



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

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

DISPOSICIÓN N° **6352**

BUENOS AIRES, **01 NOV 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016986-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto AZATIOPRINA RONTAG / AZATIOPRINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 50 mg; INYECTABLE LIOFILIZADO 100 mg, autorizado por el Certificado N° 44.741.

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.

Que a fojas 107 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



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

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

DISPOSICIÓN Nº **6352**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 19 a 69, desglosando de fojas 19 a 26 y 43 a 51, para la Especialidad Medicinal denominada AZATIOPRINA RONTAG / AZATIOPRINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 50 mg; INYECTABLE LIOFILIZADO 100 mg, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.741 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

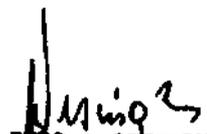
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-016986-12-3

DISPOSICIÓN Nº

6352

nc


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

**PROYECTO DE PROSPECTO****AZATIOPRINA RONTAG**
AZATIOPRINA
Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

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

COMPOSICION

Cada comprimido contiene: Azatioprina 50 mg. Excipientes: Almidón de maíz; Lactosa; Povidona; Glicolato de almidón sódico; Estearato de magnesio.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: L04AX01
Inmunosupresor.

INDICACIONES

AZATIOPRINA RONTAG comprimidos se utiliza como un antimetabolito inmunosupresor solo o, más comúnmente, en combinación con otros agentes (habitualmente corticosteroides) y procedimientos que influyen sobre la respuesta inmune. El efecto terapéutico puede ser evidente sólo después de semanas o meses y puede incluir un efecto de ahorro de esteroides, lo que reduce la toxicidad asociada con dosis altas y el uso prolongado de corticosteroides.

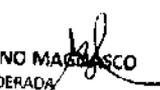
AZATIOPRINA RONTAG, en combinación con corticosteroides y/u otros agentes inmunosupresores y procedimientos, está indicado para mejorar la supervivencia de trasplantes de órganos, tales como trasplante renal, trasplante cardíaco, y trasplantes hepáticos; y para reducir los requerimientos de corticosteroides de receptores de trasplante renal.

La Azatioprina, ya sea sólo o más frecuentemente en combinación con corticosteroides y / u otros fármacos y procedimientos, ha sido usado con beneficio clínico (el cual puede incluir la disminución de la dosis o la discontinuación de los corticosteroides) en una proporción de pacientes que padecen lo siguiente:

- artritis reumatoide severa;
- lupus eritematoso sistémico;
- dermatomiositis y polimiositis;
- hepatitis crónica activa autoinmune;
- pénfigo vulgar;
- poliarteritis nodosa;
- anemia hemolítica autoinmune;
- púrpura trombocitopénica idiopática crónica refractaria.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS**Propiedades Farmacodinámicas**

La Azatioprina es un derivado imidazólico de 6-mercaptopurina (6-MP). Se descompone rápidamente *in vivo* a 6-MP y una fracción metilnitroimidazol. La 6-MP atraviesa fácilmente las membranas celulares y se convierte intracelularmente en una serie de tioanálogos de purina, que incluyen el nucleótido activo principal, ácido tiinosínico. La tasa de conversión varía de una persona a otra. Los nucleótidos no atraviesan las membranas celulares y por lo tanto no circulan en los fluidos corporales. Independientemente de si se administra directamente o se deriva *in vivo* de la Azatioprina, 6-MP se elimina principalmente como metabolito oxidado inactivo ácido tiourico. Esta oxidación se produce por la xantina oxidasa, una enzima que es inhibida por el alopurinol. La actividad de la fracción metilnitroimidazol no


CLAUDIA BRUNO MARCHASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12263
AstraZeneca S.A.



se ha definido con claridad. Sin embargo, en varios sistemas, ésta parece modificar la actividad de Azatioprina en comparación con la de 6-MP. La determinación de las concentraciones plasmáticas de Azatioprina o 6-MP no tienen valor pronóstico con respecto a la eficacia o la toxicidad de estos compuestos.

Mecanismo de acción: A pesar que los mecanismos de acción precisos permanecen sin ser aclarados, algunos de ellos incluyen:

1. la liberación de 6-MP que actúa como un antimetabolito de purina.
2. el posible bloqueo de los grupos-SH por alquilación.
3. la inhibición de muchas vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo de esta forma la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune.
4. daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN) a través de la incorporación de tio-análogos de purina.

Debido a estos mecanismos, el efecto terapéutico de **AZATIOPRINA RONTAG** puede ser evidente sólo después de varias semanas o meses de tratamiento.

La Azatioprina parece ser bien absorbido desde el tracto gastrointestinal superior.

Estudios en ratones con [³⁵S]-Azatioprina no mostraron concentraciones inusualmente grandes en cualquier tejido en particular, y se encontró muy poca marca de [³⁵S] en cerebro.

Los niveles plasmáticos de Azatioprina y 6-MP no se correlacionan bien con la eficacia terapéutica o la toxicidad de la Azatioprina.

Propiedades farmacocinéticas

La Azatioprina se absorbe bien tras la administración oral. Después de la administración oral de [³⁵S]-Azatioprina, la radiactividad plasmática máxima se produce a las 1-2 horas y se desintegra con una vida media de 4-6 horas. Esto no es una estimación de la vida media de la Azatioprina en sí, sino que refleja la eliminación del plasma de Azatioprina y la metabolitos del fármaco que contienen [³⁵S]. Como consecuencia del metabolismo rápido y extenso de Azatioprina, sólo una fracción de la radiactividad medida en plasma se compone de fármaco sin metabolizar. Estudios en los que se determinaron las concentraciones plasmáticas de Azatioprina y 6-MP tras la administración intravenosa de la Azatioprina han estimado el tiempo plasmático medio T_{1/2} de Azatioprina en el rango de 6-28 minutos y el tiempo plasmático medio T_{1/2} de 6-MP en el rango de 38-114 minutos después de la administración i.v. del fármaco.

La Azatioprina se excreta principalmente como el ácido úrico 6-tioúrico en la orina. También se ha detectado 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol en la orina como un producto de excreción menor. Esto indicaría que, en lugar de que Azatioprina sea clivada exclusivamente por un ataque nucleofílico en la posición 5 del anillo nitroimidazol para generar 6-MP y 1-metil-4-nitro-5-(S-glutationil) imidazol, una pequeña proporción del fármaco puede ser escindida entre el átomo de azufre y el anillo de purina. Sólo una pequeña cantidad de la dosis de Azatioprina administrada se excreta por la orina sin ser metabolizada.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Trasplante - adultos y niños

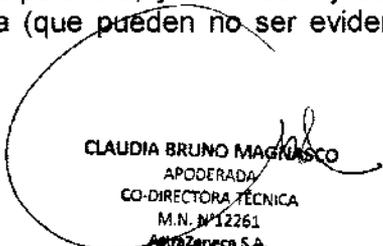
Dependiendo del régimen inmunosupresor empleado, se puede administrar una dosificación de hasta 5 mg/kg peso corporal/día en el primer día de terapia, ya sea por vía oral o intravenosa.

La dosificación de mantenimiento debe estar en el rango de 1 a 4 mg/kg de peso corporal/día y debe ajustarse de acuerdo con los requerimientos clínicos y la tolerancia hematológica.

La evidencia indica que la terapia con Azatioprina debe mantenerse indefinidamente, aun si sólo se requieren dosis bajas, debido al riesgo de rechazo del injerto.

Dosificación en otras condiciones - adultos y niños

En general, la dosis inicial es de 1 a 3 mg/kg de peso corporal/día, y debe ser ajustado, dentro de estos límites, en función de la respuesta clínica (que pueden no ser evidentes durante semanas o meses) y la tolerancia hematológica.



CLAUDIA BRUNO MAGLIOTTO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12261
AstraZeneca S.A.



Cuando la respuesta terapéutica es evidente, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de mantenimiento al nivel más bajo compatible con el mantenimiento de la respuesta. Si no hay mejoría en la condición del paciente dentro de 3 meses, se debe considerar la posibilidad de retirar **AZATIOPRINA RONTAG**.

La dosis de mantenimiento requerida puede variar desde menos de 1 mg/kg peso corporal/día a 3 mg/kg peso corporal/día, dependiendo de la condición clínica tratada y de la respuesta individual del paciente, incluyendo la tolerancia hematológica.

En pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática, las dosificaciones se deben dar en el extremo inferior del rango normal (ver Advertencias y Precauciones para más detalles).

Uso en ancianos (ver Insuficiencia renal y/o hepática)

Hay experiencia limitada de administración de Azatioprina a pacientes de edad avanzada. Aunque los datos disponibles no proporcionan evidencia de que la incidencia de efectos secundarios entre los pacientes de edad avanzada es mayor que entre otros pacientes tratados con Azatioprina, se recomienda que las dosis utilizadas estén en el extremo inferior del rango.

Se debe tener cuidado especial para controlar la respuesta hematológica y reducir la dosis de mantenimiento al mínimo requerido para la respuesta clínica.

CONTRAINDICACIONES

AZATIOPRINA RONTAG está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Azatioprina. La hipersensibilidad a 6-mercaptopurina (6-MP) debe alertar al médico para una probable hipersensibilidad a **AZATIOPRINA RONTAG**.

El tratamiento con **AZATIOPRINA RONTAG** no debe iniciarse en pacientes que pueden estar embarazadas, o que es probable que queden embarazadas, sin una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio (ver Advertencias y Precauciones y Embarazo y Lactancia).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Monitoreo

Existen riesgos potenciales en el uso de **AZATIOPRINA RONTAG**. Éste solamente debe prescribirse si el paciente puede ser adecuadamente supervisados para detectar efectos tóxicos a lo largo de la duración del tratamiento.

Se sugiere que durante las primeras 8 semanas de tratamiento, debe realizarse semanalmente hemograma completo, incluyendo plaquetas o más frecuentemente si se utilizan dosis altas o si está existiendo trastornos renales y/o hepáticos severos. La frecuencia del hemograma puede reducirse más adelante en la terapia, pero se sugiere que los recuentos sanguíneos completos se repitan cada mes, o por lo menos a intervalos de no más de 3 meses.

Los pacientes que reciben **AZATIOPRINA RONTAG** deben ser instruidos para reportar inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematomas inesperados o hemorragia u otras manifestaciones de depresión de la médula ósea.

Hay personas con una deficiencia hereditaria de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT), que pueden ser inusualmente sensibles al efecto mielosupresor de la Azatioprina y propensos a desarrollar una rápida depresión de la médula ósea tras el inicio del tratamiento con **AZATIOPRINA RONTAG**. Este problema puede verse agravado por la administración concomitante de fármacos que inhiben la TPMT, como la olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. También se ha informado de que la disminución de la actividad TPMT aumenta el riesgo de leucemias secundarias y mielodisplasia en individuos que reciben 6-mercaptopurina (metabolito activo de la Azatioprina) en combinación con agentes citotóxicos (ver Reacciones Adversas).

Insuficiencia renal y/o hepática

Se ha sugerido que la toxicidad de Azatioprina puede aumentar en presencia de insuficiencia renal, pero estudios controlados no han apoyado esta sugerencia. No obstante, se recomienda que las dosis utilizadas estén en el extremo inferior del rango normal y que la



respuesta hematológica sea monitoreada cuidadosamente. La dosis debe reducirse aún más si ocurre toxicidad hematológica.

Es necesario tener precaución durante la administración de **AZATIOPRINA RONTAG** en pacientes con disfunción hepática, y deben llevarse a cabo regularmente recuentos sanguíneos completos y pruebas de función hepática. En estos pacientes el metabolismo de la Azatioprina puede estar deteriorado, y la dosificación de **AZATIOPRINA RONTAG** debe reducirse si se produce toxicidad hepática o hematológica.

La evidencia limitada sugiere que Azatioprina no es beneficioso para pacientes con deficiencia de hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (síndrome de Lesch-Nyhan). Por lo tanto, dado el metabolismo anormal en estos pacientes, no es prudente recomendar que estos pacientes deban recibir **AZATIOPRINA RONTAG**.

Mutagenicidad

Se han demostrado anomalías cromosómicas tanto en pacientes hombres como mujeres tratados con Azatioprina. Es difícil evaluar el papel de Azatioprina en el desarrollo de estas anomalías.

Efectos sobre la fertilidad

El alivio de la insuficiencia renal crónica por trasplante renal, que implica la administración de Azatioprina se ha visto acompañado por una mayor fertilidad en receptores de trasplantes tanto hombres como mujeres.

Carcinogenicidad (véase Reacciones Adversas)

Los pacientes tratados con inmunosupresores tienen un riesgo mayor de desarrollar linfomas no-Hodgkin y otros tumores malignos, especialmente cáncer de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado. Se ha informado que la reducción o interrupción de la inmunosupresión puede estar asociados con la regresión parcial o completa de los linfomas no Hodgkin y sarcoma de Kaposi.

Los pacientes que reciben múltiples agentes inmunosupresores pueden estar en riesgo de un exceso de inmunosupresión, por lo tanto, dicho tratamiento debe mantenerse en el nivel efectivo más bajo.

La exposición a la luz solar y UV debe ser limitada y los pacientes deben usar ropa protectora y utilizar un protector solar con factor de protección alto para minimizar el riesgo de cáncer de piel y fotosensibilidad (ver Reacciones Adversas).

Infección por el Virus Varicela Zoster (véase Reacciones Adversas)

La infección por Virus Varicela Zoster (VZV, varicela y herpes zoster) puede agravarse durante la administración de inmunosupresores. Se debe tener precaución especialmente con respecto a lo siguiente:

Antes de iniciar la administración de inmunosupresores, el prescriptor debe comprobar si el paciente tiene un historial de VZV. Las pruebas serológicas pueden ser útiles en la determinación de una exposición previa. Los pacientes que no tienen antecedentes de exposición deben evitar el contacto con personas con varicela o herpes zoster. Si el paciente se expone a VZV, se debe prestar atención especial para evitar que los pacientes desarrollen varicela o herpes zoster, y puede considerarse la inmunización pasiva con inmunoglobulina varicela-zoster (VZIG).

Si el paciente está infectado con VZV, deben tomarse medidas adecuadas, que pueden incluir terapia antiviral y atención de apoyo.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol

La actividad de la xantina oxidasa es inhibida por alopurinol, oxipurinol y tiopurinol lo que da como resultado una reducción de la conversión de ácido 6-tioinosínico biológicamente activo a ácido 6-tioúrico biológicamente inactivo. Cuando el alopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol se administran simultáneamente con 6-mercaptopurina o Azatioprina, la dosis de 6-mercaptopurina y Azatioprina debe reducirse a una cuarta parte de la dosis original.

Agentes bloqueantes neuromusculares



Azatioprina puede potenciar el bloqueo neuromuscular producido por agentes despolarizantes tales como succinilcolina y puede reducir el bloqueo producido por agentes no despolarizantes tales como tubocurarina. Existe una considerable variación en la potencia de esta interacción.

Warfarina

Se ha informado inhibición del efecto anticoagulante de warfarina, cuando se administra con Azatioprina.

Agentes citostáticos/mielosupresores

Siempre que sea posible, debe evitarse la administración concomitante de fármacos citostáticos o fármacos que pueden tener un efecto mielosupresor, como penicilamina. Hay informes clínicos contradictorios de interacciones entre Azatioprina y cotrimoxazol, que dan lugar a graves anomalías hematológicas.

Ha habido un caso que sugiere que pueden desarrollarse anomalías hematológicas debido a la administración concomitante de Azatioprina y captopril.

Se ha sugerido que la cimetidina e indometacina pueden tener efectos mielosupresores, que puede ser potenciado por la administración concomitante de Azatioprina.

Otras interacciones

Como hay evidencia *in vitro* de que los derivados aminosalicilatos (por ejemplo, olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiban la enzima TPMT, ellos deben administrarse con precaución en pacientes que reciben terapia concurrente con Azatioprina (ver Advertencias y Precauciones).

Se ha demostrado que furosemida interfiere con el metabolismo de la Azatioprina por el tejido hepático humano *in vitro*. El significado clínico es desconocido.

Vacunas

La actividad inmunosupresora de Azatioprina puede dar como resultado una respuesta atípica y potencialmente deletérea para las vacunas vivas y por lo tanto que la administración de vacunas vivas a pacientes que reciben terapia con **AZATIOPRINA RONTAG** está contraindicada en el terreno teórico.

Es probable una disminución de respuesta a vacunas inactivadas y se ha observado dicha respuesta a la vacuna contra hepatitis B entre pacientes tratados con una combinación de

Azatioprina y corticosteroides.

Un pequeño estudio clínico ha indicado que las dosis terapéuticas estándar de Azatioprina no afectan perjudicialmente a la respuesta a la vacuna antineumocócica polivalente, según la evaluación sobre la base de la concentración media de anticuerpos específicos anti-capsulares.

Embarazo y Lactancia

Teratogenicidad

Los estudios en ratones, conejos y ratas preñadas usando Azatioprina en dosis de 5 a 15 mg/ kg de peso corporal/día durante el periodo de organogénesis han mostrado diversos grados de anomalías fetales. La teratogenicidad fue evidente en conejos a 10 mg/kg de peso corporal/día.

La evidencia de la teratogenicidad de Azatioprina en el hombre es equívoca. Al igual que con toda quimioterapia citotóxica, deben advertirse precauciones anticonceptivas adecuadas cuando cualquiera de la pareja está recibiendo Azatioprina

Mutagenicidad

Las anomalías cromosómicas, que desaparecen con el tiempo, se han demostrado en linfocitos a partir de la descendencia de los pacientes tratados con Azatioprina. Excepto en casos extremadamente raros, no hay evidencia física manifiesta de anomalía observada en la descendencia de los pacientes tratados con Azatioprina. La luz ultravioleta de onda larga y Azatioprina han demostrado tener un efecto sinérgico clastogénico en pacientes tratados con Azatioprina para una amplia gama de trastornos.

Uso en el embarazo y la lactancia

AZATIOPRINA RONTAG no debe administrarse a pacientes que están embarazadas o que puedan quedar embarazadas sin una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO

APROBADA

CO-DIRECTORA TÉCNICA

M.N. N°12261



Se han notificado casos de parto prematuro y bajo peso al nacimiento después de la exposición materna a Azatioprina, particularmente en combinación con corticosteroides. También ha habido informes de aborto espontáneo después de la exposición ya sea materna o paterna.

Azatioprina y/o sus metabolitos se han encontrado en bajas concentraciones en la sangre fetal y el líquido amniótico después de la administración materna de la Azatioprina.

Se han reportado leucopenia y/o trombocitopenia en una proporción de neonatos cuyas madres tomaron Azatioprina durante su embarazo. Se recomienda cuidado especial en el control hematológico durante el embarazo.

Lactancia

6-mercaptopurina se ha identificado en el calostro y la leche materna de mujeres que reciben tratamiento con Azatioprina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

No se conocen.

REACCIONES ADVERSAS

Para este producto no existe documentación clínica moderna que pueda utilizarse como apoyo para determinar la frecuencia de reacciones adversas. Las reacciones adversas pueden variar en su incidencia dependiendo de la indicación. La siguiente convención ha sido utilizada para la clasificación de frecuencia: Muy frecuente, $\geq 1/10$; frecuente, $\geq 1/100$ y $< 1/10$; poco frecuente, $\geq 1/1000$ y $< 1/100$; rara, $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$; muy rara, $< 1/10000$.

Infecciones e infestaciones

Pacientes trasplantados que reciben Azatioprina en combinación con otros inmunosupresores.

Muy frecuente: Infecciones virales, micóticas y bacterianas.

Otras indicaciones.

Poco frecuente: Infecciones virales, micóticas y bacterianas.

Los pacientes que reciben Azatioprina sola o en combinación con inmunosupresores, particularmente corticosteroides, han mostrado una mayor susceptibilidad a infecciones virales, micóticas y bacterianas, incluyendo infección grave o atípica con varicela, herpes zoster y otros agentes infecciosos (ver Advertencias y Precauciones Especiales).

Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)

Rara: Neoplasias incluyendo linfomas no-Hodgkin, cáncer de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ, leucemia mieloide aguda y mielodisplasia (Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

El riesgo de desarrollar linfomas no-Hodgkin y otros tumores malignos, especialmente cáncer de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas, (Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ, es mayor en pacientes que reciben fármacos inmunosupresores, en particular en receptores de trasplantes que reciben tratamiento agresivo y dicho tratamiento debe mantenerse en los niveles más bajos que sean eficaces. El mayor riesgo de desarrollar linfomas no-Hodgkin en pacientes inmunosuprimidos con artritis reumatoidea en comparación con la población en general parece estar relacionado, al menos en parte, con la propia enfermedad.

Ha habido reportes raros de leucemia mieloide aguda y mielodisplasia (algunos en asociación con anomalías cromosómicas).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuente: Depresión de función de la médula ósea, leucopenia.

Frecuente: Trombocitopenia.

Poco frecuente: Anemia.

Rara: Agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica, hipoplasia eritroide.

Azatioprina puede asociarse con una depresión de la función de la médula ósea dependiente de la dosis, generalmente reversible, más frecuentemente expresada como leucopenia, pero

CLAUDIA BRUNO MAGNASCIO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261



también a veces como anemia y trombocitopenia y raramente como agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica. Esto ocurre especialmente en pacientes predispuestos a mielotoxicidad, tales como aquellos con deficiencia de TPMT e insuficiencia renal o hepática y en pacientes que no reducen la dosis de Azatioprina cuando reciben tratamiento concurrente con alopurinol.

Se han producido aumentos reversibles, dependientes de la dosis, en el volumen corpuscular medio y contenido de hemoglobina de glóbulos rojos en asociación con el tratamiento con Azatioprina. También se han observado cambios megaloblásticos en la médula ósea, pero la anemia megaloblástica severa e hipoplasia eritroide son raras.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Neumonitis reversible.

La neumonitis reversible ha sido descrita en muy raras ocasiones.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente: Pancreatitis.

Rara: Colitis, diverticulitis y perforación intestinal reportados en la población de trasplante, diarrea severa en la población de enfermedad intestinal inflamatoria.

Una minoría de los pacientes experimentan náuseas cuando se administra por primera vez **AZATIOPRINA RONTAG**. Esto parece ser aliviado mediante la administración de los comprimidos después de las comidas.

Se han descrito complicaciones graves, incluyendo colitis, diverticulitis y perforación intestinal, en receptores de trasplantes que reciben tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, la etiología no está claramente establecida y puede implicar dosis altas de corticosteroides. Se ha informado diarrea severa, recurrente en la reexposición, en pacientes tratados con Azatioprina por enfermedad intestinal inflamatoria. La posibilidad de que la exacerbación de los síntomas pueda estar relacionada con el fármaco debe tenerse en cuenta al tratar a estos pacientes.

Se ha informado pancreatitis en un pequeño porcentaje de pacientes en terapia con Azatioprina, particularmente en pacientes con trasplante renal y aquellos con diagnóstico de enfermedad intestinal inflamatoria. Hay dificultades para relacionar la pancreatitis con la administración de un fármaco en particular, a pesar de que la reexposición ha confirmado una asociación con Azatioprina en algunas ocasiones.

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuentes: Colestasis y alteración de pruebas de función hepática.

Raras: Daño hepático potencialmente mortal.

En ocasiones han sido reportados colestasis y deterioro de la función hepática en asociación con el tratamiento con Azatioprina y suelen ser reversibles tras la retirada de la terapia. Esto puede estar asociado con síntomas de una reacción de hipersensibilidad (ver Reacciones de hipersensibilidad).

Se ha descrito daño hepático raro, pero potencialmente mortal asociado con la administración crónica de Azatioprina principalmente en pacientes trasplantados. Los hallazgos histológicos incluyen dilatación sinusoidal, peliosis hepática, enfermedad veno-oclusiva e hiperplasia nodular regenerativa. En algunos casos la retirada de Azatioprina dio como resultado una mejora temporal o permanente en la histología hepática y los síntomas.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Raras: Alopecia, fotosensibilidad.

La pérdida de cabello se ha descrito en varias ocasiones en pacientes que reciben Azatioprina y otros agentes inmunosupresores. En muchos casos, el cuadro se resolvió espontáneamente a pesar de continuar el tratamiento. La relación entre la alopecia y el tratamiento con Azatioprina es incierta.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad

Muy rara: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Ocasionalmente se han descrito varios síndromes clínicos diferentes, que parecen ser manifestaciones idiosincrásicas de hipersensibilidad tras la administración de Azatioprina.

Handwritten mark

Las características clínicas incluyen malestar general, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos, exantema, rash, vasculitis, mialgia, artralgia, hipotensión, disfunción renal, disfunción hepática y colestasis (ver Trastornos hepato-biliares).

En muchos casos, la reexposición ha confirmado una asociación con Azatioprina.

En la mayoría de los casos, el retiro inmediato de Azatioprina y la institución de apoyo circulatorio según el caso, llevaron a la recuperación.

Otra patología subyacente marcada ha contribuido a las poco frecuentes muertes informadas.

Después de una reacción de hipersensibilidad a Azatioprina, la necesidad de continuar la administración de **AZATIOPRINA RONTAG** debe ser cuidadosamente considerada en forma individual.

SOBREDOSIS

Síntomas y signos

Los signos principales de sobredosis de Azatioprina son infección inexplicada, ulceración de garganta, hematomas y sangrado y son el resultado de la depresión de la médula ósea que puede ser máxima después de 9 a 14 días. Estos signos son más propensos a manifestarse tras una sobredosis crónica, más que después de una sobredosis única aguda. Ha habido un informe de un paciente que ingirió una sobredosis única de 7,5 g de Azatioprina. Los efectos tóxicos inmediatos de esta sobredosis fueron náuseas, vómitos y diarrea, seguidos por leucopenia leve y anomalías leves en la función hepática. La recuperación fue sin incidentes.

Tratamiento

No hay antídoto específico. Se ha utilizado el lavado gástrico. El seguimiento posterior, incluyendo el monitoreo hematológico, es necesario para permitir el tratamiento inmediato de cualquier efecto adverso que pueda desarrollarse. El valor de la diálisis en pacientes que han tomado una sobredosis de Azatioprina no se conoce, aunque la Azatioprina es parcialmente dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 25°C, en lugar seco, en su envase original. Proteger de la luz.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.741

AstraZeneca S.A. Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247.

Directora Técnica: Nélida De Benedetti – Farmacéutica.

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Prov. Buenos Aires.

Fecha de revisión:

Disposición ANMAT N°.....


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

AZATIOPRINA RONTAG

AZATIOPRINA

Inyectable liofilizado

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

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

COMPOSICION

Cada frasco ampolla contiene: Azatioprina 100 mg. Hidróxido de sodio.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: L04AX01

Inmunosupresor.

INDICACIONES

AZATIOPRINA RONTAG se usa como un antimetabolito inmunosupresor ya sea solo o, más frecuentemente, en combinación con otros fármacos (habitualmente corticosteroides) y procedimientos que ejercen influencia sobre la respuesta inmunológica. El efecto terapéutico puede ser evidente sólo después de semanas o meses y puede incluir un efecto ahorrador de esteroides, reduciendo de este modo la toxicidad asociada con las altas dosis y el uso prolongado de los corticosteroides.

AZATIOPRINA RONTAG, en combinación con corticosteroides y / u otros agentes y procedimientos inmunosupresores, está indicado para aumentar la supervivencia de los trasplantes de órganos, tales como trasplantes renales, trasplantes cardíacos y trasplantes hepáticos, y para disminuir el requerimiento de corticosteroides en los receptores de trasplantes renales.

La Azatioprina, ya sea sólo o más frecuentemente en combinación con corticosteroides y / u otros fármacos y procedimientos, ha sido usado con beneficio clínico (el cual puede incluir la disminución de la dosis o la discontinuación de los corticosteroides) en una proporción de pacientes que padecen lo siguiente:

- artritis reumatoide severa;
- lupus eritematoso sistémico;
- dermatomiositis y polimiositis;
- hepatitis crónica activa autoinmune;
- pénfigo vulgar;
- poliarteritis nodosa;
- anemia hemolítica autoinmune;
- púrpura trombocitopénica idiopática crónica refractaria.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

La Azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP). *In vivo* se metaboliza rápidamente en 6-MP y una fracción metilnitroimidazol. La 6-MP atraviesa fácilmente las membranas celulares y se convierte intracelularmente en una cantidad de tioanálogos de las purinas, que incluyen el principal nucleótido activo, el ácido tioinosínico. La tasa de conversión varía de una persona a otra. Los nucleótidos no atraviesan las membranas celulares y, por lo tanto, no circulan en los fluidos corporales. Independientemente de si se administra directamente o se deriva *in vivo* de la Azatioprina, la 6-MP se elimina principalmente como el metabolito oxidado inactivo, el ácido tiourico. Esta oxidación es llevada a cabo por la xantina oxidasa, una enzima que es inhibida por el alopurinol. La actividad de la fracción metilnitroimidazol no se ha definido con claridad. Sin



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
COORDINADORA TÉCNICA



embargo, en varios sistemas parece modificar la actividad de la Azatioprina, en comparación con la de la 6-MP. La determinación de las concentraciones plasmáticas de Azatioprina o de 6-MP no tiene valor pronóstico en cuanto a la efectividad o a la toxicidad de estos compuestos.

Mecanismo de acción: A pesar que los mecanismos de acción precisos permanecen sin ser aclarados, algunos de ellos incluyen:

1. la liberación de 6-MP que actúa como un antimetabolito de las purinas.
2. el posible bloqueo de los grupos tiol (-SH) por alquilación.
3. la inhibición de muchas vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo así la proliferación de las células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmunológica.
4. el daño al ácido desoxirribonucleico (ADN) a través de la incorporación de tio-análogos de las purinas.

Debido a estos mecanismos, el efecto terapéutico de **AZATIOPRINA RONTAG** puede ser evidente sólo después de varias semanas o meses de tratamiento.

Azatioprina parece ser bien absorbida a partir del tracto gastrointestinal superior.

Los estudios en ratones con [³⁵S]-Azatioprina no mostraron concentraciones inusualmente grandes en ningún tejido en particular, y se encontró muy poca [³⁵S]-marca hallado en el cerebro.

Las concentraciones de Azatioprina y de 6-MP en plasma no se correlacionan bien con la eficacia terapéutica o con la toxicidad de Azatioprina.

Propiedades farmacocinéticas

La Azatioprina se absorbe bien luego de la administración oral. Después de la administración oral de [³⁵S]-Azatioprina, la radiactividad máxima en plasma se produce en 1 – 2 horas y se desintegra con una vida media de 4 – 6 horas. Esto no es un cálculo de la vida media de la Azatioprina en sí misma, sino que refleja la eliminación del plasma de la Azatioprina y de los metabolitos del fármaco que contiene [³⁵S]. Como consecuencia del rápido y extenso metabolismo de la Azatioprina, sólo una fracción de la radiactividad medida en plasma se compone del fármaco no metabolizado. En los estudios en los cuales se ha determinado la concentración de Azatioprina y de 6-MP en plasma, luego de la administración intravenosa de Azatioprina, han calculado el tiempo medio plasmático $T_{1/2}$ de la Azatioprina estar en el rango de los 6 – 28 minutos y el tiempo plasmático medio $T_{1/2}$ de la 6-MP estar en el rango los 38 – 114 minutos.

La Azatioprina se excreta principalmente como ácido úrico 6-tioúrico por la orina. También se ha detectado 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol en la orina como un producto de excreción menor. Esto podría indicar que, en lugar que la Azatioprina sea escindida exclusivamente por el ataque nucleofílico en la posición 5 del anillo nitroimidazol para generar 6-MP y 1-metil-4-nitro-5-(S-glutationil)imidazol, una pequeña proporción del fármaco puede ser escindido entre el átomo de azufre y el anillo de purina. Sólo una pequeña cantidad de la dosis de Azatioprina administrada se excreta sin ser metabolizada por la orina.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

AZATIOPRINA RONTAG Inyectable debe ser usado **SOLAMENTE** cuando no se puede usar la vía oral, y debe ser discontinuado prontamente en cuanto se tolere la terapia por vía oral. Se debe administrar sólo por vía intravenosa.

Se debe consultar la literatura médica especializada para orientación en cuanto a la experiencia en patologías especiales.

Dosis en trasplantes - adultos y niños

Dependiendo del régimen inmunosupresor empleado, en el primer día de tratamiento se puede administrar una dosis de hasta 5 mg / kg de peso corporal / día, ya sea por vía oral o intravenosa.

La dosis de mantenimiento debe variar de 1 a 4 mg / kg de peso corporal / día y la misma se debe ajustar de acuerdo con los requisitos clínicos y la tolerancia hematológica.

La evidencia indica que debido al riesgo de rechazo del injerto el tratamiento con Azatioprina se debe mantener de forma indefinida, aún si se necesitan solo dosis bajas.



Dosis en otras condiciones - adultos y niños

En general, la dosis de comienzo es de 1 a 3 mg / kg de peso corporal / día, y se debe ajustar, dentro de esos límites, dependiendo de la respuesta clínica (la cual puede no ser evidente por semanas o meses) y de la tolerancia hematológica.

Cuando la respuesta terapéutica es evidente, se debe considerar la posibilidad de disminuir la dosis de mantenimiento al menor nivel compatible con el mantenimiento de dicha respuesta. Si, dentro de los 3 meses, no se produce mejoría en la condición del paciente, se debe considerar la posibilidad de retirar **AZATIOPRINA RONTAG**.

La dosis de mantenimiento requerida puede variar desde menos de 1 mg/kg de peso corporal/día a 3 mg kg de peso corporal/día, dependiendo de la condición clínica que está siendo tratada y de la respuesta individual del paciente, incluyendo la tolerancia hematológica.

En pacientes con insuficiencia renal y / o hepática, las dosis se deben administrar en el nivel inferior del rango normal (para más detalles véase Precauciones).

Uso en ancianos (véase Insuficiencia renal y / o hepática)

Hay una limitada experiencia en cuanto a la administración de Azatioprina en pacientes de edad avanzada. A pesar que los datos disponibles no proporcionan evidencia de que la incidencia de efectos secundarios entre los pacientes de edad avanzada es más alta que entre los demás pacientes tratados con Azatioprina, se recomienda que las dosis usadas deben estar en el límite inferior del rango.

Se debe tener particular atención para monitorear la respuesta hematológica y para disminuir la dosis de mantenimiento al mínimo requerido para la respuesta clínica.

Reconstitución y dilución de AZATIOPRINA RONTAG

Siempre se deben tomar las precauciones al manipular **AZATIOPRINA RONTAG** Inyectable. No se incluyen conservantes antimicrobianos. Por lo tanto, la reconstitución y la dilución se deben realizar bajo estrictas condiciones de asepsia, preferentemente inmediatamente antes de su uso. Toda solución no usada debe ser descartada.

Los contenidos de cada vial deben ser reconstituidos mediante el agregado de 10 ml de agua para inyección. Para administración mediante infusión intravenosa, las soluciones reconstituidas deben diluirse con cloruro de sodio para inyección 0,9 % o con glucosa 5% y cloruro de sodio para inyección 0,9 %.

Las soluciones son estables durante un máximo de 24 horas conservadas a temperatura ambiente (15 – 25°C).

En caso que en la solución reconstituida o diluida apareciera alguna turbidez o cristalización visible la preparación debe ser desechada.

AZATIOPRINA RONTAG sólo debe ser reconstituido con el volumen de agua para inyectables recomendado y diluido como se especificó anteriormente. Antes de la administración, **AZATIOPRINA RONTAG** no debe mezclarse con otros fármacos o fluidos, a excepción de aquellos anteriormente especificados.

Administración de AZATIOPRINA RONTAG

AZATIOPRINA RONTAG, cuando se reconstituye como se indicó, es una solución muy irritante con un pH de 10 a 12.

Cuando la solución reconstituida se diluye, se puede prever, dependiendo del grado de dilución, que el pH de la solución resultante se encuentre dentro del rango de pH de 8,0 a 9,5. Cuando no se puede realizar la dilución, la solución reconstituida debe ser inyectada lentamente durante un período de no menos de un minuto y seguida inmediatamente por no menos de 50 ml de una de las soluciones para infusión recomendadas.

Se debe tener cuidado para evitar la inyección perivenosa, la cual puede producir daño en los tejidos.

CONTRAINDICACIONES

AZATIOPRINA RONTAG está contraindicado en pacientes que se sabe que son hipersensibles a la Azatioprina. La hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina (6-MP) debe alertar al médico de una probable hipersensibilidad al **AZATIOPRINA RONTAG**.

qa



La terapia con **AZATIOPRINA RONTAG** no debe iniciarse en pacientes que pueden estar embarazadas, o que es probable que queden embarazadas sin una evaluación cuidadosa de la relación riesgo – beneficio (véase Advertencias y Precauciones y Embarazo y Lactancia).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Monitoreo

Con el uso de **AZATIOPRINA RONTAG** existen riesgos potenciales. Se debe prescribir solamente si el paciente puede ser adecuadamente monitoreado por los efectos tóxicos a lo largo de toda la duración de la terapia.

Se sugiere que durante las primeras 8 semanas de tratamiento, se deben realizar hemogramas completos, incluyendo plaquetas, una vez por semana o más frecuentemente si se administran dosis altas o en presencia de un trastorno renal y / o hepático severo. La frecuencia de los hemogramas se puede disminuir más adelante durante la terapia, pero se sugiere que los hemogramas completos se repitan mensualmente, o por lo menos a intervalos de no más de 3 meses.

A los pacientes que se encuentren recibiendo **AZATIOPRINA RONTAG** se les debe indicar que informen de inmediato cualquier evidencia de infección, hematomas o sangrado inesperado u otras manifestaciones de depresión de la médula ósea.

Hay personas con una deficiencia hereditaria de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT), que pueden ser inusualmente sensibles al efecto mielosupresor de la Azatioprina y propensos a desarrollar una rápida depresión de la médula ósea después del inicio del tratamiento con **AZATIOPRINA RONTAG**. Este problema puede estar exacerbado por la administración concomitante con fármacos que inhiben la TPMT, tales como la olsalazina, la mesalazina o la sulfasalazina. También se ha informado que la disminución de la actividad de la TPMT aumenta el riesgo de leucemias secundarias y mielodisplasias en individuos que se encuentran recibiendo 6-mercaptopurina (el metabolito activo de la Azatioprina) en combinación con otros citotóxicos (véase Reacciones Adversas).

Insuficiencia renal y / o hepática

Se ha sugerido que la toxicidad de Azatioprina puede verse aumentada en presencia de insuficiencia renal, pero los estudios controlados no han sustentado esta sugerencia. De todos modos, se recomienda que las dosis administradas deben estar en el límite inferior del rango normal, y que se debe monitorear cuidadosamente la respuesta hematológica. Si se produce toxicidad hematológica, la dosis se debe disminuir aún más.

Es necesario tener precaución durante la administración de **AZATIOPRINA RONTAG** en pacientes con alteración de la función hepática, y se deben realizar hemogramas completos y pruebas de función hepática de forma periódica. En dichos pacientes el metabolismo de **AZATIOPRINA RONTAG** puede estar alterado, y, por lo tanto, si se produce toxicidad hepática o hematológica la dosis de **AZATIOPRINA RONTAG** se debe disminuir.

La limitada evidencia sugiere que Azatioprina no es beneficioso en pacientes con deficiencia de hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (síndrome de Lesch-Nyhan). Por lo tanto, dado el metabolismo anormal en estos pacientes, no es prudente recomendar que estos pacientes deban recibir **AZATIOPRINA RONTAG**.

Mutagenicidad

Se han demostrado anomalías cromosómicas tanto en pacientes de sexo masculino como de sexo femenino tratados con Azatioprina. Es difícil evaluar el papel de Azatioprina en el desarrollo de estas anomalías.

Efectos sobre la fertilidad

El alivio de la insuficiencia renal crónica mediante el trasplante renal involucrando la administración de Azatioprina ha sido acompañado por un aumento de la fertilidad en receptores de trasplantes tanto de sexo masculino como de sexo femenino.

Carcinogenicidad (véase Reacciones Adversas)

Los pacientes que se encuentran recibiendo terapia con inmunosupresores se encuentran frente a un mayor riesgo de desarrollar linfomas no Hodgkin y otras enfermedades malignas, especialmente cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino *in situ*. El riesgo parece estar relacionado con la

od



intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco específico. Se ha informado que la disminución o la discontinuación de la inmunosupresión puede estar asociada con regresión parcial o completa de los linfomas no Hodgkin y de los sarcomas de Kaposi.

Los pacientes que reciben múltiples fármacos inmunosupresores pueden estar frente al riesgo de sobre-inmunosupresión, por lo tanto, dicha terapia se debe mantener al menor nivel eficaz.

La exposición a la luz solar y a la luz UV debe ser limitado y los pacientes deben usar ropa protectora y utilizar una pantalla solar con un factor de protección alto para minimizar el riesgo de cáncer de piel y de fotosensibilidad (véase Reacciones Adversas).

Infección por el Virus de la Varicela Zóster (véase Reacciones Adversas).

Durante la administración de inmunosupresores la infección por el virus de la varicela zóster (VVZ, varicela y herpes zóster) puede convertirse en severa. Se debe tener precaución especialmente con respecto a lo siguiente:

Antes de iniciar la administración de los inmunosupresores, el médico debe verificar para saber si el paciente tiene antecedentes de VVZ. Las pruebas serológicas pueden ser útiles en la determinación de la exposición previa. Los pacientes que no tienen antecedentes de exposición deben evitar el contacto con personas con varicela o herpes zóster. Si el paciente se expone al VVZ, se debe tener especial cuidado para evitar que los pacientes desarrollen varicela o herpes zóster, y se puede considerar la inmunización pasiva con inmunoglobulina contra varicela zóster (IgVZ).

Si el paciente está infectado con el VVZ, se deben tomar las medidas adecuadas, que puede incluir la terapia antiviral y la asistencia de apoyo.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Alopurinol / oxipurinol / tiopurinol

La actividad de la xantina oxidasa es inhibida por el alopurinol, el oxipurinol y el tiopurinol lo cual produce la disminución de la conversión del ácido 6-tiinosínico biológicamente activo en el ácido 6-tioúrico biológicamente inactivo. Cuando el alopurinol, el oxipurinol y / o el tiopurinol se administran de forma concomitante con la 6-mercaptopurina o con la Azatioprina, la dosis de 6-mercaptopurina y de Azatioprina se debe disminuir a una cuarta parte de la dosis original.

Fármacos bloqueantes neuromusculares

AZATIOPRINA RONTAG puede potenciar el bloqueo neuromuscular producido por fármacos despolarizantes tal como la succinilcolina y puede disminuir el bloqueo producido por fármacos no despolarizantes tal como la tubocurarina. Existe una considerable variación en la potencia de esta interacción.

Warfarina

Se ha informado la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina, cuando se administra con Azatioprina.

Fármacos citostáticos / mielosupresores

Cuando es posible, se debe evitar la administración concomitante de fármacos citostáticos o de fármacos que pueden tener un efecto mielosupresor, tal como la penicilamina. Hay informes clínicos conflictivos de interacciones entre Azatioprina y cotrimoxazol que dan lugar a anomalías hematológicas serias.

Ha habido un informe de un caso sugiriendo que las anomalías hematológicas se pueden desarrollar debido a la administración concomitante de Azatioprina y captopril.

Se ha sugerido que la cimetidina y la indometacina pueden tener efectos mielosupresores, los cuales pueden aumentar con la administración concomitante de **AZATIOPRINA RONTAG**.

Otras interacciones

Dado que hay evidencia *in vitro* que los derivados de aminosalicilatos (por ejemplo, olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben a la enzima TPMT, los mismos deben ser administrados con precaución en pacientes que se encuentran recibiendo terapia concurrente con **AZATIOPRINA RONTAG** (véase Advertencias y Precauciones).



Se ha demostrado que la furosemida altera el metabolismo de la Azatioprina mediante tejido hepático humano *in vitro*. La significancia clínica no se conoce.

Vacunas

La actividad inmunosupresora de **AZATIOPRINA RONTAG** puede resultar en una respuesta atípica y potencialmente nociva para las vacunas a gérmenes vivos, y por lo tanto, por motivos teóricos la administración de vacunas a gérmenes vivos en pacientes que se encuentran recibiendo terapia con **AZATIOPRINA RONTAG** está contraindicada.

Es probable una disminución de la respuesta a las vacunas a gérmenes muertos, y dicha respuesta se ha observado a la vacuna contra la hepatitis B entre los pacientes tratados con una combinación de Azatioprina y corticosteroides.

Un estudio clínico a pequeña escala ha indicado que las dosis terapéuticas estándar de Azatioprina afectan de forma perjudicial la respuesta a la vacuna polivalente anti-neumocócica, evaluado sobre la base de la media de la concentración de anticuerpos anti-capsulares específicos.

Embarazo y Lactancia

Teratogenicidad

Estudios en ratas, ratones y conejos preñados usando Azatioprina en dosis 5 a 15 mg / kg de peso corporal / día durante el período de organogénesis han demostrado diversos grados de anomalías fetales. La teratogenicidad fue evidente en conejos con dosis de 10 mg / kg de peso corporal / día.

La evidencia de la teratogenicidad de Azatioprina en el hombre es equívoca. Al igual que con todas la quimioterapias citotóxicas, se deben aconsejar precauciones anticonceptivas adecuadas, cuando cualquier miembro de la pareja está recibiendo Azatioprina.

Mutagenicidad

Las anomalías cromosómicas, que desaparecen con el tiempo, se han demostrado en los linfocitos de la descendencia de los pacientes tratados con **AZATIOPRINA RONTAG**. Con excepción de casos extremadamente raros, no se ha observado evidencia de anomalía física manifiesta en la descendencia de los pacientes tratados con **AZATIOPRINA RONTAG**. La Azatioprina y la luz ultravioleta de onda larga han demostrado tener un efecto clastogénico sinérgico en los pacientes tratados con Azatioprina por una diversidad de trastornos.

Uso en Embarazo y Lactancia

AZATIOPRINA RONTAG no debe ser administrado a las pacientes que están embarazadas o que probablemente queden embarazadas sin una evaluación cuidadosa de la relación riesgo – beneficio.

Se han informado casos de nacimientos prematuros y de bajo peso al nacer después de la exposición materna a la Azatioprina, particularmente en combinación con corticosteroides. También ha habido informes de abortos espontáneos después de la exposición ya sea materna o paterna.

Después de la administración de Azatioprina a la madre se ha hallado Azatioprina y / o sus metabolitos en bajas concentraciones en la sangre fetal y en el líquido amniótico.

En una proporción de neonatos, cuyas madres habían recibido Azatioprina durante sus embarazos, se ha informado leucopenia y / o trombocitopenia.

Lactancia

Se ha identificado 6-mercaptopurina en el calostro y en la leche materna de mujeres que recibieron tratamiento con Azatioprina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

Ninguno conocido.

REACCIONES ADVERSAS

Para este producto no hay documentación clínica actual que se pueda utilizar como sustento para determinar la frecuencia de los efectos indeseables. Los efectos indeseables pueden variar en su incidencia dependiendo de la indicación. Se ha utilizado la siguiente convención

3


 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 N.º N.º 2761



para la clasificación de frecuencia: Muy frecuente, $\geq 1 / 10$; frecuente, $\geq 1 / 100$ y $< 1 / 10$; poco frecuente, $\geq 1 / 1000$ y $< 1 / 100$; raro, $\geq 1 / 10000$ y $< 1 / 1000$; muy raro, $< 1 / 10000$.

Infecciones e infestaciones

Pacientes con trasplante recibiendo Azatioprina en combinación con otros inmunosupresores.

Muy frecuentes: Infecciones virales, micóticas y bacterianas.

Otras indicaciones.

Poco frecuentes: Infecciones virales, micóticas y bacterianas.

Los pacientes que reciben Azatioprina sola o en combinación con otros inmunosupresores, particularmente corticosteroides, han demostrado un aumento de la susceptibilidad a las infecciones virales, micóticas y bacterianas, incluyendo infección severa o atípica por varicela, herpes zóster y otros agentes infecciosos (véase Advertencias y Precauciones).

Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes u pólipos).

Raros: Tumores incluyendo linfomas no Hodgkin, cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino *in situ*, leucemia mieloide aguda y mielodisplasia (véase Advertencias y Precauciones).

El riesgo de desarrollar linfomas no Hodgkin y otras enfermedades malignas, especialmente cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas, (Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino *in situ*, se incrementa en los pacientes que reciben fármacos inmunosupresores, en especial en receptores de trasplante que reciben tratamiento agresivo y dicha terapia se debe mantener en los menores niveles eficaces. El aumento del riesgo de desarrollar linfomas no Hodgkin en pacientes inmunosuprimidos con artritis reumatoidea en comparación con la población general parece estar relacionado, por lo menos en parte con la enfermedad en sí misma.

Ha habido informes raros de leucemia mieloide aguda y de mielodisplasia (algunas en asociación con anomalías cromosómicas).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Frecuentes: Trombocitopenia.

Poco frecuentes: Anemia.

Raros: Agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica, hipoplasia eritroide.

Azatioprina puede estar asociada con una depresión de función de la médula ósea relacionada con la dosis, generalmente reversible, más frecuentemente expresada como leucopenia, pero a veces también como anemia y trombocitopenia y raramente como agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica. Esto se produce especialmente en pacientes con predisposición a la mielotoxicidad, tales como aquellos con deficiencia de TPMT e insuficiencia renal o hepática y en pacientes en quienes no se puede disminuir la dosis de Azatioprina cuando se encuentran recibiendo terapia concurrente con alopurinol.

Los aumentos reversibles del volumen corpuscular medio y del contenido de hemoglobina en los glóbulos rojos reversibles, relacionados con la dosis se han producido en asociación con la terapia con Azatioprina. También se han observado cambios megaloblásticos en la médula ósea pero la anemia megaloblástica y la hipoplasia eritroide severa son raras.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Muy raros: Neumonitis reversible.

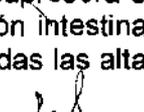
La neumonitis reversible ha sido descrita muy raramente.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Pancreatitis.

Raros: Colitis, diverticulitis y perforación intestinal informados en la población de pacientes con trasplante, diarrea severa en la población de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

En los receptores de trasplantes que se encuentran recibiendo terapia inmunosupresora se han descrito complicaciones serias, incluyendo colitis, diverticulitis y perforación intestinal. Sin embargo, la etiología no está claramente establecida y pueden estar implicadas las altas


 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261



dosis de corticosteroides. En pacientes tratados con Azatioprina por enfermedad inflamatoria intestinal se ha informado diarrea severa, recurrente con la exposición de nuevo al fármaco. Al tratar a dichos pacientes se debe tener en cuenta la posibilidad que la exacerbación de los síntomas podría estar relacionada con el fármaco.

En un pequeño porcentaje de pacientes que reciben terapia con Azatioprina se ha informado pancreatitis, particularmente en pacientes con trasplante renal y en aquellos diagnosticados con enfermedad inflamatoria intestinal. Existen dificultades en relacionar la pancreatitis con la administración de un fármaco en particular, a pesar que en ocasiones la exposición de nuevo al fármaco ha confirmado una asociación con Azatioprina.

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuentes: Colestasis y alteración de las pruebas de función hepática.

Raros: Daño hepático potencialmente fatal.

La colestasis y la alteración de la función hepática se han informado ocasionalmente en asociación con la terapia con Azatioprina y habitualmente son reversibles con el retiro de la terapia. Esto puede estar asociado con síntomas de una reacción de hipersensibilidad (véase Reacciones de hipersensibilidad).

Raramente se ha descrito daño hepático, pero potencialmente fatal, asociado con la administración crónica de Azatioprina, principalmente en pacientes con trasplante. Los hallazgos histológicos incluyen dilatación sinusoidal, peliosis hepática, enfermedad venosa oclusiva e hiperplasia nodular regenerativa. En algunos casos el retiro de la Azatioprina ha producido, o bien una mejoría temporaria o permanente de la histología hepática y de los síntomas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: Alopecia, fotosensibilidad.

En pacientes que se encontraban recibiendo Azatioprina y otros fármacos inmunosupresores, se ha descrito pérdida del cabello en una cantidad de ocasiones. En muchos casos la situación resolvió de forma espontánea a pesar de la continuación de la terapia. La relación entre la alopecia y el tratamiento con Azatioprina es incierta.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad

Muy raros: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

En ocasiones, luego de la administración de Azatioprina se han descrito varios síndromes clínicos diferentes, que parecen ser manifestaciones idiosincrásicas de hipersensibilidad. Las características clínicas incluyen malestar general, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos, exantema, rash, vasculitis, mialgia, artralgia, hipotensión, alteración de la función renal, alteración de la función hepática y colestasis (véase Trastornos hepato-biliares).

En muchos casos, la exposición de nuevo al fármaco ha confirmado una asociación con **AZATIOPRINA RONTAG**.

En la mayoría de los casos, el retiro inmediato de la Azatioprina y la institución de sostén circulatorio, cuando corresponde, han conducido a la recuperación.

Otra marcada patología subyacente ha contribuido a las muertes poco frecuentes informadas.

Luego de una reacción de hipersensibilidad a **AZATIOPRINA RONTAG**, la necesidad de continuar con la administración de **AZATIOPRINA RONTAG** debe ser cuidadosamente considerada de forma individual.

SOBREDOSIS

Síntomas y signos: La infección inexplicable, la ulceración de la garganta, los hematomas y el sangrado son los principales signos de sobredosis con Azatioprina y se producen como consecuencia de la depresión de la médula ósea, la cual puede ser máxima después de 9 a 14 días. Es más probable que estos signos se manifiesten luego de una sobredosis crónica, más que después de una sobredosis aguda única. Ha habido un informe de un paciente que ingirió una sobredosis única de 7,5 g de Azatioprina. Los efectos tóxicos inmediatos de esta

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA



sobredosis fueron náuseas, vómitos y diarrea, seguidos por leucopenia leve y anomalías leves de la función hepática. La recuperación se produjo sin particularidades.

Tratamiento: No existe un antídoto específico. Se ha empleado el lavado gástrico. Es necesario realizar el monitoreo posterior, incluyendo el monitoreo hematológico para permitir un tratamiento inmediato de cualquiera de los efectos adversos que puedan desarrollarse. El valor de la diálisis en pacientes que han tomado una sobredosis de Azatioprinano se conoce, aunque la Azatioprina es parcialmente dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C, en su envase original. Proteger de la luz.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.741

AstraZeneca S.A.

Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.

Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélide De Benedetti – Farmacéutica.

Elaborado en:

Gral. Martín Rodríguez 4085/93 esq. Aconquija, Pdo. de Ituzaingó, Prov. de Buenos Aires

Fecha de revisión:

Disposición ANMAT N°

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.M. N°12261
AstraZeneca S.A.