sufrir carcinomas cutáneos, se debe limitar la exposición a la luz solar y la radiación UV. Los pacientes también deben usar ropa protectora y protector solar con un factor de protección solar alto.

Teratogenicidad / métodos anticonceptivos

Debido a que existen resultados contradictorios acerca de un potencial teratogénico de la azatioprina en las personas, tanto pacientes mujeres como hombres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el uso de azatioprina. Los hombres no deben engendrar hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después de haberlo terminado. Esto también se aplica para los pacientes hombres y mujeres con trastorno de la fertilidad ocasionado por una uremia crónica, ya que por lo general la fertilidad se vuelve a normalizar después del trasplante.

Fertilidad

Tanto la fertilidad masculina como la femenina pueden volver a la normalidad como resultado de la mejora de la función renal después del trasplante de riñón y el tratamiento con azatioprina relacionado con el mismo.

Los reportes de casos sugieren que los dispositivos intrauterinos (espirales, T de cobre) pueden fallar en un tratamiento con azatioprina. Por lo tanto, se recomiendan métodos anticonceptivos diferentes o adicionales (ver la sección 4.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas

El efecto inmunosupresor de la azatioprina puede conducir a una reacción atípica y potencialmente perjudicial a las vacunas vivas atenuadas, por lo que el uso de vacunas vivas en pacientes que están siendo tratados con azatioprina está contraindicado (ver la sección 4.4).

No se debe vacunar a los pacientes inmunosuprimidos con vacunas vivas, ya que son propensos a una infección por vacuna viva (ver también la sección 4.4).

En el caso de las vacunas de toxoides o patógenos muertos es probable que exista una respuesta inmunológica disminuida. Esto se observó en el contexto de una vacuna contra la hepatitis B en pacientes que fueron tratados con una combinación de azatioprina y glucocorticosteroides. Por eso siempre se debe revisar la respuesta de los anticuerpos con una determinación del título.

En un ensayo clínico más pequeño se demostró que las dosis terapéuticas estándar de azatioprina no disminuyen la respuesta inmunológica de una vacuna neumocócica polivalente (basado en la concentración de anticuerpos específicos anticapsulares medios).

Efectos de los medicamentos administrados de manera concomitante a la azatioprina

Ribavirina

La ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) y conduce a una producción menor de 6-ioguanina nucleótidos activos. Se han reportado casos de mielosupresión grave con el uso concomitante de azatioprina y ribavirina. Por lo tanto, no se recomienda usarlos al mismo tiempo (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Medicamentos citostáticos / mielosupresores (ver la sección 4.4).

En lo posible, se debe evitar la administración concomitante de citostáticos o medicamentos con efecto mielosupresor como la penicilamina. Existen reportes clínicos contradictorios sobre las interacciones de azatioprina y cotrimoxazol, en los cuales se reportaron trastornos hematológicos graves.

Algunos reportes de casos sugieren pueden ocurrir trastornos hematológicos con el uso concomitante de inhibidores de la ECA y azatioprina.

Existen pruebas de que la cimetidina y la indometacina tienen efectos mielosupresores que pueden mejorar con el uso concomitante de la azatioprina.

Alopurinol / oxipurinol / tiopurinol

El alopurinol, oxipurinol y tiopurinol inhiben la actividad de la xantina oxidasa, lo que lleva a una disminución del metabolismo del 6-tioinosínico biológicamente activo a un 6-tioinosínico biológicamente inactivo. En el caso de la administración concomitante de alopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol junto con 6-mercaptopurina o azatioprina, la dosis de 6-mercaptopurina y azatioprina debe reducirse a un cuarto de la dosis normal (ver la sección 4.2).

Aminosalicílico

Existen indicios *in-vitro* e *in-vivo* de que los derivados del ácido aminosalicílico, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina, inhiben la enzima TPMT. Por lo tanto, se debe considerar una dosis más baja de azatioprina durante el uso concomitante de derivados del ácido aminosalicílico (ver también la sección 4.4).

Metotrexato

20 mg/m² de metotrexato oral aumentó el AUC de la 6-mercaptopurina en aproximadamente 31 %, mientras que 2 o 5 g/m² de metotrexato I.V. aumentó el AUC de la 6-mercaptopurina en aproximadamente 69 o 93 %.

Por lo tanto, se debe ajustar la dosis de azatioprina cuando se administre de manera concomitante una dosis mayor de metotrexato para mantener el número de glóbulos blancos en un valor adecuado.

Efectos de azatioprina en los medicamentos administrados de manera concomitante

Anticoagulantes

Se ha descrito una disminución del efecto anticoagulante de la warfarina con el uso concomitante de azatioprina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Tanto la fertilidad masculina como la femenina pueden volver a la normalidad como resultado de la mejora de la función renal después del trasplante de riñón y el tratamiento con azatioprina relacionado con el mismo.

Los reportes de casos sugieren que los dispositivos intrauterinos (espirales, T de cobre) pueden fallar en un tratamiento con azatioprina. Por lo tanto, se recomiendan métodos anticonceptivos diferentes o adicionales.

Embarazo

En los ensayos con animales se presentaron malformaciones causadas por la azatioprina (ver la sección 5.3); sin embargo, en las personas existen resultados contradictorios sobre un potencial teratogénico. La azatioprina se puede utilizar durante el embarazo solo después de realizar una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio.

Tanto los pacientes hombres como mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con azatioprina. Los hombres no deben engendrar hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después de haberlo terminado. Esto también se aplica para los pacientes con trastorno de la fertilidad ocasionado por una uremia crónica, ya que por lo general la fertilizar se vuelve a normaliza después del trasplante.

Los reportes de casos sugieren que los dispositivos intrauterinos (espirales, T de cobre) pueden fallar en un tratamiento con azatioprina. Por lo tanto, se recomiendan métodos anticonceptivos diferentes o adicionales.

Se sabe que la azatioprina y sus metabolitos traspasan la placenta y el saco amniótico en un grado considerable, de esta manera puede llegar al feto desde la madre.

En un número de neonatos cuyas madres tomaron azatioprina durante el embarazo, se ha encontrado un cambio en el hemograma (leucopenia y/o trombocitopenia). Durante el embarazo, se recomienda realizar un monitoreo hematológico especialmente cuidadoso.

En el caso de una combinación de azatioprina con prednisona, se detectó un deterioro temporal de la reacción inmunológica en los neonatos que fueron expuestos intrauterinamente. Existen reportes de nacimientos prematuros y reducción del peso de nacimiento con una exposición materna a la azatioprina, en especial en combinación con glucocorticosteroides. También existen otros reportes de abortos espontáneos por exposición tanto materna como paterna.

Se encontraron cambios cromosómicos, que desaparecieron con el tiempo, en los linfocitos de los niños cuyos padres fueron tratados con azatioprina. A excepción de casos extremadamente raros, no se observaron signos físicos visibles de una anomalía en los descendientes de los pacientes tratados con azatioprina.

Lactancia

Se ha detectado el metabolito activo de la azatioprina, mercaptopurina, en el calostro y la leche materna de las mujeres que fueron tratadas con azatioprina. Por lo tanto, la terapia con azatioprina está contraindicado

durante la lactancia (ver la sección 4.3). En el caso de que el tratamiento con azatioprina sea indispensable, se deberá suspender la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe tomar en consideración el estado clínico del paciente y el perfil de efectos secundarios de la azatioprina al decidir sobre la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

No se han realizado estudios sobre el efecto de la azatioprina sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No se puede deducir la existencia de un efecto perjudicial para estas actividades a partir de la farmacología del principio activo, azatioprina.

4.8 Reacciones adversas

No existe ninguna documentación para este medicamento según los estándares actuales que pueda justificar una descripción exacta de los efectos secundarios.

Los efectos secundarios pueden aparecer en diferentes frecuencias dependiendo de la indicación, dosis y el tipo de combinación con otros agentes terapéuticos.

A continuación, se enumeran los efectos secundarios según la frecuencia y clase de órganos y sistemas.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$), incluidos los casos individuales.

Infecciones y enfermedades parasitarias

Muy frecuente: Infecciones virales, fúngicas y bacterianas en los receptores de trasplantes que son tratados con azatioprina en combinación con otros inmunosupresores.

Poco frecuente: Infecciones virales, fúngicas y bacterianas en los demás pacientes.

Los pacientes que toman azatioprina sola o en combinación con otros inmunosupresores, en especial con glucocorticosteroides, tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones virales, fúngicas y bacterianas; incluidas las infecciones graves o atípicas causadas por el virus de la varicela zóster y otros agentes infecciosos (ver también la sección 4.4).

Muy raro: Se han reportado casos de LMP causado por el virus JC después de la aplicación de azatioprina en combinación con otros inmunosupresores (ver la sección 4.4)

Formaciones nuevas benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Raro: Tumores como linfomas no Hodgkin, carcinomas cutáneos (melanoma y otros carcinomas), sarcoma (sarcoma de Kaposi y otros sarcomas) o sarcoma cervical *in situ*, leucemia mieloide aguda y mielodisplasia (ver también la sección 4.4).

El riesgo de desarrollar linfomas no Hodgkin y otros tumores malignos, en especial los carcinomas cutáneos (melanoma y otros carcinomas), sarcomas (sarcoma de Kaposi y otros sarcomas) y el cáncer de cuello uterino *in situ*, aumenta en los pacientes que reciben agentes inmunosupresores y en particular en los receptores de trasplantes sometidos a un tratamiento agresivo. Por lo tanto, una terapia de este tipo se debe continuar con la dosis efectiva más baja. El riesgo aumentado de desarrollar linfomas no Hodgkin en pacientes inmunosuprimidos con artritis reumatoide, en comparación con la población normal parece deberse, al menos parcialmente, a la propia enfermedad.

Los reportes de leucemia mieloide aguda y mielodisplasia (algunos asociados a anomalías cromosómicas) son raros.

Muy raro: Linfomas hepatoesplénicos de células T en pacientes con EII que toman otros medicamentos anti-TNF de manera concomitante.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy frecuente: Depresión de la médula ósea, leucopenia.

Frecuente: Trombocitopenia.

Poco frecuente: Anemia.

Raro: Agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica y la hipoplasia eritroide.

Muy raro: Anemia hemolítica.

El efecto secundario más común de la azatioprina es una depresión de la médula ósea, generalmente reversible, relacionada con la dosis que se manifiesta principalmente como leucopenia, a veces también como la trombocitopenia y anemia, y raramente como agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica. Ocurre sobre todo en pacientes que están predispuestos a una mielosupresión debido a una deficiencia de TPMT o disfunción renal o hepática, o en pacientes con una terapia concomitante con alopurinol que no disminuye la dosis de la azatioprina.

Durante el tratamiento con azatioprina se produce una macrocitosis reversible dependiente de la dosis y aumento del contenido de glóbulos rojos en la hemoglobina. Por otra parte, no se observaron cambios en la médula ósea megaloblástica. Sin embargo, la anemia megaloblástica grave e hipoplasia eritroide son raras.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad.

Muy raro: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Después de la administración de azatioprina se describieron de forma poco frecuente una variedad de síndromes clínicos, que pueden ser calificados como manifestaciones idiosincrásicas de una reacción de hipersensibilidad. Los síntomas clínicos incluyen malestar general, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos, erupción cutánea, vasculitis, mialgia, artralgia, hipotensión, disfunción renal, insuficiencia hepática y colestasis (ver la sección 4.8 Trastornos hepatobiliares). En muchos casos, se confirmó una relación con azatioprina luego de la reexposición.

En casos muy raros, se han reportado reacciones de hipersensibilidad con un desenlace fatal. Es posible que otras comorbilidades pronunciadas hayan contribuido a ello.

La suspensión inmediata de la azatioprina y, de ser necesario, tomar medidas para ayudar a la circulación suele ser suficiente como terapia. Después de la aparición de una reacción de hipersensibilidad a la azatioprina, se debe considerar cuidadosamente la necesidad de otras terapias con azatioprina en cada caso.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raro: Neumonitis reversible.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Náuseas, a veces con vómitos.

Los trastornos gastrointestinales causados por la toma de tabletas que contienen azatioprina se presentan principalmente en forma de náuseas.

Un pequeño número de pacientes presentaron náuseas al tomar azatioprina por primera vez. Para mejorar su compatibilidad, se deben tomar las tabletas después de una comida.

Poco frecuente: Pancreatitis.

Muy raro: Colitis, diverticulitis y perforación intestinal en receptores de trasplantes, diarrea severa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Se ha informado incidencias de pancreatitis durante el tratamiento con azatioprina particularmente en pacientes con trasplante renal y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Es difícil relacionar la pancreatitis con el uso de un medicamento en particular, aunque en ocasiones se ha confirmado una relación con la azatioprina después de la reexposición.

Se han reportado complicaciones graves, incluyendo colitis, diverticulitis y perforación intestinal, en pacientes con trasplantes que reciben un tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, no se ha comprobado claramente la etiología, así como pueden estar implicadas altas dosis de glucocorticosteroides.

En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se observó una diarrea grave durante la terapia con azatioprina, la cual vuelve a ocurrir durante la reexposición. Si algunos de estos síntomas se exacerban en estos pacientes, se debe tomar en consideración que puede estar relacionado con el tratamiento con azatioprina.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuente: Colestasis y deterioro de la función hepática.

Raro: Lesiones hepáticas potencialmente mortales.

Se reportaron (poco frecuente) colestasis dependiente de la dosis y deterioro de la función hepática relacionados con la terapia con azatioprina y por lo general son reversibles después de la interrupción del tratamiento con azatioprina. Estos pueden estar relacionados con los síntomas de una reacción de hipersensibilidad (ver también la sección 4.8 Trastornos del sistema inmunológico).

Se han descrito lesiones hepáticas raras y potencialmente mortales relacionadas con la administración crónica de azatioprina principalmente en los receptores de trasplantes. Los hallazgos histológicos incluyen dilatación sinusoidal, peliosis hepática, obstrucción de la vena hepática e hiperplasia nodular regenerativa. En algunos casos, se podría lograr una recuperación temporal o permanente de los cambios histológicos en el hígado y sus síntomas mediante la suspensión del tratamiento con azatioprina.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Raro: Alopecia.

Se observó la alopecia tanto en la monoterapia como en la terapia combinada con azatioprina. En muchos casos, se produjo una mejora espontánea a pesar de la continuación del tratamiento. La relación entre la alopecia y el tratamiento con azatioprina todavía no está claro.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de conseguir la autorización de comercialización es de gran importancia. Esto permite el monitoreo continuo de la relación riesgo-beneficio del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que reporten cualquier caso sospechoso de reacciones adversas.

4.9 Sobredosis

El efecto más frecuente de una sobredosis de azatioprina es una mielosupresión con la alteración del hemograma, que normalmente alcanza su máximo entre 9 a 14 días después de la sobredosis. Los

principales síntomas de la mielosupresión son ulceraciones en la boca y la garganta, moretones azules, fiebre de origen desconocido e infecciones inexplicables. Por otra parte, se pueden producir hemorragias espontáneas y fatiga severa. Se debe esperar la aparición de estos síntomas después de una sobredosis de mayor duración y de bajo grado, antes que después de una dosis única alta. Existe un informe sobre un paciente que ingirió una dosis única de 7,5 g de azatioprina. Los efectos tóxicos inmediatos de esta sobredosis fueron náuseas, vómitos y diarrea, seguidos de leucopenia moderada y una insuficiencia hepática leve. El paciente se recuperó sin complicaciones.

Tratamiento

Dado que no existe un antídoto específico, se debe monitorear de cerca los valores sanguíneos y adoptar medidas de apoyo generales cuando sea necesario, así como realizar transfusiones de sangre adecuadas. Es posible que las medidas activas (tales como el uso de carbón activado) sólo sean efectivas en el caso de sobredosis de azatioprina si se llevan a cabo en los 60 minutos posteriores a la ingestión.

La azatioprina se puede dializar parcialmente. No obstante, es posible que no se haya evaluado la utilidad de la diálisis en pacientes que han tomado una sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Código ATC de agentes inmunosupresores: L04A X01

La azatioprina es un profármaco de 6-mercaptopurina (6-MP). La 6-MP es inactivo; sin embargo, actúa como un antagonista de purina y actúa sólo después de la captación celular y la conversión intracelular al inmunosupresor tioguanina nucleótidos (TGN). La TGN y otros metabolitos (por ejemplo, 6-mercaptopurina metil ribonucleótidos) inhiben la síntesis de novo de purina y las conversiones de nucleótidos de purina. La TGN se incorpora también en los ácidos nucleicos, lo que contribuye a la acción inmunosupresora del medicamento. Los siguientes son otros posibles mecanismos de acción de la azatioprina:

- La inhibición de varias etapas de la síntesis de ácidos nucleicos y por lo tanto la inhibición de la proliferación y la actividad de las células inmunocompetentes (linfocitos B y T).

Como consecuencia de estos mecanismos, se puede reconocer el efecto terapéutico de la azatioprina solo después de varias semanas o meses de tratamiento (ver la sección 4.2).

La actividad de los metabolitos de la azatioprina 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol aún no ha sido totalmente aclarada en comparación con la 6-MP. Sin embargo, en comparación con la 6-MP, parece que modifica la actividad de la azatioprina en diferentes sistemas.

En un estudio controlado realizado en pacientes con miastenia gravis, se comprobó que Azatioprina 50 mg (2,5 mg/kg de peso corporal/día) en combinación con prednisolona es significativamente mejor, en términos de tratamientos fracasados, en comparación con la prednisolona y el placebo. Además, se observó un efecto economizador de glucocorticosteroides después de 15 meses. Después de 36 meses, ya no necesitaba glucocorticosteroides el 63 % del grupo de azatioprina, a comparación del grupo de placebo con solo 20%.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción:

La azatioprina es absorbida de forma incompleta y diferente. La biodisponibilidad absoluta media (rango) de 6-MP después de la aplicación de 50 mg de azatioprina es del 47% (27-80%). El grado de absorción de la azatioprina es similar en todo el tracto gastrointestinal, incluyendo el estómago, yeyuno y ciego.

Sin embargo, el grado de absorción de 6-MP, después de la aplicación de azatioprina, es diferente y varía en función de la ubicación de la absorción, y su mayor grado de absorción se lleva a cabo en el yeyuno, seguido por el estómago y el ciego.

No obstante, se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos con 6-MP relevantes para la azatioprina para investigar sin la influencia de los alimentos. La biodisponibilidad relativa media de 6-MP después de comer y tomar leche por la mañana fue aproximadamente un 26% menor en comparación con el estado en ayuno. La xantina oxidasa contenida en la leche se desintegra a la 6-MP (reducción del 30% en 30 minutos) (ver Propiedades farmacocinéticas: Metabolismo). La azatioprina se debe tomar por lo menos 1 hora antes de comer o tomar leche, o 3 horas después de hacerlo (ver la sección 4.2).

No existe una correlación entre los niveles plasmáticos de la azatioprina y 6-mercaptopurina y la eficacia terapéutica o la toxicidad de la azatioprina.

Distribución:

Se desconoce el volumen de distribución en estado estacionario (VDss) de la azatioprina. El VDss aparente medio (\pm SD) de 6-MP es 0,9 (\pm 0,8) l/kg, aunque probablemente este valor es considerado como demasiado bajo, ya que la 6-MP se reduce en todo el cuerpo y no sólo en el hígado.

Las concentraciones de 6-MP en el líquido cefalorraquídeo son bajas o insignificantes después de la administración oral.

La azatioprina se distribuye rápidamente por el cuerpo. La vida media plasmática es de 3 a 5 horas. Sólo el 30% de la sustancia se une a proteínas plasmáticas. La azatioprina y sus metabolitos penetran el líquido cefalorraquídeo.

Biotransformación:

La azatioprina se metaboliza rápidamente *in vivo* por medio del glutatión S-transferasa en los metabolitos 6-MP y 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol. La 6-MP traspasa las membranas celulares rápidamente y se metaboliza ampliamente en numerosos procesos metabólicos de varias etapas en los metabolitos activos e inactivos, sin que una enzima esté activa principalmente. Debido al complejo metabolismo, no se puede explicar la ausencia de eficacia y/o mielosupresión en todos los casos mediante la inhibición de una enzima única. Las enzimas responsables principalmente del metabolismo de 6-MP y de los metabolitos basados en ellos son la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) polimórfica (ver la sección 4.4), la xantina oxidasa (ver las secciones 4.4 y 5.2), inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: Ribavirina) e hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT). Otras enzimas involucradas en la formación de metabolitos activos e inactivos son guanósina monofosfato sintetasa (GMPS, que forma la TGN) e inosina trifosfato pirofosfatasa (ITPase). La azatioprina es en sí misma 8-hidroxi-azatioprina probablemente activo por el aldehído oxidasa. Además, en otros procesos metabólicos se forman varios metabolitos inactivos.

Existen pruebas de que los polimorfismos en los genes, que codifican los diversos sistemas enzimáticos implicados en el metabolismo de la azatioprina, pueden predecir los efectos secundarios de los medicamentos asociados con la terapia de azatioprina.

Tiopurina metiltransferasa (TPMT)

La actividad de la TPMT es inversamente proporcional a los hematocitos de la concentración de tioguanina nucleótidos derivados de la 6-MP. Las concentraciones más altas de tioguanina nucleótidos conducen a una mayor reducción del número de glóbulos blancos y granulocitos neutrófilos. En los individuos con una deficiencia de TPMT, esto conduce a concentraciones muy altas de tioguanina nucleótidos citotóxicos.

Un análisis genotípico puede determinar el patrón de alelos de un paciente. Actualmente, el 95% de las personas con una actividad de la TPMT disminuida posee 3 alelos (TPMT*2, TPMT*3A y TPMT*3C) que

son responsables por ello. Aproximadamente el 0,3 % (1:300) de todos los pacientes tienen dos alelos no funcionales (deficiencia homocigota) del gen de la TPMT y presentan solo una baja actividad enzimática detectable o ninguna. Alrededor del 10% de todos los pacientes tienen un alelo TPMT no funcional (heterocigoto) y presentan una actividad baja o intermedia de la TPMT, mientras que el 90% de las personas disponen de una actividad normal de la TPMT con dos alelos funcionales. En un grupo de aproximadamente el 2%, también puede conducir a una actividad muy alta de la TPMT. El análisis fenotípico determina los valores de la tiopurina nucleótido o de los glóbulos rojos de la actividad de la TPMT y, además, puede proporcionar información adicional (ver la sección 4.4).

En el caso de insuficiencia hepática, se altera el metabolismo de la azatioprina. La conversión en el metabolito activo es limitada. Por encima de todo, se disminuye la reducción de metabolitos a ser eliminados (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Eliminación:

Después de la administración oral de 100 mg de 35 S-azatioprina, se excretó el 50% de la radiactividad en la orina y 12% en las heces dentro de las 24 horas. El componente principal en la orina fue el metabolito inactivo oxidado de ácido tiourico. Menos del 2% se excretó en forma de azatioprina o 6-MP en la orina. En sujetos sanos, la azatioprina está sujeta a una tasa alta de eliminación con una depuración total superior a 3 l/min. No existen datos sobre la eliminación renal o la vida media de la azatioprina. La eliminación renal de 6-MP, y la vida media de 6-MP, son de 191 ml/min/m² y 0,9 horas.

La 6-mercaptopurina (metabolito de la azatioprina) se excreta en la leche materna en concentraciones de 3,4 ng/ml a 18 ng/ml.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos

No se han realizado estudios especializados en personas ancianas (ver la sección 4.2).

Niños con sobrepeso

En un estudio clínico de Estados Unidos, 18 niños de entre 3 y 14 años de edad fueron divididos en dos grupos equitativos. La división se basó en quien era más grande o más pequeño que el percentil 75 de la relación peso/tamaño.

Cada niño estaba en un tratamiento de mantenimiento con 6-MP, donde la base del área de superficie corporal fue el cálculo de la dosis. El AUC medio (0 - ∞) de 6-MP en el grupo mayor del percentil 75 fue 2,4 veces más pequeño que el del grupo de los más pequeños que el percentil 75. Por lo tanto, es probable que los niños con sobrepeso necesiten una dosis de azatioprina en el rango superior de la gama de dosis, y un monitoreo cercano para verificar la respuesta al tratamiento (ver la sección 4.2).

Insuficiencia renal

Los estudios con azatioprina en pacientes urémicos no mostraron ninguna diferencia en la farmacocinética de 6-MP en comparación con los pacientes con un riñón trasplantado. Dado que se sabe poco sobre el metabolito activo de la azatioprina en la insuficiencia renal, se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal (ver la sección 4.2).

La azatioprina y/o sus metabolitos se eliminan por hemodiálisis, con lo cual se eliminan aproximadamente el 45% de los metabolitos radiactivos durante una sesión de diálisis de 8 horas.

Insuficiencia hepática

Se llevó a cabo un estudio de azatioprina solo con pacientes que tenían un riñón trasplantado, y se dividieron en tres grupos: Pacientes sin enfermedad hepática, pacientes con insuficiencia hepática (pero

sin cirrosis) y pacientes con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis. El estudio mostró que, en comparación con los pacientes sin insuficiencia hepática, el nivel de 6-mercaptopurina en los pacientes con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) fue 1,6 veces mayor y en los pacientes insuficiencia hepática y cirrosis fue 6 veces mayor. Por lo tanto, se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver la sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad embrionaria, la azatioprina mostró efectos teratogénicos o embriofetales en diferentes especies animales. En conejos, las dosis de 5 mg/kg a 15 mg/kg de peso corporal/día produjeron deformidades esqueléticas. En ratas y ratones, ocurrió la muerte de los embriones después de una dosis de 1 mg/kg a 2 mg/kg de peso corporal/día.

En una serie de pruebas *in vitro* e *in vivo* se confirmó que la azatioprina es mutagénica.

En estudios a largo plazo de carcinogenicidad de la azatioprina realizados en ratones y ratas, en los que se administró hasta el doble de la dosis humana adecuada de azatioprina, se produjeron con mayor frecuencia linfosarcomas (ratones) y tumores escamosos (ratas).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Almidón glicolato de sodio (tipo A), celulosa microcristalina (101), lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, povidona (K90), dióxido de silicio coloidal, alcohol (etílico) y agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Período de validez

Consumir antes de la fecha indicada en el envase.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a temperatura no mayor de 30°C.

6.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Azatioprina es mutagénica y potencialmente cancerígena. Se debe tomar las precauciones adecuadas al manejar esta sustancia. Al manipular Azatioprina 50 mg Tableta, el profesional médico responsable debe seguir las directrices para el manejo de agentes citotóxicos, de acuerdo con las regulaciones locales o recomendaciones actuales.

La eliminación del medicamento no utilizado y de los desperdicios, se realizará de acuerdo con los requisitos nacionales. El excedente de medicamentos y recursos contaminados se deben almacenar en contenedores claramente marcados y ser eliminados de manera segura. Se recomienda incinerarlos a altas temperaturas.

EUROFARMA PERÚ S.A.C.

Teléfono: 610-3100.