



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-60860764-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-60860764-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASOFARMA S.A.I. y C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AZATIOPRINA RAFFO / AZATIOPRINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, AZATIOPRINA 50 mg; aprobado por 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 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ASOFARMA S.A.I. y C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada AZATIOPRINA RAFFO / AZATIOPRINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, AZATIOPRINA 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-71541338-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-71541457-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 40.495, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-60860764-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.07.14 10:33:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.14 10:33:14 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

AZATIOPRINA RAFFO **AZATIOPRINA** **50 mg** **Comprimidos – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de 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 experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es AZATIOPRINA RAFFO y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar AZATIOPRINA RAFFO.
- 3- ¿Cómo tomar AZATIOPRINA RAFFO?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1- ¿QUÉ ES AZATIOPRINA RAFFO Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

AZATIOPRINA RAFFO es un medicamento con actividad inmunosupresora, lo que significa que reduce la actividad del sistema inmunológico.

Su médico se lo prescribirá:

- Sólo o asociado a otros medicamentos, para la prevención del rechazo en pacientes que han recibido un trasplante de órganos como riñón, corazón e hígado.
- Para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) de moderada a grave.

AZATIOPRINA_PACTE_AEMPS_JULIO 2021_V02_ARG

- Para el tratamiento de ciertos tipos de esclerosis múltiple (recurrente-remittente clínicamente definida).
- Para las formas graves de enfermedades inmunitarias tales como: artritis reumatoide, 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:

No tome AZATIOPRINA RAFFO:

- Si es alérgico a la azatioprina, la mercaptopurina o cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Las reacciones alérgicas incluyen erupción cutánea, prurito, dificultad para respirar e hinchazón de la cara, los labios, la garganta o la lengua.
- Si padece alguna infección grave.
- Si padece un trastorno grave del hígado o la médula ósea.
- Si padece pancreatitis (inflamación del páncreas).
- Si se ha vacunado recientemente con vacunas vivas, por ejemplo, vacunas antituberculosis (BCG), de la viruela o de la fiebre amarilla.
- Si está embarazada (a menos que se lo indique su médico).
- Si está en período de lactancia.

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

Tenga especial cuidado:

Consulte a su médico antes de empezar a tomar AZATIOPRINA RAFFO:

- 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. Se recomienda evaluar la actividad enzimática de la TPMT antes de iniciar el tratamiento.
- Si tiene deficiencia de hipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasa (Síndrome de Lech-Nyhan).
- Si ha tenido hepatitis B.

AZATIOPRINA_PACTE_AEMPS_JULIO 2021_V02_ARG

- 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 puede afectar a la actividad de la vacuna o a su respuesta a la misma.
- Si es un paciente tratado con AZATIOPRINA RAFFO debe ser adecuadamente controlado por su médico mientras dure el tratamiento con este medicamento.
- Si se está tratando con AZATIOPRINA RAFFO 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.

Los pacientes bajo tratamiento con medicamentos inmunodepresores pueden tener más riesgo de padecer cáncer, especialmente linfoma no Hodgkin, sarcoma (p.ej. de Kaposi y otros), cáncer local en el útero y cáncer de piel. El riesgo va en relación con la intensidad y duración del tratamiento más que con la utilización de un medicamento específico. Evite la exposición excesiva a la luz del sol, lleve ropa protectora y use filtros solares de protección con un factor de protección elevado.

Si está recibiendo tratamiento inmunosupresor, tomar AZATIOPRINA RAFFO también puede aumentar su riesgo de trastornos linfoproliferativos:

- El tratamiento con AZATIOPRINA RAFFO aumenta su riesgo de tener un tipo de cáncer llamado trastorno linfoproliferativo. Con un tratamiento que contenga varios inmunosupresores (incluyendo tiopurinas), esto puede provocar la muerte.
- La combinación de múltiples inmunosupresores, administrados simultáneamente, aumenta el riesgo de trastornos del sistema linfático debidos a una infección vírica (trastornos linfoproliferativos asociados al

AZATIOPRINA_PACTE_AEMPS_JULIO 2021_V02_ARG

virus de Epstein-Barr (VEB)).

Tomar AZATIOPRINA RAFFO puede aumentar su riesgo de desarrollar una patología grave denominada síndrome de activación macrofágica (activación excesiva de los glóbulos blancos asociada a la inflamación), que se produce por lo general en personas que tienen ciertos tipos de artritis.

Algunos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con AZATIOPRINA RAFFO y con medicamentos anti-TNF al mismo tiempo, han desarrollado un tipo grave de linfoma que puede provocar la muerte.

Consulte con su médico, incluso si cualquiera de las circunstancias anteriormente mencionadas le hubiera ocurrido alguna vez.

Si el comprimido tiene que partirse por la mitad, evite el contacto de la piel con el polvo del comprimido o la zona de corte.

Análisis de sangre:

Deberá realizarse un análisis de sangre una vez a la semana durante las ocho primeras semanas del tratamiento. Puede que se requieran análisis de sangre con más frecuencia si usted:

- Tiene una edad avanzada,
- Está tomando una dosis elevada,
- Padece un trastorno de hígado o de riñón,
- Padece un trastorno de la médula ósea,
- Tiene un bazo hiperactivo (hiperesplenismo),
- Está simultáneamente en tratamiento con ciertos medicamentos, tales como:
 - inhibidores de la ECA,
 - trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol),
 - cimetidina,
 - indometacina

Es importante que utilice un método anticonceptivo eficaz (como por ejemplo preservativos), ya que azatioprina puede provocar defectos de nacimiento cuando lo toma el hombre o la mujer.

AZATIOPRINA_PACTE_AEMPS_JULIO 2021_V02_ARG

Tenga en cuenta que:

La interrupción del tratamiento con azatioprina debe realizarse bajo estricta supervisión. Consulte a su médico.

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

El tratamiento con AZATIOPRINA RAFFO 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 efecto puede incrementarse si se toman junto con AZATIOPRINA RAFFO.

Especialmente debe informar a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Metotrexato.
- Penicilamina.
- Inhibidores de la ECA.
- Cimetidina.
- Indometacina.
- Cotrimoxazol.

Los siguientes medicamentos pueden interactuar con AZATIOPRINA RAFFO. Informe a su médico si está tomando o debe recibir alguno de ellos:

- Vacunas.
- Ribavirina.
- Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol u otros inhibidores de la enzima xantina oxidasa como febuxostat.
- Anticoagulantes como acenocumarol o warfarina.
- Olsalazina, mesalazina o sulfasalazina.
- Relajantes musculares como curare, d-tubocurarina, pancuronio o suxametonio.
- Furosemida.
- Otros inmunodepresores como ciclosporina o tacrolimus.
- Infliximab.

AZATIOPRINA_PACTE_AEMPS_JULIO 2021_V02_ARG

Antes de someterse a una intervención quirúrgica indique al anestesiólogo que está tomando azatioprina, ya que los relajantes musculares utilizados durante la anestesia pueden interactuar con azatioprina.

Si está embarazada, no debe tomar azatioprina a menos que su médico se lo indique.

Informe a su médico si está embarazada o sospecha que puede estarlo.

Todos los pacientes en edad fértil, tanto hombres como mujeres, deben utilizar un método anticonceptivo diferente de un dispositivo intrauterino (por ejemplo, el DIU de cobre o DIU hormonal). Debe seguir utilizando un método anticonceptivo durante tres meses tras la finalización del tratamiento con azatioprina.

No debe dar el pecho durante el tratamiento con azatioprina, ya que los productos metabólicos que se producen en el organismo pasan a la leche materna y pueden perjudicar a su hijo.

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

A menos que sienta mareos, usted puede conducir y usar máquinas de forma segura durante el tratamiento con azatioprina. Los mareos pueden aumentar si toma alcohol. No debe conducir ni usar máquinas si ha consumido alcohol.

AZATIOPRINA RAFFO contiene lactosa. Consulte con su médico antes de tomar este medicamento si padece una intolerancia a ciertos azúcares.

3- ¿CÓMO TOMAR AZATIOPRINA RAFFO?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento y la duración del tratamiento indicados por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con AZATIOPRINA RAFFO. No suspenda el tratamiento antes.

AZATIOPRINA_PACTE_AEMPS_JULIO 2021_V02_ARG

Si estima que la acción de AZATIOPRINA RAFFO es demasiado fuerte o débil, infórmesele a su médico.

Dosis recomendada en adultos y niños:

En trasplantes: la dosis inicial es 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.

En enfermedad inflamatoria intestinal: la dosis debe estar 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.

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. La esclerosis múltiple no es una enfermedad común en niños, por lo tanto, no se recomienda el uso de AZATIOPRINA RAFFO en niños que padecen esta enfermedad.

En hepatitis crónica activa: la dosis es de 1-1,5 mg/kg/día.

En otros procesos: la dosis inicial es de 2-2,5 mg/kg/día.

Pacientes con problemas de hígado o de riñón:

En estos pacientes debe considerarse una reducción de la dosis. Los pacientes con problemas graves de hígado no deben tomar este medicamento

Pacientes mayores de 65 años:

Es posible que los pacientes de edad avanzada necesiten una dosis reducida.

Forma de administración:

Este medicamento se debe utilizar por vía oral.

Los comprimidos no deben ser divididos, deben ser ingeridos enteros con al menos un vaso de líquido (200 ml).

AZATIOPRINA_PACTE_AEMPS_JULIO 2021_V02_ARG

Para evitar molestias gastrointestinales, se recomienda tomar los comprimidos de AZATIOPRINA RAFFO durante las comidas

Si olvidó tomar AZATIOPRINA RAFFO:

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

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

Si interrumpe el tratamiento con AZATIOPRINA RAFFO:

No interrumpa el tratamiento sin que su médico se lo indique, ya que esto podría ser riesgoso.

Si tomó más AZATIOPRINA RAFFO de la que debe:

Es muy importante utilizar siempre la dosis indicada por el médico.

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

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR 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

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA
TELÉFONO: (0221) 451-5555

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su

AZATIOPRINA_PACTE_AEMPS_JULIO 2021_V02_ARG

médico o farmacéutico.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (que afectan 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 sólo o en combinación con otros inmunosupresores, especialmente corticoides.
- Trastornos en la médula ósea; disminución de glóbulos blancos.

Frecuentes (que afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):

- Disminución de plaquetas.
- Náuseas, en pacientes que lo toman por primera vez, lo que puede evitarse tomando los comprimidos después de las comidas. Anorexia con vómitos ocasionales.

Poco frecuentes (que afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes):

- Infecciones producidas por virus, bacterias y hongos en otros grupos de pacientes. Reactivación de la hepatitis B, del virus de la varicela-zóster y de otros agentes infecciosos.
- Anemia.
- Reacciones de tipo alérgico que pueden incluir los siguientes signos: enrojecimiento de la piel, nódulos cutáneos o erupción cutánea (incluyendo ampollas, picazón o descamación de piel).
- Pancreatitis (inflamación del páncreas), especialmente en pacientes trasplantados renales y en aquellos con enfermedad inflamatoria intestinal y diarrea.
- 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 afectan 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.
- Alteraciones de la sangre (agranulocitosis, pancitopenia, anemia

AZATIOPRINA_PACTE_AEMPS_JULIO 2021_V02_ARG

megaloblástica, anemia aplásica, hipoplasia eritroidea). Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico.

- Grave daño del hígado.
- Pérdida de cabello que suele resolverse de forma espontánea a pesar de continuar con el tratamiento.

Muy raros (que afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes):

- Infección producida el virus JC y asociada a una enfermedad llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva, en pacientes tratados con azatioprina en combinación con otros inmunosupresores.
- Linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo).
- Anemia hemolítica, eosinofilia, se han descrito casos de histiocitosis hematofagocítica asociada a virus (CMV, VEB) tras el uso de azatioprina.
- Reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacción anafiláctica y síndrome de Sweet.
- Agravamiento de la miastenia gravis (hasta producir crisis miasténica), parestesia, polineuritis.
- Fibrilación auricular.
- Neumonitis reversible (inflamación del tejido pulmonar), alveolitis. Informe a su médico si desarrolla tos o dificultad para respirar similar a una infección pulmonar.
- Colitis (inflamación del colon), diverticulitis (inflamación de determinadas áreas del colon) y perforación intestinal en pacientes trasplantados en tratamiento con inmunosupresores y corticoides, y diarrea grave en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
- Tras la administración de azatioprina, 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 (presión arterial baja). Si tiene alguno de estos síntomas poco después de tomar AZATIOPRINA RAFFO deje de tomar el medicamento y consulte con su médico inmediatamente o vaya al servicio de urgencias del hospital

AZATIOPRINA_PACTE_AEMPS_JULIO 2021_V02_ARG

más cercano.

- Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG). Puede presentar una erupción cutánea (bultos de color rojo, rosa o morado elevados que duelen al tocarlos), especialmente en sus brazos, manos, dedos, cara y cuello, que también puede ir acompañada de fiebre (síndrome de Sweet, también conocido como dermatosis neutrofílica febril aguda).

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si experimenta cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

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

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

Cada comprimido contiene:

| | |
|-------------------------|----------|
| Azatioprina | 50,00 mg |
| Lactosa | |
| Croscarmelosa sódica | |
| Almidón de maíz | |
| Almidón pregelatinizado | |
| Estearato de magnesio | |
| Ácido esteárico | |

Presentaciones:

Envases conteniendo 100 comprimidos.

AZATIOPRINA_PACTE_AEMPS_JULIO 2021_V02_ARG

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 N° 40495

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

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa.

ELABORADO EN: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:/...../.....



BENINCASA Claudia Beatriz
CUIL 27205558727

AZATIOPRINA_PACTE_AEMPS_JULIO 2021_V02_ARG



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-60860764- ASOFARMA - inf pacientes - Certificado N40.495

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.22 17:56:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.22 17:56:59 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

AZATIOPRINA RAFFO
AZATIOPRINA
50 mg
Comprimidos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido contiene:

| | |
|-------------------------|----------|
| Azatioprina | 50,00 mg |
| Lactosa | 70,00 mg |
| Croscarmelosa sódica | 4,00 mg |
| Almidón de maíz | 25,00 mg |
| Almidón pregelatinizado | 4,50 mg |
| Estearato de magnesio | 0,75 mg |
| Ácido esteárico | 0,25 mg |

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Inmunosupresor.

Código ATC: L04AX01

INDICACIONES:

Azatioprina se utiliza como antimetabolito inmunosupresor sólo o, generalmente en combinación con otros agentes (normalmente corticoides), en procesos en los que es 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 tanto reduciendo la toxicidad asociada a altas dosis y uso prolongado de corticoides.

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

AZATIOPRINA_PROSP_AEMPS_JULIO 2021_V02_ARG

- 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 reumatoide, 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 responde a los corticoides solos, cuando la dosis de corticoides necesaria produce efectos adversos graves o cuando los corticoides estén contraindicados.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

Azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP). Se metaboliza rápidamente *in vivo* en 6-MP y en una porción a metilnitroimidazol.

Azatioprina es un profármaco de 6-mercaptopurina (6-MP). 6-MP es inactiva pero actúa como un antagonista purinas y requiere de la absorción celular y el anabolismo intracelular en nucleótidos de tioguanina (TGNs) para la inmunosupresión. Los TGNs y otros metabolitos (p. ej., ribonucleótidos de 6-metil-mercaptopurina) inhiben la síntesis de novo de purinas y la interconversión de los nucleótidos de purinas. Los TGNs también se incorporan a los ácidos nucleicos y esto contribuye al efecto inmunosupresor del medicamento. Otros mecanismos potenciales de azatioprina incluyen 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.

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

No se ha definido claramente la actividad del fragmento metilnitroimidazol, un metabolito de azatioprina pero no de 6-MP. Sin embargo, en varios sistemas parece modificar la actividad de azatioprina en comparación con la actividad de 6-MP.

Farmacodinamia:

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

Farmacocinética:

Absorción:

La absorción de azatioprina es incompleta y variable. La mediana (rango) 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 lo largo de todo el tracto gastrointestinal, incluyendo 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:

Se desconoce el volumen de distribución en el estado de equilibrio ($V_{d_{ss}}$) de azatioprina. La media aparente ($\pm SD$) de $V_{d_{ss}}$ de 6-MP es 0,9 ($\pm 0,8$) l/kg, aunque puede ser subestimada porque 6-MP se elimina a través del cuerpo (y no solo en el hígado).

Las concentraciones de 6-MP en el fluido cerebroespinal son bajas o insignificantes después de la administración intravenosa u oral de 6-MP.

Metabolismo:

Azatioprina se fracciona *in vivo* rápidamente por la enzima Glutathion-S-transferasa para formar 6-MP y metilnitroimidazol. 6-MP cruza las membranas celulares fácilmente y es metabolizada mayoritariamente por muchas rutas multietapas a metabolitos activos e inactivos, sin que exista una enzima predominante. Debido al complejo metabolismo, la inhibición de una enzima no explica todos los casos de carencia de eficacia y/o mielosupresión pronunciada. Las enzimas predominantes responsables del metabolismo de 6-

MP o de sus correspondientes metabolitos son: la enzima polimórfica tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), xantina oxidasa), inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH) e hipoxantina guanina fosforibosiltransferasa (HPRT). Otras enzimas adicionales involucradas en la formación de metabolitos activos e inactivos son: guanosina monofosfato sintetasa (GMS, que forman los TGNs) e inosina trifosfato pirofosfatasa (ITPasa). Azatioprina también se metaboliza por la enzima aldehído oxidasa a la forma 8-hidroxi-azatioprina, la cual puede ser activa. Hay múltiples metabolitos inactivos obtenidos por otras rutas.

Existe la evidencia de que el polimorfismo en los genes que codifican los diferentes sistemas enzimáticos involucrados en el metabolismo de azatioprina pueden predecir los efectos adversos.

Tiopurina S-metil transferasa (TPMT):

La actividad de TPMT esta inversamente relacionada con la concentración en eritrocitos de los nucleótidos de tioguanina derivados de 6-MP, con mayores concentraciones de nucleótidos de tioguanina que resultan en una mayor reducción en el recuento de leucocitos y neutrófilos. Los individuos con deficiencia de TPMT desarrollan muy altas concentraciones citotóxicas de nucleótidos de tioguanina.

Un estudio del genotipo puede determinar el modelo alélico de un paciente. Actualmente, 3 alelos - TPMT*2, TPMT*3A y TPMT*3C – sirven para explicar el 95% de los individuos con niveles reducidos de actividad de TPMT. Aproximadamente un 0,3% (1:300) de los pacientes tienen 2 alelos no funcionales (deficiencia homocigótica) del gen TPMT y tienen poca o indetectable actividad enzimática. Aproximadamente el 10% de los pacientes tienen un alelo no funcional (heterocigóticos), con una actividad de la TPMT baja o intermedia, y el 90% de los individuos tienen una actividad normal de la TPMT con dos alelos funcionales. Puede existir también un grupo, aproximadamente de un 2%, que tienen una alta actividad de la TPMT. El ensayo del fenotipo determina el nivel de nucleótidos de tiopurina o la actividad de la TPMT en células sanguíneas rojas y puede ser también informativo.

Eliminación:

Tras la administración de 100 mg de ³⁵S-azatioprina, el 50% de la forma radioactiva fue eliminado por la orina y el 12% por las heces después de 24 horas. En la orina, el compuesto más importante fue el metabolito oxidado inactivo, ácido tiourico. Menos de un 2% fue eliminado en la orina como azatioprina o 6-MP. Azatioprina tiene una alta proporción de extracción con un

aclaramiento mayor de 3 l/min en voluntarios sanos. No hay datos sobre el aclaramiento renal o la vida media de azatioprina. El aclaramiento renal de la 6-MP y la vida media de 6-MP son 191 ml/min/m² y 0,9 h respectivamente.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal:

Los estudios con azatioprina no han mostrado diferencia en la farmacocinética de 6-MP en pacientes urémicos comparados con pacientes con trasplante renal. Ya que se conoce poco sobre los metabolitos activos de azatioprina en la insuficiencia renal, se debe considerar la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Azatioprina y/o sus metabolitos se eliminan por hemodiálisis, con un 45% de los metabolitos radioactivos eliminados durante una diálisis de 8 horas.

Insuficiencia hepática:

Se realizó un estudio con azatioprina en tres grupos de pacientes con trasplante renal: unos sin enfermedad hepática, otros con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y un último grupo con insuficiencia hepática y cirrosis. El estudio demostró que la exposición a 6-mercaptopurina fue 1,6 veces mayor en pacientes con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y 6 veces mayor en pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis, en comparación con los pacientes sin enfermedad hepática. Por tanto, se debe considerar la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

POSOLOGÍA Y MODO DE EMPLEO:

Posología:

Uso en adultos:

- Dosis en trasplantes:

Dependiendo del régimen inmunosupresor empleado, suele administrarse una dosis inicial de hasta 5 mg/kg/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 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.

Uso en insuficiencia renal y/o hepática:

Debe considerarse la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. Azatioprina está contraindicada en casos de insuficiencia hepática grave.

Uso en población pediátrica:

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

Uso en población de edad avanzada:

La experiencia es limitada en la administración a pacientes de edad avanzada. Se recomienda que las dosis utilizadas sean las del extremo más bajo del rango normal.

Se recomienda monitorear la función renal y hepática y considerar una reducción de la dosis si hay insuficiencia.

Cuando se administran concomitantemente con azatioprina inhibidores de la xantina oxidasa, como alopurinol, oxipurinol o tiopurinol, es esencial administrar solo el 25% de la dosis usual de azatioprina, ya que disminuyen la proporción del catabolismo de la misma.

Pacientes TPMT-deficientes:

En los pacientes con poca o sin actividad heredada de la enzima tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) aumenta el riesgo de toxicidad grave por azatioprina a la dosis convencional de esta y generalmente es necesaria una reducción sustancial de la dosis. No se ha establecido la dosis óptima de inicio para pacientes con deficiencia homocigótica.

La mayoría de los pacientes con deficiencia de TPMT heterocigótica pueden tolerar la dosis recomendada de azatioprina, pero algunos pueden necesitar una reducción de la dosis.

Forma de administración:

Vía oral.

Los comprimidos no deben ser divididos, deben ser ingeridos enteros con al menos un vaso de líquido (200 ml).

Se recomienda administrar los comprimidos de azatioprina durante las comidas para evitar molestias gastrointestinales.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento:

Debe evitarse dividir los comprimidos. Si resulta necesario partir el comprimido, debe evitarse el contacto con la piel y la inhalación de las partículas del comprimido.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Personas con hipersensibilidad a 6-mercaptopurina (6-MP).
- Lactancia.
- Embarazo (a menos que los beneficios superen los riesgos).
- Infecciones graves.
- Insuficiencia hepática o medular grave.
- Pancreatitis.
- Cualquier vacuna de virus vivos, sobre todo las vacunas antituberculosis (BCG), de la viruela y de la fiebre amarilla.

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 del tratamiento.

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 recomienda que durante las primeras 8 semanas de tratamiento, se hagan recuentos sanguíneos, incluyendo plaquetas, semanales o más frecuentemente si se usan dosis altas, en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, pacientes con insuficiencia medular de leve a moderada, pacientes con hiperesplenismo y pacientes en tratamiento simultáneo con IECA, trimetoprima/sulfametoxazol, 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 mielosupresión. La depresión de la médula ósea generalmente es reversible con una retirada temprana de azatioprina.

Los individuos con déficit hereditario de la enzima tiopurinametil transferasa (TPMT) manifiestan una exagerada sensibilidad al efecto mielosupresor de azatioprina y son propensos a desarrollar una rápida depresión de la médula ósea tras el inicio de tratamiento. Este problema podría verse agravado por la asociación de azatioprina con fármacos que inhiben la TPMT, como 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 azatioprina) en combinación con otros citotóxicos. Se recomienda evaluar la actividad enzimática de la TPMT antes de iniciar el tratamiento. Igualmente, es necesaria la monitorización estrecha de los recuentos sanguíneos.

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 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.

Azatioprina puede producir hepatotoxicidad. Debe monitorizarse rutinariamente 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.

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/ μ 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.

Fototoxicidad inducida por fármacos:

Se ha observado un aumento en el número de casos de cáncer de piel entre los pacientes durante el tratamiento con azatioprina. Estos se han desarrollado principalmente en zonas de la piel expuestas al sol.

Debe advertirse a los pacientes que no deben exponerse a la luz solar ni a los rayos UV y que deben someterse a revisiones dermatológicas periódicas.

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. Se debe tener precaución, especialmente:

- Antes del comienzo de la administración de inmunosupresores, debe comprobarse 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 tener cuidado para evitar que desarrolle varicela o herpes zoster, y puede considerarse una inmunización pasiva con inmunoglobulina para 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.

Ante los primeros signos o síntomas de sospecha de LMP debe suspenderse el tratamiento y llevarse a cabo la evaluación adecuada para establecer un diagnóstico).

Hepatitis B:

Los portadores de 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 pueden causar infecciones en pacientes inmunocomprometidos.

Bloqueantes neuromusculares:

Se debe prestar especial atención cuando azatioprina se administra junto con bloqueantes neuromusculares como, por ejemplo, atracurio, rocuronio, cisatracurio o succinilcolina). Los anestesiólogos deben comprobar si sus pacientes han recibido azatioprina antes de una intervención quirúrgica.

PRECAUCIONES:

Insuficiencia renal y/o hepática:

Azatioprina debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Se debe considerar la reducción de la dosis en estos pacientes y se debe monitorizar cuidadosamente la toxicidad hematológica.

Síndrome de Lesch-Nyhan:

Una evidencia limitada sugiere que azatioprina no es efectiva en pacientes con déficit de la Hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa (Síndrome de Lesch-Nyhan). Por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes, ya que el metabolismo de azatioprina está alterado.

Mutagenicidad:

Se han demostrado anomalías cromosómicas tanto en hombres como en mujeres tratados 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.

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 reciben tratamiento inmunosupresor, incluyendo azatioprina presentan un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos y otros tumores malignos, especialmente cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello de útero *in situ*. Este mayor riesgo parece estar relacionado con el grado y la duración de la inmunosupresión. Se ha notificado que la interrupción de la inmunosupresión puede conseguir una regresión parcial del trastorno linfoproliferativo.

El tratamiento con varios inmunosupresores (incluyendo tiopurinas) debe hacerse con precaución ya que puede provocar trastornos linfoproliferativos, en algunos de los cuales se han notificado muertes. La combinación de varios

inmunosupresores, administrados simultáneamente, aumenta el riesgo de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB).

Síndrome de activación macrofágica:

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con patologías autoinmunitarias, en concreto con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (indicación no autorizada) y puede haber una mayor susceptibilidad a desarrollar la patología con el uso de azatioprina. Si se produce o se sospecha que hay SAM, la evaluación y el tratamiento deben comenzar lo antes posible y se debe suspender el tratamiento con azatioprina. Los médicos deben estar atentos a síntomas de infección como VEB y citomegalovirus (CMV), ya que estos son desencadenantes conocidos del SAM.

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 T 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 con artritis reumatoide que han recibido previamente agentes alquilantes, incluidos ciclofosfamida, clorambucilo y melfalán y son tratados con azatioprina tienen un mayor riesgo de tumores.

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.

Embarazo:

Azatioprina no debe tomarse durante el embarazo sin una cuidadosa valoración de los riesgos y los beneficios.

Se han detectado azatioprina y sus metabolitos en bajas concentraciones en sangre fetal y líquido amniótico después de la administración a la madre. Se han

registrado casos de leucopenia y/o trombocitopenia en varios neonatos cuyas madres habían recibido azatioprina durante el embarazo. Se recomienda extremar el control hematológico de la madre y reducir la dosis en caso de leucopenia durante el embarazo.

Los pacientes en edad fértil, tanto hombres como mujeres, deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con azatioprina y durante al menos tres 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 azatioprina interfiere en la eficacia de los dispositivos anticonceptivos intrauterinos. Por lo tanto, se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos distintos u otros adicionales.

Tras la exposición intrauterina a azatioprina en combinación con prednisona, se ha observado una reducción temporal de la función inmunitaria. En casos de tratamiento con azatioprina junto con prednisolona, se han observado retrasos en el crecimiento intrauterino y nacimientos prematuros. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de estas propiedades de azatioprina, pero muchos niños expuestos a la sustancia en el útero han alcanzado ya la edad de diez años sin que se haya informado de la aparición de problemas.

Lactancia:

Ya 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.

Interacciones:

Vacunas:

No se recomienda la administración de vacunas vivas a pacientes que están recibiendo azatioprina. La actividad inmunosupresora de azatioprina podría dar lugar a una respuesta atípica y potencialmente nociva frente a vacunas vivas y podrían causar infecciones en el huésped.

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 corticoides.

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

Ribavirina:

No se recomienda la administración concomitante de ribavirina y azatioprina. Ribavirina puede reducir la eficacia e incrementar la toxicidad de azatioprina. Ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), implicada en el metabolismo de azatioprina. Se ha notificado mielosupresión grave tras la administración concomitante de azatioprina y ribavirina.

Citostáticos/agentes mielosupresores:

Cuando sea posible, se debe evitar la administración concomitante de fármacos citostáticos o fármacos de efecto mielosupresor, como por ejemplo penicilamina, debido al potencial incremento de la mielotoxicidad.

La administración concomitante de azatioprina e inhibidores de la ECA, cimetidina, indometacina o trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) puede incrementar el riesgo de mielosupresión.

Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol y otros inhibidores de la xantina oxidasa:

Alopurinol, oxipurinol y tiopurinol inhiben el metabolismo de azatioprina por bloqueo de 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 de forma concomitante alopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol con 6-mercaptopurina o azatioprina, la dosis de 6-mercaptopurina y azatioprina debe ser reducida a una cuarta parte de la dosis original, y el paciente debe ser monitorizado por un incremento del riesgo de toxicidad por azatioprina.

Según los datos preclínicos, otros inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej., febuxostat) pueden prolongar la actividad de azatioprina, lo que podría derivar en una mayor supresión de la médula ósea. No se recomienda la administración concomitante, ya que los datos son insuficientes para determinar una reducción posológica adecuada de azatioprina.

Aminosalicilatos:

Existen evidencias *in vitro* e *in vivo* de que los derivados de aminosalicilatos inhiben la enzima tiopurinamil transferasa (TMPT) que participa en el metabolismo de azatioprina, por lo que su toxicidad puede incrementarse.

Los derivados de aminosalicilatos (olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) deben administrarse con precaución en pacientes en tratamiento concomitante con azatioprina y debe considerarse la administración de dosis más bajas de azatioprina.

Metotrexato:

Metotrexato por vía oral (20 mg/m²,) aumenta el AUC de 6-mercaptopurina en un 31% aproximadamente y por vía intravenosa (2 o 5 g/m²,) aumenta el AUC de 6-mercaptopurina en un 69 y 93% respectivamente.

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

Anticoagulantes:

Se ha informado sobre la inhibición del efecto anticoagulante de warfarina y acenocumarol cuando se coadministraron con azatioprina. Pueden ser necesarias dosis mayores de anticoagulante. Se recomienda que se monitoricen estrechamente las pruebas de coagulación cuando se administran anticoagulantes con azatioprina.

Bloqueantes neuromusculares:

Existe evidencia clínica de que azatioprina antagoniza el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes. Los datos experimentales confirman que azatioprina invierte el bloqueo neuromuscular producido por los fármacos no despolarizantes, y muestran que azatioprina potencia el bloqueo neuromuscular producido por los fármacos despolarizantes.

Inmunosupresores:

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

Infliximab:

Se han observado interacciones entre azatioprina e infliximab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Los pacientes que recibieron tratamiento constante con azatioprina experimentaron un aumento transitorio del nivel de 6-TGN (nucleótido de la 6-tioguanina, un metabolito activo de azatioprina) y una disminución del recuento medio de leucocitos en las primeras semanas después de la infusión de infliximab, aunque estos niveles volvieron a los niveles previos al cabo de tres meses.

Furosemida:

Se ha demostrado que furosemida reduce el metabolismo de azatioprina por parte del tejido hepático humano *in vitro*. Se desconoce la relevancia clínica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas tales como mareos, y dadas las distintas reacciones en cada individuo, la capacidad de conducir o de manejar máquinas puede verse afectada de forma negativa por el tratamiento con azatioprina. Esta posibilidad debe considerarse especialmente en combinación con el alcohol.

Nota sobre la manipulación del medicamento:

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 tiene que partirse por la mitad, debe evitarse el contacto de la piel con el polvo del comprimido o la zona fragmentada.

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.

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 $\geq 1/10$), (frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$), (poco

frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), (raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), (muy raras $< 1/10.000$) y (frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| 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 corticoides, han mostrado una susceptibilidad aumentada a infecciones virales, bacterianas y fúngicas, incluyendo infección grave o atípica y reactivación del virus de la varicela-zoster, hepatitis B 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 y malignas (incluidos quistes y pólipos) | |
| Raras | Neoplasias, incluyendo trastornos linfoproliferativos, cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino <i>in situ</i> . 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 <i>in situ</i> , se incrementa en pacientes que han recibido fármacos inmunosupresores, concretamente en pacientes trasplantados que reciben tratamiento agresivo, por lo que tales tratamientos deben mantenerse en 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 |
| Raros | Agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica, hipoplasia eritroidea. |

| | |
|--|---|
| Muy raros | <p>Anemia hemolítica, eosinofilia, se han descrito casos de histiocitosis hematofagocítica asociada a virus (CMV, VEB) tras el uso de azatioprina.</p> <p>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 reduzca la dosis de azatioprina cuando reciban tratamiento concomitante con alopurinol.</p> <p>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.</p> <p>También se han observado cambios megaloblásticos en médula ósea, aunque son muy raras la anemia megaloblástica o hipoplasia eritroide.</p> |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Poco frecuentes | Reacciones de hipersensibilidad. |
| Muy raros | Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción anafiláctica, síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda). |
| No conocida | <p>Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).</p> <p>Ocasionalmente, tras la administración de azatioprina en comprimidos o inyectable, se han descrito diversos síndromes clínicos diferentes que parecen ser manifestaciones idiosincrásicas de hipersensibilidad.</p> <p>las características clínicas incluyen: malestar general, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos, exantema, erupción cutánea, eritema nodoso, 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.</p> <p>Tras una reacción de hipersensibilidad debida a este medicamento la continuidad del tratamiento debe ser cuidadosamente considerada de forma individual.</p> |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Muy raros | Agravamiento de la miastenia gravis (hasta producir crisis miasténica), parestesia, polineuritis. |

| Trastornos cardíacos | |
|--|--|
| Muy raros | Fibrilación auricular |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Muy raros | Neumonitis reversible, alveolitis |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuentes | Náuseas y anorexia con vómitos ocasionales. 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, diarrea. |
| Muy raros | 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 (aumento de la bilirrubina, la fosfatasa alcalina y las transaminasas). |
| Raros | 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 | |
| Raros | 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. |
| No conocida | Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet). |

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 beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIFICACIÓN:

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 publicado un caso a continuación de la absorción accidental de una dosis 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.

No existe antídoto específico. Se debe monitorear el recuento sanguíneo e instaurar las medidas de tratamiento general, pudiéndose necesitar transfusiones sanguíneas. Las medidas activas (tales como el uso de carbón activado) pueden

no ser efectivas en el tratamiento de la sobredosis por azatioprina a menos que se realicen en los 60 minutos posteriores a la ingestión.

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 no está establecido, aunque azatioprina es parcialmente dializable.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA R.GUTIERREZ:

(011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS:

(011) 4654-6648/658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

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

PRESENTACIÓN:

100 comprimidos.

**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 N° 40495

AZATIOPRINA_PROSP_AEMPS_JULIO 2021_V02_ARG

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

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa.

ELABORADO EN: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:/...../.....

AZATIOPRINA_PROSP_AEMPS_JULIO 2021_V02_ARG



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-60860764- ASOFARMA - Prospecto - Certificado N40.495.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.22 17:56:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.22 17:56:44 -03:00