

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg**

**FOLLETO PROFESIONAL**  
**AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg – 75 mg – 100 mg**

1. **DENOMINACION**

Nombre : Azatioprina comprimidos 25 mg – 75 mg - 100 mg  
Principio Activo : Azatioprina  
Forma Farmacéutica : Comprimidos

2. **PRESENTACION Y FORMULA**

**Cada comprimido contiene: Azatioprina 25 mg**

**Excipientes: según última fórmula aprobada**

**Cada comprimido contiene: Azatioprina 75 mg**

**Excipientes: según última fórmula aprobada**

Cada comprimido contiene: Azatioprina 100 mg.

Excipientes: (según ultima formula aprobada).

3. **CATEGORIA**

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes inmunosupresores, código ATC: L04AX0.

4. **INDICACIONES TERAPEUTICAS**

**Se indica en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria de grado moderado a severo (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) en los pacientes que requieren la administración de una terapia con corticosteroides, en aquellos incapaces de tolerar alguna terapia con corticosteroides o en los pacientes cuya enfermedad sea resistente a otra terapia estándar de primera línea.**

**Azatioprina, ya sea solo o por lo general en combinación con corticosteroides y/u otros fármacos y procedimientos, se ha usado con beneficio clínico (el cual puede incluir reducción de la dosis o suspensión de los corticosteroides) en una proporción de pacientes que padecen lo siguiente: artritis reumatoide severa; lupus eritematoso sistémico; dermatomiositis y poliomiositis; hepatitis crónica activa autoinmune; pénfigo vulgar; poliarteritis nodosa; anemia hemolítica autoinmune;**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg**

**púrpura trombocitopénica idiopática crónica resistente al tratamiento;**  
**esclerosis múltiple recidivante y remitente**

**5. FORMA DE ADMINISTRACION Y POSOLOGIA**

***Uso en adultos***

Dosis en trasplantes: dependiendo del régimen inmunosupresor empleado, suele administrarse una dosis inicial de hasta 5 mg/kg/día peso corporal/día por vía oral durante el primer día del tratamiento.

La dosis de mantenimiento debe estar en el rango de 1-4 mg/kg/día por vía oral y debe ser ajustada de acuerdo a las necesidades clínicas y a la tolerancia hematológica.

El tratamiento debe mantenerse indefinidamente aunque sólo se precisen dosis bajas, a no ser que aparezca una contraindicación. La interrupción del tratamiento, incluso después de varios años, supone un gran riesgo de rechazo en las semanas siguientes.

Dosis en Enfermedad Inflamatoria Intestinal: La dosis efectiva se encuentra entre 2-3 mg/kg/día y debe ser ajustada de acuerdo a las necesidades clínicas y a la tolerancia hematológica. Se recomienda una duración del tratamiento de al menos 12 meses, teniendo en cuenta que la respuesta a azatioprina puede no ser clínicamente aparente hasta 3-4 meses después de iniciado el mismo.

Dosis en Esclerosis Múltiple: La posología habitual es de 2,5 mg/kg/día administrada en una a tres tomas. Es conveniente esperar un mínimo de un año antes de elaborar conclusiones sobre los resultados del tratamiento. Si el tratamiento es eficaz y bien tolerado, se recomienda la retirada del mismo después de cinco años sin nuevos brotes ni agravamiento de la discapacidad. La continuidad del tratamiento debe reconsiderarse tras diez años de terapia continuada ya que el posible riesgo de carcinogenicidad aumenta a partir de los 10 años de tratamiento continuado.

Dosis en otros procesos: la dosis y la duración del tratamiento variarán de acuerdo con la enfermedad, su gravedad y la respuesta clínica obtenida. Esta puede no ser evidente hasta después de algunos días e incluso semanas o meses de iniciarse el tratamiento.

Para la mayoría de las enfermedades la dosis inicial es de 2-2,5 mg/kg/día por vía oral que deberá ser ajustada, dentro de estos límites dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia hematológica.

Dosis en hepatitis crónica activa: La dosis es de 1-1,5 mg/kg/día por vía oral.

Es recomendable administrar este medicamento durante las comidas para evitar molestias gastrointestinales.

***Uso en insuficiencia renal y/o hepática***

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, las dosis debe ser la más baja posible dentro del rango normal (Ver sección de Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

***Uso en ancianos***

La experiencia es limitada en la administración de azatioprina a pacientes ancianos. Aunque los datos disponibles no evidencian una mayor incidencia de efectos secundarios en este tipo de población, se recomienda el uso de las dosis más bajas dentro del rango normal.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg**

Se debe realizar un cuidadoso seguimiento de la respuesta hematológica y reducir la dosis de mantenimiento a lo mínimo requerido para obtener respuesta clínica.

***Uso en niños***

Dosis en trasplantes: Ver uso en adultos en trasplantes.

Dosis en Esclerosis Múltiple: La Esclerosis Múltiple no es una enfermedad común en niños. No se recomienda el uso de este medicamento.

Dosis en otras indicaciones: Ver uso en adultos para otros procesos.

**Forma de administración:**

Los comprimidos no deben ser divididos, deben ser ingeridos enteros **con al menos un vaso de agua (200 mL). Se recomienda administrar los comprimidos de azatioprina durante las comidas para evitar molestias gastrointestinales.**

**6. CONTRAINDICACIONES**

-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

-En personas con hipersensibilidad a 6-mercaptopurina (6-MP) está igualmente contraindicado ya que es muy probable que presenten hipersensibilidad a azatioprina.

**-Lactancia**

**-Embarazo, a menos que los beneficios superen los riesgos**

**-Infecciones graves**

**-Insuficiencia hepática o medular grave**

**-Pancreatitis**

**-Cualquier vacuna de virus vivos, sobretudo las vacunas antituberculosis (BCG), de la viruela y de la fiebre amarilla**

**-Pacientes que padezcan artritis reumatoide que hayan sido previamente tratados con agentes alquilantes (ciclofosfamida, clorambucilo, melfalan u otros)**

**7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

***Monitorización***

Existen riesgos potenciales con el uso de azatioprina. Debe ser prescrito solamente si el paciente puede ser adecuadamente monitorizado para controlar los efectos tóxicos a lo largo de la duración de la terapia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg**

**Puede aparecer leucopenia, trombocitopenia, anemia y pancitopenia. Se debe monitorizar la respuesta hematológica y reducir la dosis de mantenimiento a la mínima requerida para obtener la respuesta clínica.**

Se sugiere que durante las primeras 8 semanas de terapia, se hagan recuentos sanguíneos, incluyendo plaquetas, semanales o más frecuentemente si se usan dosis altas **en pacientes de edad avanzada**, o si se trata de pacientes con graves problemas renales y/o hepáticos, **insuficiencia medular de leve a moderada, en pacientes con hiperesplenismo y en pacientes en tratamiento simultáneo con inhibidores de la ECA, trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol), cimetidina o indometacina**. La frecuencia del recuento puede irse reduciendo según se avanza en la terapia, aunque se sigue recomendando un recuento sanguíneo mensual o al menos a intervalos no mayores de 3 meses.

**Puede ser necesario reducir la dosis de azatioprina o interrumpir el tratamiento. Los leucocitos y plaquetas pueden continuar disminuyendo después de la interrupción del tratamiento.**

Se debe instruir a los pacientes que reciben azatioprina en comunicar cualquier evidencia de infección, **úlceras en la garganta**, hematomas inesperados o hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea. **La depresión de la médula ósea generalmente es reversible con una retirada temprana de la azatioprina.**

Los individuos con déficit hereditario de la enzima Tio Purina Metil Transferasa (TPMT) manifiestan una exagerada sensibilidad al efecto mielosupresor de la azatioprina y son propensos a desarrollar una rápida mielosupresión tras el inicio de tratamiento con este medicamento. Este problema podría verse agravado por la asociación de azatioprina con fármacos que inhiben la TPMT, como la olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. También se ha comunicado una posible asociación entre una actividad disminuida de la TPMT y leucemias secundarias y mielodisplasia en individuos que reciben 6-mercaptopurina (uno de los metabolitos de la azatioprina) en combinación con otros citotóxicos (ver sección Reacciones adversas). Algunos laboratorios ofrecen una evaluación de la actividad enzimática de la TPMT, aunque estos tests no han demostrado que identifiquen todos los pacientes con riesgo de toxicidad severa. Por lo tanto la monitorización estrecha de los recuentos sanguíneos todavía es necesaria.

**Se debe vigilar estrictamente la coagulación cuando se están administrando anticoagulantes cumarínicos junto con azatioprina.**

**La suspensión de azatioprina puede provocar un grave empeoramiento de la enfermedad; por ejemplo, en los casos de lupus eritematoso sistémico**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg**

con nefritis, dermatomiositis y polimiositis; enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; poliarteritis nodosa; púrpura trombocitopénica idiopática crónica resistente al tratamiento; anemia hemolítica autoinmunitaria; artritis reumatoide activa grave o hepatitis autoinmunitaria.

Se debe suspender el tratamiento gradualmente, siempre bajo una estrecha monitorización.

Si se administran vacunas inactivadas o toxoides junto con azatioprina, la respuesta inmunitaria deberá controlarse siempre mediante determinación del valor cuantitativo.

Debe extremarse la precaución en el caso de los pacientes con infecciones agudas sin tratar.

A los pacientes con tratamiento citotóxico simultáneo solo se les debe administrar azatioprina bajo supervisión.

Se recomienda precaución cuando azatioprina se administra concomitantemente con otros medicamentos que pueden producir mielosupresión. Puede ser necesario reducir la dosis de azatioprina.

La azatioprina puede producir hepatotoxicidad. Deben monitorizarse rutinariamente las pruebas de la función hepática durante el tratamiento. Se aconseja una monitorización más frecuente en aquellos pacientes donde preexiste una enfermedad hepática o reciben otro tratamiento potencialmente hepatotóxico. Se debe informar a los pacientes que deben interrumpir el tratamiento con azatioprina inmediatamente si aparece ictericia.

*Insuficiencia renal y/o hepática*

Se ha sugerido que la toxicidad de azatioprina puede ser incrementada en presencia de insuficiencia renal, pero estudios controlados no apoyan esta sugerencia.

No obstante, se recomienda que las dosis utilizadas sean las más bajas dentro del rango normal de uso y que las respuestas hematológicas sean cuidadosamente monitorizadas. Si ocurren desórdenes hematológicos, la dosis debe ser reducida.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg**

Este medicamento debe ser usado con precaución en pacientes con disfunción hepática, y se deben realizar recuentos sanguíneos regulares así como, pruebas funcionales hepáticas. En tales pacientes el metabolismo de azatioprina puede estar alterado, y la dosis del medicamento debe ser reducida a las más bajas dentro del rango normal de uso. Si se originan trastornos hepáticos o hematológicos, se debe reducir la dosis.

### **Síndrome de Lesch-Nyhan**

Una evidencia limitada sugiere que azatioprina no es beneficioso en pacientes con déficit de la Hipoxantinaguanina- fosforibosil-transferasa (Síndrome de Lesch-Nyhan). Por lo tanto, dado que en estos pacientes el metabolismo de la azatioprina es anormal, no se considera prudente el uso de este fármaco.

### **Mutagenicidad**

Se han demostrado anomalías cromosómicas tanto en hombres como en mujeres tratadas con azatioprina. Es difícil valorar el papel de este medicamento en el desarrollo de estas anomalías.

Se han demostrado anomalías cromosómicas, que desaparecen con el tiempo, en linfocitos procedentes de pacientes tratados con azatioprina. Excepto en casos extremadamente raros, no se han observado evidencias físicas de las anomalías en pacientes tratados con azatioprina.

La azatioprina asociada a luz del espectro ultravioleta ha demostrado poseer un efecto lítico sinérgico en pacientes tratados con azatioprina por diversos trastornos.

### ***Carcinogenicidad***

Los pacientes que están recibiendo un tratamiento inmunosupresor, tienen un elevado riesgo para desarrollar linfomas u otro tipo de tumores, principalmente cáncer de piel (melanoma y otros), sarcomas (de Kaposi y otros) y cáncer de *cérvix in situ*. El riesgo va en relación con la intensidad y duración de la inmunosupresión más que con la utilización de un agente específico. Se ha descrito que la reducción o la retirada de la inmunosupresión pueden provocar la regresión parcial o completa del linfoma y del sarcoma de Kaposi.

**Se han notificado casos de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tratados con azatioprina concomitantemente con medicamentos anti-TNF, la mayoría en varones adolescentes y adultos jóvenes. Este tipo de linfoma de células hepatoesplénico tiene un curso muy agresivo y puede provocar la muerte. Debe valorarse el riesgo potencial de la combinación de azatioprina con medicamentos anti-TNF.**

Los pacientes tratados con múltiples agentes inmunosupresores pueden presentar mayor riesgo de mielodipresión por tanto, el tratamiento debe mantenerse al nivel mínimo eficaz. Como es normal en pacientes con riesgo de desarrollar cáncer de piel, se recomienda una exposición limitada a la luz solar y UV, y el uso de altos factores de protección y ropa protectora.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg**

### Inmunosupresión

El efecto terapéutico para el que se utiliza la azatioprina es la inmunodepresión. Durante el tratamiento con azatioprina, se produce linfocitopenia, que es el efecto terapéutico deseado. En combinación con otros inmunosupresores, la linfocitopenia puede ser tan pronunciada que el número de células T-helper caiga por debajo de 200/ $\mu$ l lo cual produce inmunodeficiencia. Por esa razón, se deben realizar recuentos sanguíneos ocasionales, que permitan estimar el número de células T-helper. El número de leucocitos totales no resulta útil porque puede estar dentro del rango normal debido a una alta proporción de neutrófilos, aun habiendo una linfocitopenia significativa. Los pacientes que reciben varios agentes inmunosupresores corren el riesgo de una inmunodepresión exagerada y por eso, se debe mantener esta terapia en los niveles mínimos efectivos.

### Capacidad de exacerbar la inmunosupresión:

Se ha descrito en la literatura la aparición de pancitopenia y supresión de la médula ósea, de 3 a 7 semanas tras la administración de un peginterferón y ribavirina conjuntamente con azatioprina. Esta mielotoxicidad era reversible dentro de las 4 a 6 semanas tras retirar la terapia antiviral para VHC y la azatioprina concomitante y no recurría al reintroducir alguno de los tratamientos por sí solo.

### *Infeción por el virus Varicela Zoster*

La infección por el virus varicela zoster (VVZ; varicela y herpes zoster) puede agravarse durante la administración de inmunosupresores. Se debe ir con precaución, especialmente respecto a lo siguiente:

Antes del comienzo de la administración de inmunosupresores, el prescriptor debe comprobar si el paciente tiene antecedentes de VVZ. Una evaluación serológica puede ser útil para determinar la exposición previa. Los pacientes sin antecedentes de exposición deben evitar el contacto con individuos con varicela o herpes zoster. Si el paciente se expone a VVZ, se debe ir con cuidado para evitar que desarrolle varicela o herpes zoster, y puede considerarse una inmunización pasiva con inmunoglobulina varicela-zoster (IGVZ).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg**

Si el paciente sufre una infección por VVZ, se deberán tomar las medidas adecuadas, que incluirán terapia antiviral y cuidados adicionales.

***Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)***

Se ha notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección oportunista causada por el virus JC, en pacientes que reciben azatioprina en combinación con otros agentes inmunosupresores.

A los primeros signos o síntomas de sospecha de LMP debe suspenderse el tratamiento y llevarse a cabo la evaluación adecuada para establecer un diagnóstico (ver sección Reacciones Adversas).

**Hepatitis B**

**Los portadores de la hepatitis B o pacientes con infección confirmada en el pasado por el VHB, que están en tratamiento con agentes inmunosupresores tienen riesgo de reactivación de la replicación del virus de la hepatitis B, con incrementos asintomáticos de los niveles plasmáticos de DNA del VHB y de ALT. Estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados.**

**Vacunas**

**No se recomienda la inmunización con vacunas de organismos vivos ya que potencialmente puede causar infecciones en los huéspedes inmunocomprometidos.**

**Nota sobre la manipulación del medicamento**

**La azatioprina es mutágena y potencialmente cancerígena. Al manipular esta sustancia, deben tomarse las precauciones adecuadas, especialmente en el caso de trabajadoras sanitarias embarazadas. Si el comprimido se parte debe evitarse el contacto con la piel, con el polvo o zona fragmentada.**

***Advertencias relacionadas con los excipientes***

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg**

- *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*

### **Ribavirina**

**No se recomienda la administración concomitante de ribavirina y azatioprina. La ribavirina puede reducir la eficacia e incrementar la toxicidad de azatioprina. Se ha notificado mielosupresión grave tras la administración concomitante de azatioprina y ribavirina.**

### **Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol**

El alopurinol, oxipurinol y tiopurinol inhiben la actividad de la Xantina Oxidasa resultando en una reducción de la conversión del ácido 6-tioinosínico biológicamente activo en ácido 6-tiúrico biológicamente inactivo. Cuando se administra en forma concomitante el alopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol con la 6-mercaptopurina o azatioprina, la dosis de 6-mercaptopurina y azatioprina debe ser reducida a un cuarto de la dosis original, **y monitorizar el paciente por riesgo de toxicidad.**

### **Agentes bloqueantes neuromusculares**

Este medicamento puede potenciar el bloqueo neuromuscular producido por agentes despolarizantes tales como la succinilcolina y reducir el bloqueo producido por agentes no-despolarizantes tales como la tubocurarina. Hay una considerable variabilidad en la potencia de esta interacción.

### **Warfarina**

Se ha informado sobre la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina **y acenocumarol** cuando se administró azatioprina.

### **Citostáticos/agentes mielosupresores**

Cuando sea posible, se debe evitar la administración concomitante de fármacos citostáticos o fármacos de efecto mielosupresor tales como penicilamina. Hay informes clínicos contradictorios sobre interacciones, con el resultado de serias anomalías hematológicas entre azatioprina y cotrimoxazol.

También existe un informe sobre un caso que sugiere que se pueden desarrollar trastornos hematológicos tras la administración concomitante de azatioprina y captopril.

También se ha sugerido que la cimetidina e indometacina pueden tener efectos mielosupresores, los cuales pueden ser incrementados por administración concomitante con azatioprina.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg**

Aminosalicilatos

Puesto que existe evidencia “in vitro” de que los derivados de aminosalicilatos (olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TMPT, deberían administrarse con precaución en pacientes en tratamiento concomitante con este medicamento (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

**Metotrexato**

**Cuando se administra concomitantemente azatioprina con dosis elevadas de metotrexato, hay un mayor riesgo de hepatotoxicidad y mielotoxicidad. Deben monitorizarse los parámetros hematológicos y hepáticos y si es necesario ajustarse la dosis de azatioprina.**

**Inmunosupresores**

**Si la azatioprina se combina con otros inmunosupresores, como ciclosporina o tacrolimus, hay que tener en cuenta que existe un riesgo mayor de excesiva inmunosupresión.**

Otras interacciones

Se ha demostrado que la furosemida **reduce** “in vitro” el metabolismo de la azatioprina por el tejido hepático humano. Se desconoce su significación clínica.

**Infliximab**

**Se han observado interacciones entre azatioprina e infliximab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.**

***Vacunas***

La actividad inmunosupresora de azatioprina podría dar lugar a una respuesta atípica y potencialmente nociva frente a vacunas vivas y en consecuencia, la administración de vacunas vivas a pacientes que están recibiendo azatioprina está contraindicada en líneas generales.

Es probable observar una reducción de la respuesta a vacunas inactivadas, tal como se ha observado en la respuesta a la vacuna de la hepatitis B en pacientes tratados con una combinación de azatioprina y corticosteroides.

Un pequeño estudio clínico ha indicado que las dosis terapéuticas estándar de azatioprina no afectan a la respuesta frente a la vacuna antineumocócica polivalente, determinada en la base a la concentración de anticuerpos anti-capsulares específicos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg**

- **Fertilidad**, embarazo y lactancia

**Embarazo**

No debe iniciarse tratamiento con este medicamento en pacientes embarazadas o en aquellas que pretendan estarlo en un futuro inmediato sin una cuidadosa valoración riesgo/beneficio.

**En estudios con animales, la azatioprina resultó ser teratogénica y embriotóxica.**

La evidencia sobre la teratogenicidad de azatioprina en el hombre es controvertida. Como sucede con cualquier quimioterapia citotóxica, deberían aconsejarse precauciones contraceptivas en el caso de que cualquier miembro de la pareja esté recibiendo este medicamento.

Se han observado casos de nacimientos prematuros y niños con bajo peso al nacer, después del tratamiento con azatioprina de la madre, particularmente en combinación con corticosteroides.

**Los paciente en edad fértil, tanto hombres como mujeres, deben usare métodos anticonceptivos durante el tratamiento con azatioprina y durante al menos 3 meses después de finalizar este. Esto es de aplicación también para pacientes con problemas de fertilidad debidos a uremia crónica, ya que la fertilidad suele normalizarse después del trasplante. Se ha observado que la azatioprina interfiere en la eficacia de los dispositivos anticonceptivos intrauterinos. Por lo tanto, se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos distintos o adicionales.**

También han aparecido casos de abortos espontáneos después del tratamiento de la madre o del padre con azatioprina.

Se ha encontrado azatioprina y/o sus metabolitos, en baja concentración, en sangre fetal y líquido amniótico tras su administración a la madre.

Se ha informado de la aparición de leucopenia y trombocitopenia en algunos neonatos de madres que recibieron azatioprina durante el embarazo. Se recomienda una vigilancia hematológica especial durante el embarazo.

**Lactancia**

**Ya se ha identificado 6-mercaptopurina en el calostro y en la leche materna de mujeres en tratamiento con azatioprina, la lactancia materna está contraindicada.**

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

No existen datos del efecto de azatioprina sobre la conducción o la capacidad de manejar maquinaria. A partir de la farmacología del producto no puede deducirse ningún efecto negativo sobre estas actividades.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg**

• **Reacciones adversas**

No existe documentación clínica actual de este producto para que pueda ser usada como soporte para la determinación de la frecuencia de reacciones adversas. La incidencia de las reacciones adversas puede variar dependiendo de la indicación. Se ha utilizado el siguiente convenio para la clasificación de la frecuencia: muy frecuentes > 1/10, frecuentes  $\geq 1/100$ , <1/10, poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  y <1/100, raras  $\geq 1/10.000$  y <1/1.000, muy raras <1/10.000.

Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: infecciones víricas, fúngicas y bacterianas en pacientes trasplantados que reciben azatioprina en combinación con otros inmunosupresores.

Poco frecuentes: infecciones víricas, fúngicas y bacterianas en otros grupos de pacientes.

Los pacientes que estén en tratamiento con este medicamento sólo o en combinación con otros inmunosupresores, particularmente corticosteroides, han mostrado una susceptibilidad aumentada a infecciones virales, bacterianas y fúngicas, incluyendo infección grave o atípica por varicela, herpes zoster y otros agentes infecciosos (ver sección advertencias y precauciones especiales de empleo).

Muy raras: se han notificado casos de infecciones por el virus JC asociado a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) tras el uso de azatioprina en combinación con otros agentes inmunosupresores (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos):

Raras: neoplasias, incluyendo linfomas exceptuando el de Hodgkin, cáncer de piel (melanomas u otros), sarcomas (de Kaposi u otros) y cáncer de *cérvix in situ*, leucemia mieloide aguda y mielodisplasia. (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

El riesgo de desarrollar linfomas, exceptuando el de Hodgkin, u otros tumores, principalmente cáncer de piel (melanoma u otro), sarcomas (de Kaposi u otros) y cáncer de *cérvix in situ*, se incrementa en pacientes que han recibido fármacos inmunosupresores, concretamente en pacientes trasplantados que reciben tratamiento agresivo, por lo que tales tratamientos deben mantenerse a los niveles efectivos más bajos. El aumento en el riesgo de desarrollar linfomas exceptuando el de Hodgkin en pacientes inmunosuprimidos con artritis reumatoide, en comparación con la población general, parece estar relacionado, al menos en parte, con la propia enfermedad.

Se han notificado casos raros de leucemia mieloide y mielodisplasia (en algunos casos asociados a anormalidades cromosómicas).

**Muy raras: linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, tratados con azatioprina en combinación con otros agentes anti-TNF.**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: depresión de la función de la médula ósea; leucopenia.

Frecuentes: trombocitopenia.

Poco frecuentes: anemia.

Raras: agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica, hipoplasia eritroidea.

**Muy raras: anemia hemolítica, eosinofilia, se han descrito casos de histiocitosis hematofagocítica asociada a virus (CMV, VEB) tras el uso de azatioprina.**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg

Este medicamento puede asociarse con cierta depresión de la función de la médula ósea dosis-dependiente y reversible, expresada habitualmente como leucopenia, aunque también es posible su aparición en forma de anemia o trombocitopenia y con menos frecuencia, como agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica. Esto ocurre particularmente en pacientes predispuestos a padecer mielotoxicidad, como en el caso de un déficit de TPMT, insuficiencia renal o hepática y en pacientes a los que no se les reduzcan la dosis de azatioprina cuando reciban tratamiento concomitante con alopurinol.

Asociados a la utilización de azatioprina se han podido observar incrementos reversibles y dosis-dependientes en el volumen corpuscular medio (VCM) y contenido de hemoglobina. También se han observado cambios megaloblásticos en médula ósea, aunque son muy raras la anemia megaloblástica o hipoplasia eritroide.

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad.

Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, **reacción anafiláctica, síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda)**

Ocasionalmente, tras la administración de azatioprina, se han descrito varios síndromes clínicos graves que parecen ser manifestaciones idiosincrásicas de hipersensibilidad. El cuadro clínico incluye: malestar general, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, rigidez, exantema, rash, vasculitis, mialgia, artralgia, hipotensión, disfunción renal, disfunción hepática y colestasis (Ver sección Reacciones adversas – Trastornos hepatobiliares).

En muchos casos, la reintroducción ha confirmado la relación con azatioprina.

La retirada inmediata de azatioprina y la instauración de medidas de soporte circulatorio, cuando fueron precisas, consiguieron la recuperación en la mayoría de los casos.

Se ha informado de algunos casos de muerte, muy raros, en los cuales han contribuido otras patologías subyacentes.

Tras una reacción de hipersensibilidad debida a azatioprina, la continuidad del tratamiento debe ser cuidadosamente considerada de forma individual.

#### Trastornos del sistema nervioso

**Muy raros: agravamiento de la miastenia grave (hasta producir crisis miasténica), parestesia, polineuritis.**

#### Trastornos cardiacos

**Muy raros: fibrilación auricular**

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: neumonitis reversible, **alveolitis.**

#### Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas.

Una minoría de pacientes sufre náuseas cuando se les administra este medicamento por primera vez. Esta molestia puede aliviarse administrando los comprimidos después de las comidas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg**

Poco frecuentes: pancreatitis.

Muy raras: colitis, diverticulitis y perforación intestinal en pacientes trasplantados, grave diarrea en enfermedad inflamatoria intestinal.

En pacientes trasplantados que recibían terapia inmunosupresora se han descrito complicaciones graves, incluyendo colitis, diverticulitis y perforación intestinal. Sin embargo, la etiología no está claramente establecida, y podrían estar implicadas las altas dosis de esteroides. En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con azatioprina se ha informado de la aparición de diarrea grave, recurrente con la reintroducción. La posibilidad de que el agravamiento del cuadro pueda estar relacionado con el fármaco debe ser tenido en consideración durante el tratamiento de estos pacientes.

Se ha descrito pancreatitis en un pequeño porcentaje de pacientes en tratamiento con azatioprina, especialmente en trasplantados renales y aquellos diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal. Existen dificultades para asociar la pancreatitis con la administración de un fármaco en particular, aunque la reintroducción ha confirmado la relación con azatioprina en algunas ocasiones.

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes: colestasis y deterioro de las pruebas de la función hepática.

Raras: grave daño hepático.

Ocasionalmente se ha comunicado la aparición de colestasis y deterioro de la función hepática, asociados al tratamiento con este medicamento, con carácter reversible en cuanto se abandona la terapia. Este hecho puede ir asociado con síntomas de una reacción de hipersensibilidad (Ver sección Reacciones adversas – Trastornos del sistema inmunológico).

Se ha descrito, fundamentalmente en pacientes trasplantados, la aparición de una rara, aunque grave, enfermedad hepática, asociada con la administración crónica de azatioprina. Histológicamente se ha encontrado dilatación sinusoidal, peliosis hepática, enfermedad veno-oclusiva e hiperplasia nodular regenerativa. En algunos casos la retirada de azatioprina ha producido una mejoría temporal o permanente de la histología hepática y de la sintomatología.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: alopecia.

La pérdida de cabello se ha descrito en numerosas ocasiones asociada al tratamiento con azatioprina u otros inmunosupresores. En multitud de ocasiones la situación se resuelve de forma espontánea a pesar de la continuación de la terapia. La relación entre alopecia y azatioprina no está clara.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas**

**Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo/beneficio del medicamento.**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg

- **Sobredosis**

#### ***Signos y Síntomas***

Las infecciones inexplicables, las ulceraciones de garganta, los hematomas y el sangrado son signos inequívocos de sobredosis de azatioprina, y son el resultado de una mielodepresión que puede ser máxima tras 9-14 días. Estos signos suelen manifestarse más probablemente tras la sobredosificación crónica, más que tras una sobredosis aguda y única. Se ha comunicado el caso de un paciente que ingirió una sobredosis única de 7,5 g de azatioprina. Los efectos tóxicos inmediatos incluyeron náuseas, vómitos y diarrea, seguidos de una leucopenia moderada y anomalías leves en el funcionalismo hepático. La recuperación fue total.

#### ***Tratamiento***

No existe antídoto específico. Se debe seguir el tratamiento de acuerdo a la práctica clínica actual o el recomendado por el servicio de información Toxicológica, si está disponible.

El valor de la diálisis en pacientes que han recibido una sobredosis de azatioprina no está establecido, aunque azatioprina es parcialmente dializable.

## **8. FARMACOLOGÍA**

#### ***Mecanismo de acción***

Aunque se desconoce el mecanismo de acción preciso de la azatioprina, se han sugerido varias hipótesis:

1. La producción de 6-MP que actúa como un antimetabolito de las purinas.
2. El posible bloqueo de grupos -SH mediante alquilación.
3. La inhibición de múltiples vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo así la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune.
4. El daño al ADN a través de la incorporación de tio-análogos purínicos.

Como consecuencia de estos mecanismos, el efecto de este medicamento puede no ser evidente hasta transcurridas semanas o meses de tratamiento.

#### ***Efectos farmacodinámicos***

Azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP). La actividad de la parte metilnitroimidazol, un metabolito de la azatioprina, no se ha definido claramente. Sin embargo, en diferentes sistemas parece modificar la actividad de la azatioprina al compararla con la 6-MP.

Los niveles plasmáticos de azatioprina y 6-MP no se correlacionan bien con la eficacia terapéutica o la toxicidad de la azatioprina, y por lo tanto no tienen ningún valor diagnóstico.

#### **Propiedades farmacocinéticas**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg**

**Absorción**

**La absorción de azatioprina es incompleta y variable. La mediana de la biodisponibilidad absoluta de 6-MP después de la administración de 50 mg de azatioprina es del 47% (27-80%). El grado de absorción de azatioprina es similar a los largo de todo el tracto gastrointestinal, incluyendo el estómago, yeyuno y ciego. Sin embargo el grado de absorción de 6-MP, después de la administración de azatioprina es variable y difiere entre los lugares de absorción, con un mayor grado de absorción en el yeyuno, seguido del estómago y luego el ciego.**

**Distribución**

Estudios en ratones con 35S-azatioprina no mostraron acumulación inusual en ningún tejido en particular, aunque se detectó escaso 35S en cerebro.

**Metabolismo**

La azatioprina se rompe *in vivo* rápidamente **por la enzima glutatión-S-transferasa** para formar 6-MP y metilnitroimidazol. La 6-MP cruza las membranas celulares fácilmente y se convierte intracelularmente en unas purinas tioanalogas, que incluyen el principal nucleótido activo, el ácido tioinosínico. La velocidad de conversión es variable entre personas. La oxidación de la 6-MP a un metabolito inactivo, ácido tioúrico, se lleva a cabo por la xantino oxidasa, una enzima inhibida por el alopurinol.

**Eliminación**

La 6-MP se elimina principalmente en forma del metabolito oxidado inactivo ácido tioúrico, tanto si se administra directamente o es un derivado *in vivo* de la azatioprina.

Después de la administración de 100 mg de S-asatioprina, el 50% de la forma radioactiva fue eliminado por la orina y el 12% por las heces luego de 24 h. En la orina, el compuesto más importante fue el metabolito oxidado inactivo, ácido tiourico.

**9. DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD*****Teratogenicidad***

Estudios en ratas preñadas, ratones y conejos usando azatioprina en dosis a partir de 5-15 mg/kg/día durante el período de organogénesis, ha demostrado varios grados de anomalías fetales.

La teratogenicidad fue evidente en conejos a dosis de 10 mg/kg/día.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN****No conservar a temperatura superior a 25°C**

Conservar en el envase original.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 25 mg**

**11. BIBLIOGRAFIA**

- 1) **Ficha técnica Imurel comprimidos recubiertos con película** de Monografías oficiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario, [en línea], [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) [consulta 10/10/2015]
- 2) **Prospecto Imurel comprimidos recubiertos con película** de Monografías oficiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario, [en línea], [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) [consulta 10/10/2015]