



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 7359

BUENOS AIRES, 02 DIC 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010697-13-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASOFARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto AZATIOPRINA RAFFO / AZATIOPRINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 50 mg, autorizado por el Certificado N° 40.495.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 114 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7359

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 55 a 87, e información para el paciente de fojas 34 a 54, desglosando de fojas 34 a 40 y 55 a 65, para la Especialidad Medicinal denominada AZATIOPRINA RAFFO / AZATIOPRINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 50 mg, propiedad de la firma ASOFARMA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 40.495 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-010697-13-9

DISPOSICIÓN N° 7359

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

## INFORMACIÓN PARA PACIENTE

### AZATIOPRINA RAFFO AZATIOPRINA 50 mg Comprimidos

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. ¿Qué es Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos y para qué se utiliza?
2. Antes de usar Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos.
3. ¿Cómo usar Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos?
4. Posibles eventos adversos.
5. Conservación de Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos
6. Información adicional.

#### **1. ¿Qué es Azatioprina Raffo 50 mg y para qué se utiliza?**

Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos es un medicamento con actividad inmunosupresora, lo que significa que reduce la actividad del sistema inmunológico.

Su médico se lo prescribirá:

- 1.- Sólo o asociado a otros medicamentos, para la prevención del rechazo en pacientes que han recibido un trasplante de órganos, tales como riñón, corazón e hígado.
- 2.- Para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) de moderada a grave.
- 3.- Para el tratamiento de ciertos tipos de esclerosis múltiple (recurrente-remiteinte clínicamente definida).
- 4.- Para las formas graves de enfermedades inmunitarias (tales como artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis-polimiositis, hepatitis crónica activa autoinmune, pénfigo vulgar, poliarteritis nodosa, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, y pioderma gangrenoso).

#### **2. Antes de tomar Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos**

**No tome Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos**

ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

*MCA*

- Si es alérgico (hipersensible) al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos.
- Si es alérgico (hipersensible) a la 6- mercaptopurina, un medicamento que es similar a Azatioprina.

Advierta a su médico si alguna vez ha tenido que dejar de tomar este medicamento por alergia o algún otro problema.

### **Tenga especial cuidado con Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos**

- Si tiene algún problema de riñón o de hígado.
  - Si su organismo sintetiza una baja cantidad de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) o la produce con carácter defectuoso.
  - Si tiene deficiencia de hipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasa (Síndrome de Lesch-Nyhan).
  - Si ha sufrido varicela o herpes zoster. La infección por varicela o herpes puede convertirse en grave en pacientes que toman medicamentos inmunosupresores. Por lo tanto, evite el contacto con cualquier persona que sufra varicela o herpes. Consulte con su médico si entra en contacto con alguien que sufre una de estas infecciones.
  - Si se va a vacunar consulte con su médico antes de hacerlo. Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos puede afectar a la actividad de la vacuna o a su respuesta a la misma.
  - Si usted es un paciente tratado con Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos debe ser adecuadamente controlado por su médico mientras dure el tratamiento con este medicamento.
  - Si se está tratando con Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos y observa cualquier evidencia de infección, hematomas inesperados, hemorragias o cualquier otro problema de origen circulatorio debe comunicarlo a su médico de forma inmediata.
  - Algunos pacientes en tratamiento con Azatioprina Raffo en combinación con otros agentes inmunosupresores han desarrollado una infección (leucoencefalopatía multifocal progresiva) causada por un virus conocido como virus JC. Si tiene algún síntoma de infección consulte con su médico.
- Consulte con su médico, incluso si cualquiera de las circunstancias anteriormente mencionadas le hubiera ocurrido alguna vez.

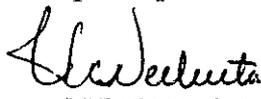
### **Uso de otros medicamentos**

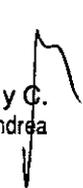
Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

El tratamiento con Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos puede afectar a las células de la sangre, por lo tanto mientras está recibiendo el tratamiento es posible que le hagan análisis sanguíneos.

Conforme avanza el tratamiento, la frecuencia de estos análisis puede verse reducida. Hay otros medicamentos que también afectan a la sangre y el evento puede incrementarse si se toman junto con Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos. Debe informar a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes:

- Penicilamina (usada principalmente en el tratamiento de artritis reumatoide).
- Captopril (usada principalmente en el tratamiento de hipertensión e insuficiencia cardiaca).
- Cimetidina (usada principalmente en el tratamiento de úlceras de estómago e indigestión).

  
 ASOFARMA S.A.I. y C.  
 MARIA CRISTINA NECHUTA  
 FARMACEUTICA  
 DIRECTORA TECNICA  
 MAT. PROF. 8538

  
 ASOFARMA S.A.I. y C.  
 Ma. Del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

- Indometacina (usada principalmente para aliviar el dolor y la inflamación).
- Cotrimoxazol (usado en el tratamiento de infecciones).

Los siguientes medicamentos pueden interaccionar con Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos. Informe a su médico si está tomando alguno de ellos:

- Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol (usados principalmente en el tratamiento de la gota)
- Agentes de bloqueo neuromuscular como succinilcolina o tubocuranina (usados en anestesia)
- Warfarina (usada en la prevención de coágulos sanguíneos)
- Aminosalicilatos como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina (usados principalmente en el tratamiento de colitis ulcerosa)
- Furosemida (puede usarse para reducir la inflamación debido al exceso de fluidos)

### ***Embarazo y lactancia***

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Si está usted embarazada o sospecha que pudiera estarlo consulte a su médico antes de tomar este medicamento. El médico decidirá la conveniencia o no de tratarle con este medicamento.

Asimismo, si está usted en edad fértil pueden recomendarle el uso de medidas anticonceptivas durante el tratamiento.

Este medicamento pasa a la leche materna por lo que la lactancia está contraindicada cuando se lleva a cabo un tratamiento con Azatioprina Raffo.

### ***Conducción y uso de máquinas***

No se conocen eventos sobre la capacidad de conducción o manejar máquinas. Antes de conducir o usar máquinas debe comprobar qué evento tiene sobre usted Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos.

### ***Información importante sobre algunos de los componentes de Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos***

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. ¿Cómo usar Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos?**

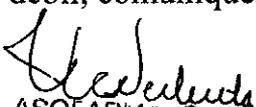
Siga exactamente las instrucciones de administración de Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas. Recuerde tomar su medicamento.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos. No suspenda el tratamiento antes.

Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos se administrará preferentemente durante las comidas para evitar molestias gastrointestinales.

Los comprimidos no deben ser divididos ya que se dañaría el recubrimiento del mismo. Tome los comprimidos con un poco de agua.

Si estima que la acción de Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico.

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

7359



### ***Dosificación en adultos y niños***

**Dosis en trasplantes:** dosis inicial de 5 mg/kg/día durante el primer día de tratamiento. La dosis de mantenimiento debe estar en el rango de 1-4 mg/kg/día.

Cuando la vía oral no sea posible se administrará una dosis de 1-2,5 mg/kg/día por vía intravenosa.

**Dosis en Enfermedad Inflamatoria Intestinal:** dosis dentro del rango de 2-3 mg/kg/día durante al menos 12 meses ya que la respuesta puede no ser aparente hasta 3-4 meses después de haber iniciado el tratamiento.

**Dosis en Esclerosis Múltiple:** La dosis usual es de 2,5 mg/kg/día administrada en una a tres tomas. El tratamiento debe continuarse durante un mínimo de un año. El tratamiento puede ser retirado después de cinco años sin nuevos brotes ni agravamiento de la enfermedad.

**Dosis en hepatitis crónica activa:** dosis de 1-1,5 mg/kg/día.

**Dosis en otros procesos:** dosis inicial 2-2,5 mg/kg/día.

En pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática o en ancianos, la dosis normal debe ser la más baja posible dentro del rango normal de posología para cada indicación.

***Si usted toma más Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos:*** Es muy importante ajustarse a la dosis indicada por el médico.

En caso de ingerir una cantidad muy superior a la indicada, acudir al médico sin demora o ponerse en contacto con el servicio de urgencias del hospital más próximo. Lleve este prospecto con usted.

### ***Si olvidó tomar Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos***

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis cuando le toque e informe a su médico sobre las dosis que se haya podido olvidar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

## **4. Posibles eventos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos puede tener eventos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

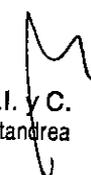
### ***Infecciones:***

Muy frecuentes (que afecta a más de 1 de cada 10 pacientes): infecciones producidas por virus, bacterias y hongos, en receptores de trasplantes que se encuentran en tratamiento con Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos sólo o en combinación con otros inmunosupresores.

Poco frecuentes (que afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes): infecciones producidas por virus, bacterias y hongos en otros grupos de pacientes.

Muy raros (que afecta a menos de 1 por cada 10.000 pacientes): infección producida el virus JC y asociada a una enfermedad llamada leucoencefalopatía

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. PROF. 8538

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

*Mora*

multifocal progresiva, en pacientes tratados con Azatioprina Raffo en combinación con otros inmunosupresores.

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

Raros (que afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes): tumores diversos, cáncer de piel, sarcomas (de Kaposi u otros), cáncer de cérvix, leucemia. Informe a su médico si le salen marcas sobre la piel o alguna de las marcas que ya tenía sufre algún cambio.

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:*

Muy frecuentes (que afecta a más de 1 de cada 10 pacientes): trastornos en la médula ósea; disminución de glóbulos blancos.

Frecuentes (que afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes): disminución de plaquetas.

Poco frecuentes (que afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes): anemia.

Raros (que afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes): Otras alteraciones de la sangre (agranulocitosis, pancitopenia, anemia megaloblástica, anemia aplásica, hipoplasia eritroidea).

*Trastornos del sistema inmunológico:*

Poco frecuentes (que afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes): reacciones de tipo alérgico.

Muy raras (que afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes): reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

Tras la administración de Azatioprina Raffo comprimidos, se han descrito manifestaciones clínicas consecuencia de reacciones de tipo alérgico: malestar, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, entumecimiento, erupciones, vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos), dolores musculares y de las articulaciones, trastornos hepáticos y renales e hipotensión (tensión arterial baja). Si tiene alguno de estos síntomas poco después de tomar Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos deje de tomarlo.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

Muy raros (que afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes): pneumonitis reversible (inflamación del tejido pulmonar). Informe a su médico si desarrolla tos o dificultad para respirar similar a una infección pulmonar.

*Trastornos gastrointestinales:*

Frecuentes (que afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes): náuseas, en pacientes que lo toman por primera vez, lo que puede evitarse tomando los comprimidos después de las comidas.

Poco frecuentes (que afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes): pancreatitis (inflamación del páncreas), especialmente en pacientes trasplantados renales y en aquéllos con enfermedad inflamatoria intestinal.

Muy raros (que afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes): colitis (inflamación del colon), diverticulitis (inflamación de determinadas áreas del colon) y perforación intestinal en pacientes trasplantados en tratamiento con inmunosupresores y corticosteroides, y diarrea grave en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

*ma*

ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA



**Trastornos hepatobiliares:**

Poco frecuentes (que afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes): colestasis (trastorno del flujo biliar, generalmente producido por una obstrucción) y deterioro de la función hepática, que desaparece cuando se abandona el tratamiento.

Raros (que afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes): grave daño del hígado.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Raros (que afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes): pérdida de cabello que suele resolverse de forma espontánea a pesar de continuar con el tratamiento.

**Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.**

Existe mayor riesgo de desarrollar infecciones o tumores, especialmente de piel, en pacientes que han recibido un tratamiento agresivo con fármacos inmunosupresores. El riesgo va en relación con la intensidad y duración del tratamiento más que con la utilización de un medicamento específico. Se recomienda una exposición limitada a la luz solar y UV mientras dure el tratamiento, así como el uso de altos factores de protección y de ropa que proteja de las radiaciones.

**5. Conservación de Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos**

En su envase original, a temperatura ambiente (15° - 30° C).

***Caducidad***

No utilice Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

***Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la***

***ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o***

***llamar a ANMAT responde 0800-333-1234***

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,  
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE  
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

**HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

*Maria Cristina Nechuta*  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARÍA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

*hms*

7359



**6. Información adicional**

**Composición de Azatioprina Raffo 50 mg comprimidos**

**El principio activo es azatioprina**

**Los demás componentes son:**

Almidón de maíz

Lactosa

Croscarmelosa sódica

Povidona

Laurilsulfato de sodio

Estearato de magnesio

Dióxido de silicio coloidal

**PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 100 comprimidos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N° 40.495**

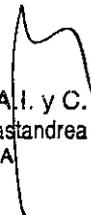
**LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.**

**DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.**

**DIRECTORA TÉCNICA: María Cristina Nechuta, Farmacéutica.**

Fecha de última revisión:

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. PROF. 8538

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MCA

7359



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**AZATIOPRINA RAFFO**  
**AZATIOPRINA**  
Comprimidos 50 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada comprimido contiene:

Azatioprina	50,000 mg
Almidón de maíz	17,290 mg
Lactosa	15,000 mg
Croscarmelosa sódica	12,000 mg
Povidona	1,935 mg
Laurilsulfato de sodio	3,000 mg
Estearato de magnesio	0,375 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,400 mg

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

Otros agentes inmunosupresores  
Código ATC: L04AX01

**FARMACOLOGÍA:**

**Mecanismo de acción/efecto:**

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.

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 Azatioprina puede no ser evidente hasta transcurridas semanas o meses de tratamiento.

**Farmacocinética:**

*Absorción*

Azatioprina presenta una buena absorción en tracto gastrointestinal alto.

*Distribución*

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

Los nucleótidos que se forman durante el metabolismo de la azatioprina no atraviesan las membranas celulares y por lo tanto no circulan por los fluidos del organismo.

ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

7359



### *Metabolismo*

La azatioprina se rompe *in vivo* rápidamente 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.

## **INDICACIONES:**

Azatioprina se utiliza como antimetabolito inmunosupresor sólo o, generalmente en combinación con otros agentes (normalmente corticosteroides), en procesos en los que sea preciso modificar la respuesta inmunitaria. Los efectos terapéuticos pueden evidenciarse después de varias semanas o meses de tratamiento, provocando un efecto ahorrador de esteroides, y por lo tanto, reduciendo la toxicidad asociada a altas dosis y uso prolongado de corticosteroides.

Azatioprina, asociado a esteroides y/u otro agente inmunosupresor, está indicado en el aumento de la supervivencia de los trasplantes de órganos, tales como el riñón, el corazón, y el hígado, así como en la reducción de las necesidades de esteroides en receptores de trasplante renal.

Azatioprina, está indicado en la Enfermedad inflamatoria intestinal de moderada a grave.

Azatioprina está indicado en la Esclerosis múltiple recurrente-remitente clínicamente definida.

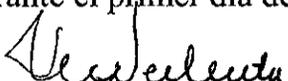
Azatioprina está indicado en las formas graves de enfermedades inmunitarias tales como artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, polimiositis, hepatitis crónica activa autoinmune, pénfigo vulgar, poliarteritis nodosa, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática y pioderma gangrenoso.

Azatioprina está indicado en los procesos anteriormente mencionados cuando el paciente no responda a los corticosteroides solos, cuando la dosis de corticosteroides necesaria produzca efectos adversos graves o cuando los corticosteroides estén contraindicados.

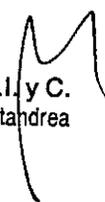
## **POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE EMPLEO:**

### *Uso en adultos*

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

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARÍA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA



102

7359



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 con Azatioprina 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 Azatioprina 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 Advertencias y Precauciones).

#### ***Uso en ancianos***

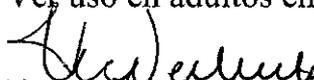
La experiencia es limitada en la administración de Azatioprina a pacientes ancianos. Aunque los datos disponibles no evidencian una mayor incidencia de efectos secundarios en este tipo de población, se recomienda el uso de las dosis más bajas dentro del rango normal.

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.

MORA

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. PROF. 8538

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

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

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

**Forma de administración:**

Los comprimidos no deben ser divididos, deben ser ingeridos enteros y administrarse con alimentos.

**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.

**ADVERTENCIAS:**

**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.

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 o si se trata de pacientes con graves problemas renales y/o hepáticos. 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.

Se debe instruir a los pacientes que reciben Azatioprina en comunicar cualquier evidencia de infección, hematomas inesperados o hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

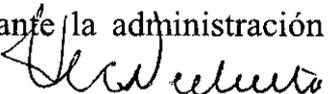
Los individuos con déficit hereditario de la enzima tio-purina-metiltransferasa (TPMT) manifiestan una exagerada sensibilidad al efecto mielosupresor de la azatioprina y son propensos a desarrollar una rápida mielosupresión tras el inicio de tratamiento con Azatioprina. Este problema podría verse agravado 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.

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.

**Infección por el virus Varicela Zoster:**

La infección por el virus varicela zoster (VVZ; varicela y herpes zoster) puede agravarse durante la administración de inmunosupresores. Antes del

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MSA

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 evitar que desarrolle varicela o herpes zoster, y puede considerarse una inmunización pasiva con inmunoglobulina varicela-zoster (IGVZ).

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 han 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.

#### ***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.

### **PRECAUCIONES:**

#### ***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.

#### ***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.

Azatioprina 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 de azatioprina 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.

*Maria Cristina Nechuta*  
 ASOFARMA S.A.I. y C.  
 MARIA CRISTINA NECHUTA  
 FARMACEUTICA  
 DIRECTORA TECNICA  
 MAT. PROF. 8538

*M*  
 ASOFARMA S.A.I. y C.  
 Ma. Del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

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 Azatioprina 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.

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.

***Efectos sobre la fertilidad:***

El alivio de la insuficiencia renal mediante la realización de un trasplante renal con la administración de Azatioprina, se ha asociado a un aumento de la fertilidad en ambos sexos.

***Embarazo:***

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

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 Azatioprina.

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. 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.

*Maria Cristina Nechuta*  
 ASOFARMA S.A.I. y C.  
 MARIA CRISTINA NECHUTA  
 FARMACEUTICA  
 DIRECTORA TECNICA  
 MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.  
 Ma. Del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

MSA

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:***

Debido a que 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 máquinas:***

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.

**INTERACCIONES:**

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-tioúrico 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.

Agentes bloqueantes neuromusculares

Azatioprina 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 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.

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 Azatioprina.

MMA

*[Handwritten signature]*  
 ASOFARMA S.A.I. y C.  
 MARIA CRISTINA NECHUTA  
 FARMACEUTICA  
 DIRECTORA TECNICA  
 MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.  
 Ma. Del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

*[Handwritten signature]*

7359



Otras interacciones

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

**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 Azatioprina 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.

- 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.

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.

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.

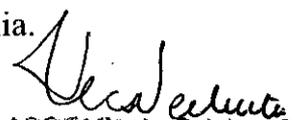
Se han notificado casos raros de leucemia mieloide y mielodisplasia (en algunos casos asociados a anomalías cromosómicas).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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

- Frecuentes: trombocitopenia.

- Poco frecuentes: anemia.

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARÍA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

MAN

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

Azatioprina 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 y necrólisis epidérmica tóxica.

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.

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 respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- Muy raras: neumonitis reversible.

#### Trastornos gastrointestinales:

- Frecuentes: náuseas.

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

- Poco frecuentes: pancreatitis.

- Muy raras: colitis, diverticulitis y perforación intestinal en pacientes trasplantados, 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.

*Mora*

ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

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 Azatioprina, con carácter reversible en cuanto se abandona la terapia. Este hecho puede ir asociado con síntomas de una reacción de hipersensibilidad.

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.

### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

#### ***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***

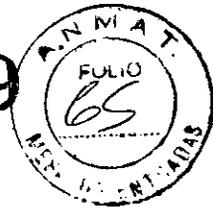
No existe antídoto específico. Se debe seguir el tratamiento de acuerdo a la práctica clínica actual o el recomendado por el servicio de información Toxicológica, si está disponible.

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

*Maria Cristina Nechuta*  
 ASOFARMA S.A.I. y C.  
 MARIA CRISTINA NECHUTA  
 FARMACEUTICA  
 DIRECTORA TECNICA  
 MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.  
 Ma. Del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

7359



**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,  
CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE  
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA R.GUTIERREZ:** (01) 4962-6666/2247

**HOSPITAL A. POSADAS:** (01) 4654-6648/658-7777

**CONSERVACIÓN:**

En su envase original a temperatura ambiente (entre 15° - 30° C).

**PRESENTACIÓN:** Envases conteniendo 100 comprimidos.

**Fecha de última revisión:** ..... / ..... / .....

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO  
CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN  
NUEVA RECETA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO  
DE SALUD**

**CERTIFICADO NR. 40.495**

**LABORATORIO:** ASOFARMA S.A.I. y C.

**DOMICILIO:** Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**DIRECTORA TÉCNICA:** María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Virgilio N° 844, Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
(DONATO, ZURLO & CÍA. S.R.L.).

*Maria*  
  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA  
