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

DISPOSICIÓN N° 1256

BUENOS AIRES, 01 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020147-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOTOSCANA FARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto IMURAN / AZATIOPRINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg, autorizado por el Certificado N° 32.968.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 179 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

DISPOSICIÓN Nº 1256

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 140 a 178, desglosando de fojas 166 a 178, para la Especialidad Medicinal denominada IMURAN / AZATIOPRINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg, propiedad de la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 32.968 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 rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Expediente Nº 1-0047-0000-020147-11-7

DISPOSICIÓN Nº 1256

nc

BIOTOSCANA
ARGENTINA

FOLIO 166

Proyecto de prospecto

IMURAN®
AZATIOPRINA 50 mg

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — Industria Alemana

FÓRMULA:

Cada comprimido recubiertos contiene:
Azatioprina.....50,00 mg
Monohidrato de lactosa EP.....74,00 mg
Almidón de maíz EP.....25,00 mg
Almidón pregelatinizado.....4,50 mg
Estearato de magnesio EP.....0,75 mg
Ácido esteárico EP.....0,25 mg
Hipromelosa EP.....2,70 mg
Macrogol 400 EP.....0,30 mg
Agua purificada EP*.....c.s.
* No contenida en el producto terminado.

FORMA FARMACEÚTICA:
Comprimidos recubiertos biconvexos, redondos de color amarillo. En un lado está grabado "GX-CH1".

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Agente inmunosupresor.
Código ATC: L04A X01

INDICACIONES:
Imuran® se utiliza en combinación con otros agentes inmunosupresores, para prevención del rechazo después de trasplantes alogénicos de riñón, hígado, corazón, pulmón o páncreas. La Azatioprina por lo general se administra durante los regímenes inmunosupresores como un complemento de sustancias inmunosupresoras que constituyen el pilar principal del tratamiento (inmunosupresión básica).
Imuran® está generalmente indicado en combinación con glucocorticoides en formas de evolución moderadamente graves a graves de las enfermedades indicadas a continuación. En combinación con glucocorticoides el uso de **Imuran®** tiene por lo general un efecto ahorrador de esteroides. **Imuran®** también está indicado en pacientes con las afecciones mencionadas a continuación, cuando no toleran los glucocorticoides o bien cuando con dosis elevadas de glucocorticoides no se logra un efecto terapéutico satisfactorio:
- Formas graves de artritis reumatoidea activa (poliartritis crónica) que no pueden controlarse con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad de menor toxicidad (FARME).
- Enfermedades intestinales inflamatorias crónicas (Enfermedad de Crohn o Colitis ulcerosa).
- Hepatitis autoinmune.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Dermatomiositis.
- Poliarteritis nodosa.
- Pénfigo vulgar y Penfigoide bulloso.
- Enfermedad de Behçet.
- Anemia hemolítica autoinmune refractaria causada por anticuerpos calientes del tipo IgG.
- Púrpura trombocitopénica idiopática refractaria crónica.

Trasplante renal:
Imuran® está indicado como adyuvante para la prevención del rechazo del trasplante renal. La experiencia sobre más de 16.000 trasplantes muestra una sobrevida a 5 años del 35% al 55% de los pacientes, lo cual depende del donante, de la compatibilidad HLA, de la presencia de

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODERADA
M.N. 15.259

FOLIO 167

antígenos anti-donante o anti-células B, u otras variables. El efecto de **Imuran®** en estas variables, no ha sido estudiado en ensayos clínicos controlados.

Artritis reumatoidea:
Imuran® está indicado sólo en pacientes adultos que reúnan los criterios de artritis reumatoidea definidos por la Asociación Americana de Reumatología. **Imuran®** debería restringirse a pacientes con enfermedad severa, activa y erosiva, refractaria al manejo convencional, incluyendo reposo, aspirina u otros antiinflamatorios no esteroides, o agentes tales como el oro. Debería continuarse el tratamiento con reposo, fisioterapia y salicilatos, mientras se administre **Imuran®**, pero podría ser necesario disminuir la dosis de corticosteroides. El uso combinado de **Imuran®** con oro, antimaláricos o penicilamina no ha sido estudiado como para beneficios aditivos o eventos adversos. No puede recomendarse el uso de **Imuran®** junto con estos agentes.

Esclerosis Múltiple:
Imuran® está indicado en esclerosis múltiple recurrente, cuando está indicada una terapia inmunomoduladora y no es posible realizar un tratamiento con beta-interferones, o si se ha logrado estabilizar la enfermedad previamente con un tratamiento con Azatioprina.

Miastenia gravis:
Imuran® está indicado para el tratamiento de la miastenia gravis generalizada. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad, **Imuran®** debería ser administrado en combinación con glucocorticoides al iniciarse el tratamiento debido al lento inicio del efecto terapéutico y luego reducir gradualmente la dosis del glucocorticoide después de meses de tratamiento.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Mecanismo de acción
La Azatioprina inhibe la respuesta inmune. Aunque los mecanismos precisos de acción aún deben ser elucidados, algunos sugeridos son:
1. La 6-MP liberada que actúa como antimetabolito purínico.
2. El posible bloqueo de grupos -SH mediante alquilación.
3. La inhibición de vías en la biosíntesis del ácido nucleico, de este modo evitando la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune (linfocitos B y T).
4. Daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) mediante la incorporación de tioanálogos purínicos.
Dados estos mecanismos, el efecto terapéutico de **Imuran®** puede ser evidente después de varias semanas o meses de tratamiento.

Farmacodinamia
La Azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP). Es rápidamente dividido *in vivo* en 6-MP y en 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol. El 6-MP rápidamente atraviesa las membranas celulares y se convierte intracelularmente en varios tioanálogos purínicos, que incluyen el principal nucleótido activo, el ácido tioinósinico. La velocidad de conversión varía de acuerdo con la persona. Los nucleótidos no atraviesan las membranas celulares y por lo tanto no circulan en líquidos corporales. La actividad de 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol no se ha definido claramente. Sin embargo, en diferentes sistemas parece modificar la actividad de la Azatioprina en comparación con la 6-MP. Además la 6-MP es degradada al metabolito inactivo, ácido tioúrico, por la xantino oxidasa, una enzima que es inhibida por allopurinol, oxipurinol y tiopurinol (Ver **POSOLOGIA** e **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

En un estudio controlado realizado en pacientes con miastenia gravis, **Imuran®** (2,5 mg/kg de peso corporal/día) en combinación con prednisolona resultó significativamente mejor, en comparación con prednisolona y placebo, en términos de fracaso terapéutico. Además al cabo de 15 meses pudo observarse un efecto ahorrador de glucocorticoides. Al cabo de 36 meses, 63% de los pacientes en el grupo de Azatioprina no requería más glucocorticoides en comparación con solo 20% de los pacientes en el grupo con placebo.

BIOTOSCANA FARMA S.A
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA FEDERAL
M.N. 15.259

BIOTOSCANA
ARGENTINA
FOLIO
168

Farmacocinética
Absorción: **Imuran®** parece ser bien absorbido por el aparato gastrointestinal superior. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 1 a 2 horas después de la toma. Las determinaciones de las concentraciones en el plasma de Azatioprina o 6-MP no tienen valor pronóstico con respecto a la efectividad o toxicidad de estos compuestos.
Distribución: La Azatioprina se distribuye rápidamente en el organismo. La vida media plasmática es de 3 a 5 horas. Solamente 30% de la sustancia está unida a proteínas plasmáticas. Los estudios realizados en ratones con ^{35}S-Azatioprina demostraron que no existe ninguna concentración alta inusual en ningún tejido en particular, pero se encontró muy poca cantidad de ^{35}S en el cerebro. La Azatioprina y sus metabolitos pasan al líquido cefalorraquídeo.
Metabolismo: La Azatioprina es metabolizada en su mayor parte a ácido 6-tioinosínico y a metilmercaptopurina ribonucleótido, que son en parte responsables del efecto de esta sustancia.
En caso de función hepática disminuida se modifica el metabolismo de la Azatioprina: la transformación en los metabolitos activos está limitada pero, principalmente, está reducida la degradación a metabolitos eliminables. (Ver **POSOLOGIA** y **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).
Excreción: Hasta un 50% de la dosis es excretada en la orina dentro de las 24 horas de administrada, aproximadamente 10% de ello en forma inalterada. Solo 12,6% de la dosis aparece en las heces dentro de las 48 horas. No hay indicio de circuito enterohepático. En pacientes con función renal limitada puede ser necesario reducir la dosis, dado que está reducida la eliminación de los metabolitos activos. (Ver **POSOLOGIA** y **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).
La 6-mercaptopurina (metabolito de Azatioprina) es excretada en la leche materna en concentraciones de 3,4 ng/ml a 18 ng/ml.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
Método de administración:
Los comprimidos recubiertos son para uso oral y deberían tragarse enteros con abundante cantidad de líquido (al menos 200 ml). La toma debería efectuarse junto con una comida.

Posología y duración de la administración:
Debería consultarse la literatura médica especializada como guía de experiencia clínica para algunos casos en particular.

Después del trasplante de órganos:
La dosis de **Imuran®** requerida para la prevención del rechazo y minimizar la toxicidad varía en cada paciente en particular, por lo cual se requiere un cuidadoso manejo terapéutico.
Dependiendo del régimen inmunosupresor, la dosis inicial por lo general es de hasta 5 mg/kg peso corporal/día, vía oral.
La dosis de mantenimiento es entre 1 mg/kg a 4 mg/kg de peso corporal/día y debe ajustarse según las necesidades clínicas y la tolerancia hematológica.
El tratamiento con Azatioprina, también en una dosis baja, debe continuarse indefinidamente, dado que caso contrario puede producirse un rechazo del trasplante.

Trasplante renal
La dosis usual inicial es de 3 a 5 mg/kg diarios, comenzando al tiempo del trasplante. **Imuran®** generalmente es administrado como una dosis única diaria el día del trasplante, y en algunos casos 1 a 3 días antes del trasplante. A veces es posible una reducción de dosis hasta un mantenimiento de 1 a 3 mg/kg diarios. No debería incrementarse la dosis de **Imuran®** hasta niveles tóxicos debido a un rechazo. A veces puede ser necesario discontinuar el tratamiento debido a toxicidad hematológica severa, u otras, aún cuando el retiro de la medicación pudiese ocasionar un rechazo.

Artritis reumatoidea:
Imuran® se administra generalmente en forma diaria. La dosis inicial debería ser de aproximadamente 1,0 mg/kg (50 a 100 mg), administrados como una dosis única, o dos veces por día. La dosis puede ser incrementada, comenzando a las 6 a 8 semanas y luego en forma escalonada a intervalos de 4 semanas, en caso de que no existiese una adecuada respuesta

BIOTOSCANA FARMA S.A
MONICA MARIA BUSTI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA APODERA
M.N. 15.259

terapéutica inicial y que no hubiese toxicidad. Los incrementos de dosis deberían ser de 0,5 mg/kg diarios, hasta una dosis máxima de 2,5 mg/kg diarios. La respuesta terapéutica suele observarse algunas semanas después del tratamiento, generalmente entre 6 y 8 semanas; un ensayo adecuado debería ser no inferior a 12 semanas. Aquellos pacientes que no hubiesen mejorado a las 12 semanas deberían ser considerados refractarios.
Imuran® puede continuarse en forma crónica en pacientes con respuesta clínica, pero bajo un cuidadoso monitoreo, y debería intentarse una reducción de la posología para minimizar el riesgo de toxicidad.
La terapia de mantenimiento debería hacerse al menor nivel de dosis efectiva, y la dosis dada puede ser lentamente disminuida en cambios de 0,5 mg/kg o aproximadamente 25 mg diarios cada 4 semanas, mientras otra terapéutica se mantiene constante. La duración óptima del mantenimiento con **Imuran®** no ha sido determinada. A pesar de que **Imuran®** puede interrumpirse abruptamente, pueden existir efectos retardados.

Esclerosis múltiple:
La dosis habitual para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente se ubica entre 2 mg/kg y 3 mg/kg de peso corporal/ día.
Puede ser necesario prolongar el tratamiento durante más de 1 año hasta que se manifieste el efecto, y pueden requerirse al menos 2 años hasta lograr un efectivo control de la enfermedad.

Miastenia gravis:
La dosis recomendada para el tratamiento de la miastenia gravis es de 2 mg/kg a 3 mg/kg peso corporal/día.
Habitualmente se observa un éxito del tratamiento como mínimo después de 2 a 6 meses de iniciado mismo.
Dependiendo de la gravedad de la enfermedad **Imuran®** debería ser administrado en combinación con glucocorticoides al iniciarse el tratamiento, debido al lento inicio del efecto terapéutico. La dosis del glucocorticoide puede reducirse gradualmente después de meses de tratamiento.
El tratamiento con **Imuran®** debería continuarse durante al menos 2 a 3 años.

Otras áreas de aplicación:
Para el tratamiento de la hepatitis autoinmune crónica-activa la dosis inicial usualmente se ubica entre 1 mg/kg y 1,5 mg/kg de peso corporal/día, la dosis de mantenimiento es de hasta 2 mg/kg peso corporal/día.
En las demás áreas de aplicación la dosis inicial por lo general es de 1 mg/kg a 3 mg/kg de peso corporal/día y la dosis de mantenimiento varía entre menos de 1 mg/kg y 3 mg/kg de peso corporal/día.
La posología debería adaptarse al efecto terapéutico, el que en ciertas circunstancias recién se manifiesta al cabo de semanas o meses, y a la tolerancia hematológica. Si se observara una respuesta positiva al tratamiento, se debería administrar la mínima dosis efectiva necesaria para mantener el efecto terapéutico.
Si al cabo de 3 a 6 meses de tratamiento no se produce mejoría alguna, se debería considerar discontinuar el mismo.

Ancianos: (Ver Insuficiencia renal y hepática).
No existe información específica con respecto a la tolerancia de **Imuran®** en los pacientes de edad avanzada. Se recomienda administrar la dosis que se encuentra en el rango inferior utilizada para adultos y niños. Debe prestarse especial atención al monitoreo hematológico y las dosis de mantenimiento deben ser reducidas al mínimo requerido para la respuesta clínica. (para controles hematológicos, Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**)

Niños:
No se dispone de suficiente información sobre la eficacia y la inocuidad de **Imuran®** en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil.
No hay experiencia sobre el uso de **Imuran®** para el tratamiento de la esclerosis múltiple juvenil. Por lo tanto no se recomienda el uso de **Imuran®** en niños que padecen esta enfermedad. Para los demás usos rigen las mismas recomendaciones de dosis que para adultos.

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODER.
M.N. 15.259

BIOTOSCANA ARGENTINA

FOLIO 170

Insuficiencia renal y hepática:
Los pacientes con oliguria relativa, especialmente aquellos con necrosis tubular en el postoperatorio inmediato del trasplante de riñón cadavérico, pueden presentar un clearance disminuido o retardado de **Imuran®** o sus metabolitos, y ser particularmente sensibles a esta droga, requiriendo menores dosis.
La dosis debe ser reducida al nivel mínimo necesario para obtener la respuesta clínica. (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

Uso en combinación con allopurinol, oxipurinol o tiopurinol:
En los casos de administración concomitante con allopurinol, oxipurinol o tiopurinol se debería reducir la dosis de Azatioprina a una cuarta parte de la dosis normal (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS** y **FARMACODINAMIA**).

CONTRAINDICACIONES:
- Hipersensibilidad al principio activo Azatioprina, a mercaptopurina (un metabolito de Azatioprina) o a uno de los demás componentes.
- Vacunación con vacunas vivas (en especial BCG, viruela y fiebre amarilla). (Ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**)
- Lactancia (Ver **EMBARAZO Y LACTANCIA**).

No debe ser utilizado en el embarazo o en mujeres con riesgo potencial de embarazo sin una adecuada precaución contraceptiva (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:
Manipulación:
La inmunosupresión crónica con este antimetabolito de las purinas incrementa el riesgo de neoplasias en humanos. Los profesionales que utilicen este medicamento deberían estar familiarizados con este riesgo, así como con el potencial mutagénico tanto en hombres como en mujeres y la posible toxicidad hematológica.
El manejo de **Imuran®** deberá ser orientado de acuerdo con las recomendaciones para drogas citotóxicas.
Si los comprimidos recubiertos están intactos, no hay riesgos en su manipulación. Los mismos no deben ser divididos.
Su destrucción deberá realizarse de acuerdo con las disposiciones para drogas citotóxicas.

Generales:
Se ha reportado una reacción de hipersensibilidad gastrointestinal caracterizada por náuseas y vómitos severos. Dichos síntomas pueden acompañarse de diarrea, rash, fiebre, debilidad, mialgias, elevación de las enzimas hepáticas y, ocasionalmente, hipotensión. Los síntomas de toxicidad gastrointestinal más frecuentes se desarrollan en las primeras semanas de tratamiento con **Imuran®** y son reversibles tras la interrupción de la droga. La reacción puede recurrir en horas tras haber restablecido una dosis única de **Imuran®**.

Aproximadamente 10% de los pacientes presentan una menor actividad de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) debido a un polimorfismo genético. En especial en portadores de características homocigotas se ve limitada la degradación de la Azatioprina, de modo que existe un mayor riesgo de efectos mielotóxicos. Este problema podría verse exacerbado por la coadministración de otras drogas que inhiben la TPMT, tales como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. Se han reportado casos en los cuales existe una posible asociación entre la disminución de la actividad de la TPMT y leucemias secundarias y mielodisplasias en individuos que recibían 6-mercaptopurina (el metabolito activo de la Azatioprina) en combinación con otros citotóxicos (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).
Algunos laboratorios ofrecen una evaluación de la actividad enzimática de la TPMT, aunque estos test no han demostrado que identifiquen todos los pacientes con riesgo de toxicidad severa, se recomienda el análisis de la deficiencia de TPMT, en especial previo al tratamiento con dosis elevadas de Azatioprina, como también en los casos de un rápido empeoramiento de los parámetros hematológicos.

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODERADA
M.N. 15.259

El uso concomitante de Azatioprina y de medicamentos con propiedades mielosupresoras como la penicilamina y los citostáticos puede aumentar el efecto mielotóxico y por lo tanto debe evitarse (Ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**)
Cuando se administra en forma concomitante allopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol con Azatioprina, la dosis de Azatioprina debe ser reducida a un cuarto de la dosis normal (Ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**)
Se debe proceder con especial precaución cuando la Azatioprina se administra junto con tubocurarina y succinilcolina. (Ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**)
Una evidencia limitada sugiere que la Azatioprina no es beneficiosa en pacientes con déficit congénito de la hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa (Síndrome de Lesch-Nyhan). Por lo tanto, no se considera prudente el uso de Azatioprina en pacientes con esta enfermedad metabólica.

Monitoreo:
Existen riesgos potenciales con respecto al uso de **Imuran®**.
El inicio de una terapia con **Imuran®** en pacientes con infecciones graves preexistentes, trastornos graves de la función hepática y de la médula ósea, así como si existe una pancreatitis, solamente debería iniciarse tras una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio y de las medidas de precaución descritas a continuación.
Sólo se debería prescribir Azatioprina, cuando el paciente puede ser supervisado de manera satisfactoria durante toda la terapia respecto de efectos no deseados.
Durante las 8 primeras semanas del tratamiento, se debe realizar semanalmente un hemograma, incluyendo un recuento de plaquetas, o con más frecuencia en casos de: administración de altas dosis, pacientes de edad avanzada, alteración de la función renal (de manifestarse toxicidad hematológica se debe reducir la dosis –Ver **POSOLOGIA** y **FARMACOCINETICA**-), trastornos de la función hepática (en este caso además deben realizarse controles regulares de la función hepática y de comprobarse toxicidad hepática o hematológica se debe reducir la dosis –Ver **POSOLOGIA** y **FARMACOCINETICA**-). La frecuencia del recuento sanguíneo puede ser reducida posteriormente durante el tratamiento, pero se recomienda repetir el hemograma mensualmente o por lo menos durante períodos que no superen los 3 meses.
Es necesario informar a los pacientes que reciben **Imuran®** que comuniquen inmediatamente cualquier señal de infección, hematoma o sangrado o ante cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

Insuficiencia renal y/o hepática:
En los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda que las dosis utilizadas sean las menores dentro del rango normal y que las respuestas hematológicas estén cuidadosamente monitoreadas.
Se debe proceder con especial precaución al administrar Azatioprina a pacientes con trastornos de la función hepática, dado que ha reportado daño hepático con riesgo de vida (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Esto es especialmente importante en pacientes con trastomos graves de la función hepática y en esos casos solamente se debería administrar **Imuran®** tras una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio. Los pacientes con disfunción hepática, se deberá realizar un hemograma completo y pruebas de función hepática de forma regular.
En algunos pacientes el metabolismo de **Imuran®** puede ser insuficiente, por lo tanto, la dosis deberá ser reducida al límite inferior del rango normal.
Las dosis deberán ser reducidas si se produce toxicidad hepática o hematológica.

Infección por Virus Varicela Zoster: (Ver **REACCIONES ADVERSAS**)
La infección por el virus varicela zoster (VVZ; varicela y herpes zoster) puede agravarse durante la administración de inmunosupresores. Antes del comienzo del tratamiento con inmunosupresores, el médico tratante debe verificar si el paciente tiene antecedentes de infecciones por VVZ. La 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 proceder con especial cuidado para evitar que este paciente desarrolle varicela o herpes zoster. Además puede considerarse una inmunización pasiva con inmunoglobulina varicela-zoster (IGVZ).
Si el paciente tiene una infección por VVZ, se deberán tomar medidas adecuadas, que incluirán terapia antiviral, la interrupción del tratamiento con **Imuran®** y tratamiento de soporte.

BIOTOSCANA FARMA S.A
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODERAD.
M.N. 15.259

FOLIO 172

Información para el paciente:
A los pacientes que inicien tratamiento con **Imuran®** se les debería informar acerca de la necesidad periódica de realizar controles hematológicos mientras se encuentren en tratamiento, y deberían ser instruidos de reportar cualquier tipo de sangrado inusual.
Debe suministrarse al paciente información detallada acerca de la dosificación, en especial en presencia de disfunción renal o tratamiento concomitante con allopurinol. Debe advertirse a los pacientes acerca del riesgo potencial del uso de **Imuran®** durante el embarazo y el período de lactancia.
Debe explicarse al paciente el riesgo aumentado de neoplasias en pacientes bajo tratamiento con **Imuran®**.

Advertencias:
Los pacientes tratados con **Imuran®** pueden presentar leucopenia y trombocitopenia. También puede ocurrir anemia macrocítica y mielosupresión severas. La toxicidad hematológica y medular está relacionada con la dosis, y puede ser más severa en pacientes trasplantados renales que estén cursando un rechazo. Se sugiere que los pacientes bajo tratamiento con **Imuran®** realicen controles hematológicos semanales, incluyendo recuento de plaquetas, durante el primer mes de terapia, dos veces en el mes durante el segundo y tercer mes de tratamiento, y luego una vez por mes o más frecuentemente, en caso de requerir ajuste posológico o modificaciones terapéuticas. También puede ocurrir toxicidad hematológica tardía. Ante la aparición de una leucopenia brusca o evidencia de mielosupresión debe realizarse un rápido ajuste posológico o suspender el tratamiento. La leucopenia no se correlaciona con un efecto terapéutico; por lo tanto, la dosis no debería ser incrementada intencionalmente para disminuir el nivel de glóbulos blancos.
Las infecciones severas son una posibilidad constante en pacientes que reciben inmunosupresión crónica, especialmente en trasplantados. Las infecciones micóticas, virales, bacterianas o parasitarias pueden ser fatales, por lo que deberían tratarse en forma enérgica o agresiva, debiendo considerar la posibilidad de disminuir la dosis de **Imuran®**, o el uso de otras drogas, en tales situaciones.
Imuran® es mutagénico en animales y humanos, carcinogénico en animales, y puede incrementar el riesgo de neoplasias en los pacientes.
Los pacientes trasplantados renales presentan un riesgo incrementado de neoplasias, principalmente cáncer de piel, y tumores linfomatosos o de células reticulares. El riesgo de linfomas post-trasplante puede incrementarse en pacientes que reciben inmunosupresión agresiva. El grado de inmunosupresión no sólo está determinado por la terapia, sino por otros factores inherentes del paciente. La cantidad de drogas inmunosupresoras utilizadas no necesariamente incrementa el riesgo de linfomas post-trasplante. Sin embargo, los pacientes trasplantados que reciben inmunosupresión múltiple pueden estar en riesgo de sobre-inmunosupresión; por lo tanto, el tratamiento inmunosupresor debería mantenerse al menor nivel terapéutico efectivo. Existe información disponible acerca del riesgo de neoplasias espontáneas en artritis reumatoidea y de neoplasias en otras enfermedades autoinmunes tratadas con inmunosupresores. No ha sido posible determinar el riesgo de neoplasias debido a **Imuran®**. Los datos sugieren que el riesgo en pacientes con artritis reumatoidea es menos que el de los pacientes trasplantados. Sin embargo, se han reportado casos de leucemia mieloide aguda y tumores sólidos en pacientes con artritis reumatoidea que recibieron Azatioprina.
Se ha reportado que **Imuran®** puede ocasionar depresión transitoria de la espermatogénesis y disminución en la viabilidad y recuento del esperma en ratones a dosis 10 veces superior a la dosis terapéutica en humanos; una disminución en el porcentaje de fertilidad también ocurrió cuando los animales recibieron 5 mg/kg.

Advertencias relacionadas con los excipientes:
Imuran® 50 mg comprimidos recubiertos contienen lactosa monohidrato. Los pacientes que padecen de intolerancia hereditaria a la galactosa, de deficiencia de lactasa o de malabsorción de glucosa-galactosa no deberían usar **Imuran®**

Interacciones medicamentosas:

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO APODERADA
M.N. 15.259

Inhibidores de la xantino oxidasa (medicamentos antigotosos):
El allopurinol, oxipurinol y tiopurinol inhiben la degradación de la Azatioprina. Cuando se administra en forma concomitante el allopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol con Azatioprina, la dosis de Azatioprina debe ser reducida a un cuarto de la dosis original (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS** y **FARMACODINAMIA**).

Uso con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina:
El uso de IECA para controlar la hipertensión en pacientes que reciben concomitantemente **Imuran®** puede ocasionar anemia y leucopenia severas.
Ha sido reportado 1 caso, sugiriendo anormalidades hematológicas producidas por el uso concomitante de **Imuran®** y captopril.

Anticoagulantes:
Imuran® puede inhibir el efecto anticoagulante de la warfarina.

Agentes bloqueantes neuromusculares:
La Azatioprina puede reducir el bloqueo neuromuscular producido por agentes miorrelajantes no-despolarizantes tales como la tubocurarina y potenciar el bloqueo neuromuscular producido por agentes miorrelajantes despolarizantes tales como la succinilcolina. Existe una considerable variación en la potencia de esa interacción, por lo tanto, se debe actuar con especial precaución al administrar en forma concomitante Azatioprina y medicamentos bloqueantes neuromusculares (Ver también **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

Agentes citostáticos/mielosupresores:
Cuando sea posible, debe ser evitado el uso concomitante con drogas citotóxicas o con efecto mielosupresor tales como penicilamina ya que puede aumentar el efecto mielotóxico. (Ver también **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**)
Fue sugerido que la cimetidina e indometacina pueden tener efectos mielosupresores, los cuales pueden ser aumentados por la administración concomitante de **Imuran®**.
Existen evidencias *in vitro* de que los derivados de aminosalicilatos (olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT). Debido a ello existe un mayor riesgo de efectos mielosupresores, entonces se debe tener precaución con la administración concomitante de estos medicamentos con Azatioprina (Ver también **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**)
Al administrar en forma concomitante la Azatioprina con trimetoprima/sulfametoxazol, también existe un mayor riesgo de efectos mielosupresores.

Uso con otros agentes que afectan la mielopoyesis:
Las drogas que afectan la producción de leucocitos, incluyendo cotrimoxazol, pueden ocasionar una exagerada leucopenia, en especial en trasplantados renales.
Hay informes clínicos conflictivos de interacciones entre **Imuran®** y cotrimoxazol, resultando anormalidades hematológicas serias.

Vacunas:
Los pacientes inmunosuprimidos no deben ser vacunados con vacunas vivas, dado que existe el riesgo de una infección ocasionada por la vacuna (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).
Es probable observar una reducción de la respuesta a vacunas inactivadas. Por lo tanto siempre se debería verificar el éxito de la vacuna con una determinación del título.
Un pequeño estudio clínico ha indicado que dosis terapéuticas estándar de **Imuran®** no afectan la respuesta inmunológica a la vacuna antineumocócica polivalente (evaluado en base a la concentración media de anticuerpos anti-capsulares específicos).

Otras interacciones:
Ha sido demostrado en el tejido hepático *in vitro*, que la furosemida perjudica el metabolismo de la Azatioprina. Se desconoce el significado clínico.

Mutagenicidad:

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODERADA
M.N. 15.259

FOLIO 174

Se han observado anormalidades cromosómicas en aquellas personas, tanto hombres como mujeres, tratadas con **Imuran®**. Es difícil establecer el papel de **Imuran®** en el desarrollo de estas anormalidades.
Anormalidades cromosómicas que pueden desaparecer con el tiempo han sido demostradas en linfocitos de descendientes de pacientes tratados con **Imuran®**.
Exceptuando casos extremamente raros, no han sido observadas evidencias físicas manifiestas de anormalidades en descendientes de pacientes tratados con esta droga.
La Azatioprina y la luz ultravioleta (UV) de onda larga, han demostrado tener un efecto sinérgico clastogénico en pacientes tratados con Azatioprina por diversas enfermedades.

Teratogenicidad / Medidas anticonceptivas:
Dado que existen resultados contradictorios respecto del potencial teratogénico de la Azatioprina en los seres humanos, tanto los pacientes hombres como las mujeres en edad fértil deberían tomar medidas contraceptivas mientras usen Azatioprina. Los hombres no deberían procrear durante y hasta 6 meses después de finalizado el tratamiento. Esto también rige para pacientes con menor fertilidad debido a uremia crónica, dado que por lo general la fertilidad se normaliza después del trasplante.
Los estudios realizados en ratas, ratones y conejos, a los cuales se les había administrado dosis de 5-15 mg/kg/día durante el período de organogénesis, han demostrado diversos grados de anormalidad fetal. La teratogenicidad fue evidente en los conejos a razón de 10 mg/kg/día.
La evidencia de teratogenicidad en el hombre es incierta.
Como con toda quimioterapia citotóxica, se deberán tomar medidas contraceptivas adecuadas en pacientes que reciben **Imuran®**.
Fertilidad:
Pacientes renales trasplantados, tanto hombres como mujeres, que recibieron **Imuran®**, presentaron aumento de fertilidad.
Se informó de casos, en los que los dispositivos anticonceptivos intrauterinos (espirales, DIU) pueden fallar durante la terapia con Azatioprina. Por lo tanto, se recomienda tomar medidas anticonceptivas adicionales (Ver **EMBARAZO Y LACTANCIA**).

Carcinogenicidad:
No existen pruebas, a dosis terapéuticas, que establezcan que **Imuran®** sea *per se* oncogénico en el hombre, pero esta cuestión aún no está resuelta.
Los pacientes que están recibiendo un tratamiento inmunosupresor, tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas no-Hodgkin u otro tipo de tumores, principalmente cáncer de piel (melanoma y otros), sarcomas (de Kaposi y otros) y carcinomas cervicales in situ. El riesgo parece correlacionarse con la intensidad y duración de la inmunosupresión más que con la utilización de un agente específico. Se ha reportado una correlación entre la reducción o la discontinuación de la terapia inmunosupresora y la regresión parcial o completa de linfomas no-Hodgkin y de sarcomas de Kaposi.
El riesgo de desarrollar linfoma post-trasplante es mayor en pacientes que reciben un tratamiento agresivo con drogas inmunosupresoras, por lo cual deberá mantenerse este tipo de tratamiento en los más bajos niveles de efectividad.
El aumento de riesgo de desarrollo de linfoma en pacientes inmunosuprimidos con artritis reumatoidea comparado con la población general, parece estar relacionado por lo menos en parte, con la propia enfermedad.
Como es habitual en pacientes con riesgo de desarrollar cáncer de piel, se recomienda una exposición limitada a la luz solar y UV. Los pacientes deberían usar además ropa protectora y productos con altos factores de protección UV. Ha sido comunicado aumento de la incidencia de cáncer de piel en receptores de trasplante renal comparado con la población general, que en parte puede estar asociado con la terapia inmunosupresora.
Los pacientes tratados con múltiples agentes inmunosupresores pueden presentar mayor riesgo de una "sobre-inmunosupresión", por lo tanto, el tratamiento debe mantenerse con la mínima dosis eficaz.

Embarazo y lactancia:
En los ensayos realizados con animales se observaron malformaciones a causa de la Azatioprina, pero la evidencia sobre el potencial teratogénico de la Azatioprina en el hombre es controvertida. **Imuran®** es teratogénico en conejos y ratones a dosis equivalentes a las de uso

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODERADA
M.N. 15.256

FOLIO 175

en humanos (5mg/kg diarios). Las anormalidades incluyen malformaciones esqueléticas y viscerales.
Imuran® puede ocasionar serio daño fetal cuando se administra a la mujer embarazada, por lo que no debería ser administrado sin haberse evaluado cuidadosamente el riesgo-beneficio de su utilización.
El uso de **Imuran®** en embarazadas, debería evitarse siempre que fuera posible. Este medicamento no debería ser utilizado para tratar la artritis reumatoidea en pacientes embarazadas.
Tanto los pacientes hombres como también las mujeres en edad fértil deberían tomar medidas contraceptivas mientras usen **Imuran®**.
La Azatioprina y sus metabolitos se encontraron en baja concentración, en sangre fetal y en líquido amniótico tras la administración de Azatioprina a la madre. Se han observado alteraciones en el hemograma (leucopenia y/o trombocitopenia) en algunos neonatos de madres que recibieron Azatioprina durante el embarazo. Se recomienda una vigilancia hematológica especial durante el embarazo.
Luego de la exposición intrauterina de neonatos a Azatioprina en combinación con prednisona, se observó una disminución temporal de la respuesta inmune. Existen informes de nacimientos de niños prematuros y de bajo peso tras la administración de Azatioprina a las madres, en especial en combinación con glucocorticoides. Además se dispone de informes sobre abortos espontáneos, tanto en los casos de administración a las madres así como a los padres.
Se han encontrado cambios cromosómicos en los linfocitos de niños cuyos padres recibieron tratamiento con Azatioprina, que desaparecieron con el paso del tiempo. Con excepción de algunos casos muy aislados no se observaron signos físicos visibles de anormalidades en los hijos de pacientes tratados con Azatioprina.
Han ocurrido limitadas anormalidades inmunológicas y otras, en niños nacidos de madres trasplantadas renales que fueron tratadas con **Imuran®**.
En un caso puntual, se observó la existencia de linfopenia, disminución de los niveles de IgG e IgM, infección por citomegalovirus, y una disminución de la sombra tímica, en niños cuya madre había sido tratada con 150 mg de **Imuran®** y 30 mg de prednisona diarios a lo largo de su embarazo. A las 10 semanas, la mayoría de los trastornos se había normalizado. También se ha descripto pancitopenia y deficiencia inmunológica en un niño de pretérmino cuya madre recibió 125 mg de **Imuran®** y 12,5 mg de prednisona diarios. Han existido reportes de hallazgos físicos anormales, tales como polidactilia preaxial en un niño cuya madre recibió 200 mg diarios de **Imuran®** y 20 mg de prednisona día por medio durante el embarazo; otros autores han descripto un niño con un gran mielomeningocele en la región lumbar superior, luxación bilateral de cadera y pie varo equino bilateral, en un niño cuyo padre estaba en tratamiento crónico con Azatioprina.
Debe evaluarse cuidadosamente el riesgo versus el beneficio del uso de **Imuran®** en pacientes en edad fértil. No existen estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.
Si esta droga es utilizada durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento, debe informarse a la misma acerca del riesgo potencial para el feto.
Las mujeres en edad fértil deberían ser advertidas de no quedar embarazadas mientras se encuentren bajo tratamiento.
Lactancia:
No se recomienda el uso de **Imuran®** en mujeres que estén amamantando. La Azatioprina o sus metabolitos atraviesan la placenta y están presentes en la leche materna, en niveles bajos. Por lo tanto está contraindicado el tratamiento con Azatioprina durante la lactancia. (ver **CONTRAINDICACIONES**). Debido al potencial tumorigénico de la Azatioprina, debería tomarse la decisión de suspender la lactancia o discontinuar el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre. En caso que sea imprescindible el tratamiento con Azatioprina, se debe interrumpir la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Para evaluar la capacidad del paciente para conducir un vehículo u operar máquinas se debería considerar el estado clínico del paciente y el perfil de efectos secundarios de Azatioprina.
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

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 15.259

FOLIO 176

REACCIONES ADVERSAS:

Para **Imuran®** no existe documentación clínica actual que pueda ser usada para determinar la frecuencia de efectos indeseables. Los efectos indeseables pueden variar en su incidencia dependiendo de la indicación, la dosificación así como de la combinación con otros medicamentos. A continuación se listan los efectos secundarios clasificados según la clase de sistema / órgano y la frecuencia. La siguiente convención ha sido utilizada para la clasificación de frecuencia: Muy comunes ≥1/10, comunes ≥1/100 y <1/10, poco comunes ≥1/1.000 y <1/100, raros ≥1/10.000 y <1/1.000 y muy raros <1/10.000 incluyendo casos aislados.

Infecciones e infestaciones:
Muy comunes: Infecciones virales, fúngicas y bacterianas en pacientes trasplantados que reciben Azatioprina en combinación con otros inmunosupresores.
Poco comunes: Infecciones virales, fúngicas y bacterianas en otra población de pacientes.
Se ha observado en pacientes que reciben **Imuran®** como monoterapia o en combinación con otros inmunosupresores, particularmente corticosteroides, un incremento en la susceptibilidad a infecciones virales, fúngicas y bacterianas, incluyendo infecciones severas o atípicas por varicela, herpes zoster y otros agentes infecciosos (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos):
Raros: Neoplasias incluyendo linfoma no-Hodgkin, carcinomas de piel (melanoma y no-melanoma), sarcomas (Kaposi y no-Kaposi), carcinomas cervicales *in situ*, leucemia mieloide aguda y mielodisplasia (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).
El riesgo de desarrollar linfoma no-Hodgkin y otras neoplasias, cánceres de piel (melanoma y no-melanoma), sarcomas (Kaposi y no-Kaposi) y cáncer cervical uterino *in situ*, está incrementado en pacientes que reciben drogas inmunosupresoras, particularmente en trasplantados que reciben tratamiento agresivo y cuya terapia debe ser mantenida a la mínima dosis efectiva. El incremento en el riesgo de desarrollar linfoma no-Hodgkin en pacientes inmunosuprimidos con artritis reumatoidea comparado con la población general, parece estar relacionado al menos en parte con la enfermedad misma.
Han habido reportes de leucemia mieloide aguda y mielodisplasia (algunos en asociación con anormalidades cromosómicas).

Trastornos de la sangre y sistema linfático:
Muy comunes: Depresión de la médula ósea, leucopenia.
Comunes: Trombocitopenia.
Poco comunes: Anemia.
Raros: Agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica, hipoplasia eritroide.
Muy raros: anemia hemolítica.
El efecto secundario más frecuente de la Azatioprina es una depresión de la función de la médula ósea dosis-dependiente, generalmente reversible, más frecuentemente expresada como leucopenia, pero también algunas veces como anemia y trombocitopenia, y raramente como agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica. Esto ocurre particularmente, en pacientes con predisposición a la mielotoxicidad, por ejemplo aquellos con deficiencia de tiopurinametiltransferasa (TMPT), o insuficiencia renal o hepática, y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con alopurinol a los que no se les redujo la dosis de **Imuran®**.
Han ocurrido incrementos reversibles dosis-dependientes en asociación con la terapia con **Imuran®** en el volumen medio corpuscular y el contenido de hemoglobina en los glóbulos rojos. También, se han observado cambios megaloblásticos en la médula ósea, pero son raras la anemia megaloblástica severa y la hipoplasia eritroide severa.

Trastornos del sistema inmune:
Poco comunes: Reacciones de hipersensibilidad.
Muy raros: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.
Se han descripto ocasionalmente varios síndromes clínicos diferentes, que parecen ser manifestaciones idiosincráticas de hipersensibilidad, luego de la administración de **Imuran®**.

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODERADA
M.N. 15.259

Las características clínicas incluyen malestar general, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos, rigor, exantema, rash, vasculitis, mialgia, artralgia, hipotensión, disfunción renal, disfunción hepática y colestasis (Ver **REACCIONES ADVERSAS** - Trastornos Hepatobiliares). En muchos casos, la re-exposición ha confirmado una asociación con **Imuran®**
En casos muy aislados se informó de reacciones de hipersensibilidad que conllevaron a la muerte. Pueden haber contribuido otras enfermedades subyacentes
La suspensión inmediata de **Imuran®** y la institución de soporte circulatorio en el caso de ser apropiada ha conducido a la mejoría en la mayoría de los casos. Luego de una reacción de hipersensibilidad al **Imuran®**, la necesidad de continuar con la administración de **Imuran®** debe ser cuidadosamente considerada en forma individual.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:
Muy raros: Neumonitis reversible.

Trastornos gastrointestinales:
Comunes: Náuseas, ocasionalmente con vómitos.
Poco comunes: Pancreatitis.
Muy raros: Colitis, diverticulitis y perforación intestinal reportada en población trasplantada, diarrea severa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
Una minoría de pacientes experimentó náuseas cuando se administró por primera vez **Imuran®** oral. Esto parece ser aliviado administrando los comprimidos con una comida.
Serias complicaciones, incluyendo colitis, diverticulitis y perforación intestinal, han sido descriptas en trasplantados que reciben terapia inmunosupresora. Sin embargo, no está claramente establecida la etiología y las altas dosis de corticosteroides podrían estar involucradas. Se ha reportado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con **Imuran®** diarrea severa, recurrente con la re-exposición. La posibilidad que la exacerbación de los síntomas pueda ser dosis-dependiente, debe ser tenida en cuenta cuando se trate a estos pacientes.
Se ha reportado pancreatitis con el tratamiento con **Imuran®** particularmente en pacientes trasplantados renales y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Existen dificultades en relacionar la pancreatitis con la administración de una droga particular, aunque en ocasiones la re-exposición ha confirmado la asociación con **Imuran®**.

Trastornos Hepatobiliares:
Poco comunes: Colestasis y deterioro de las pruebas de función hepática.
Raros: Daño hepático que amenaza la vida.
Han sido ocasionalmente reportados colestasis y deterioro de la función hepática en asociación con la terapia con **Imuran®** y son usualmente reversibles con la interrupción del tratamiento. Esto puede estar asociado con síntomas de una reacción de hipersensibilidad (Ver **REACCIONES ADVERSAS** – Trastornos del sistema inmune).
Raramente, se ha descripto daño hepático que amenaza la vida asociado con la administración crónica de **Imuran®** principalmente en pacientes trasplantados. Hallazgos histológicos incluyen dilatación sinusoidal, peliosis hepatis, enfermedad veno-oclusiva hepática e hiperplasia nodular regenerativa. En algunos casos el retiro de **Imuran®** ha resultado en una mejora temporaria o permanente en la histología y los síntomas hepáticos.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Raros: Alopecia.
En algunas ocasiones, se ha descripto pérdida del cabello en pacientes que reciben **Imuran®** y otros agentes inmunosupresores. En muchos casos, la condición se resolvió espontáneamente a pesar de continuar con la terapia. La relación entre la alopecia y el tratamiento con **Imuran®** es incierta.

Datos preclínicos sobre seguridad:
En estudios de toxicidad embrionaria, la Azatioprina produjo efectos teratogénicos o letales para el embrión en diferentes especies de animales. En conejos, dosis de 5 mg/kg a 15 mg/kg de peso corporal/día produjeron malformaciones del esqueleto. En ratas y ratones se produjo la muerte de los embriones después de administrar 1 mg/kg a 2 mg/kg de peso corporal/día.
En una serie de ensayos in vitro e in vivo, la Azatioprina resultó mutagénica.

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODERADA
M.N. 15.259

BIOTOSCANA
ARGENTINA

FOLIO 178

En estudios carcinogenicidad a largo plazo en ratones y ratas, en los cuales se administró Azatioprina hasta dos veces la dosis terapéutica correspondiente para humanos, se observó aumento de la incidencia de linfosarcomas (ratones) y de tumores del epitelio escamoso (ratas).

SOBREDOSIS:
El efecto más frecuente de una sobredosis con **Imuran®** es la mielosupresión con alteraciones del hemograma, que llegan a su punto máximo de 9 a 14 días después de la misma. Los principales síntomas de la mielosupresión son: infecciones de origen incierto, ulceraciones en la boca y la garganta, hematomas, fiebre de origen desconocido. También pueden presentarse sangrado espontáneo y decaimiento prolongado. Estos síntomas son más evidentes después de una sobredosis crónica, que de una sobredosis aguda.
Fue informado que un paciente que ingirió 7,5 g de **Imuran®** en una sola toma, los efectos tóxicos inmediatos que presentó fueron: náuseas, vómitos y diarrea, acompañado de leucopenia leve y alteraciones en la función hepática. La recuperación fue sin complicaciones.
No hay antídoto específico. Ha sido usado el lavado gástrico. El monitoreo, incluyendo el hematológico y el de la función hepática, es necesario para un rápido tratamiento de las reacciones adversas que puedan aparecer. La Azatioprina es dializable. Por esa razón se puede usar la diálisis para el tratamiento de sobredosis graves.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

PRESENTACIÓN:
Envase conteniendo 25 y 100 comprimidos de 50 mg.

CONSERVACIÓN:
Conservar a temperatura inferior a 25°C. Proteger de la luz. Mantener en un lugar seco.

Elaborado por Excella GmbH, Nürnberger strasse 12, 90537 Feucht, Alemania
Importado por Biotoscana Farma S.A.
Av. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento, Pcia. De Bs As.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 32.968.
Director Técnico: Mónica M. Bustos MN: 15259 - Farmacéutica

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODERADA
M.N. 15.259