República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-8627-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 18 de Noviembre de 2021

Referencia: EX-2021-48254747-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-48254747-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASPEN ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IMURAN / AZATIOPRINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / AZATIOPRINA 50 mg; aprobada por Certificado Nº 32.968.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASPEN ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada IMURAN / AZATIOPRINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / AZATIOPRINA 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-103824174-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-103824335-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 32.968, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-48254747-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.11.18 17:39:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.18 17:39:35 -03:00

Imuran®
Azatioprina 50 mg
Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA **INDUSTRIA ALEMANA**

FÓRMULA:
Cada comprimido recubierto 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 FARMACÉUTICA
Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, redondos, amarillos, con una ranura.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores y antineoplásicos, Código ATC: L04AX01

INFORMACIÓN CLÍNICA
INDICACIONES TERAPÉUTICAS
Los comprimidos **Imuran** se utilizan como un antimetabolito inmunosupresor ya sea solo o, más comúnmente en combinación con otros agentes (generalmente corticoesteroides) y procedimientos que influyen en la respuesta inmunitaria. Es posible que el efecto terapéutico sea evidente sólo después de semanas o meses y puede incluir un efecto de reducción de dosis de esteroides, lo que permite reducir la toxicidad por altas dosis y el uso prolongado de corticoesteroides.
Imuran, en combinación con otros corticoesteroides y/u otros agentes y procedimientos inmunosupresores, está indicado para mejorar la supervivencia de los trasplantes de órganos, como los trasplantes de riñón, trasplantes de corazón y trasplantes de hígado. También reduce los requerimientos de corticoesteroides de los receptores de trasplantes renales.
La azatioprina está indicada para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de moderada a grave (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) en pacientes en los que se requiere tratamiento con corticosteroides, en pacientes que no pueden tolerar el tratamiento con corticosteroides o en pacientes cuya enfermedad es refractaria a otros estándares. terapia de primera línea.
Imuran ya sea solo o más comúnmente en combinación con corticoesteroides y/u otros medicamentos o procedimientos, ha sido utilizado con beneficio clínico (entre los cuales puede

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

incluirse la reducción de la dosis o discontinuación de corticoesteroides) en un porcentaje de los pacientes que sufren de las siguientes condiciones:
- artritis reumatoidea severa
-Lupus eritematoso sistémico.
-Dermatomiositis y polimiositis
-Hepatitis activa crónica autoinmune.
-Pénfigo vulgar.
-Poliarteritis nodosa.
-Anemia hemolítica autoinmune
-Púrpura trombocitopénica idiopática refractaria crónica.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

La Azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP). Es rápidamente metabolizada in vivo a 6-MP y una porción a metilnitroimidazol en 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol. La 6-MP atraviesa rápidamente las membranas celulares y se convierte intracelularmente en numerosos tioanálogos de las purinas, que incluyen su principal nucleótido activo, el ácido tioinósinico. 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 líquidos corporales. Independientemente de administrarla directamente o si procede de la degradación *in vivo* de la azatioprina, la 6-MP se elimina fundamentalmente en forma de ácido tioúrico de metabolito oxidado e inactivo. La oxidación se lleva a cabo por la xantina oxidasa, una enzima que se inhibe por el alopurinol. La actividad de la porción de metilnitroimidazol no ha sido definida claramente. Sin 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 poseen valor pronóstico en cuanto a efectividad o toxicidad de estos compuestos.

Aunque se desconoce el mecanismo de acción preciso, algunos mecanismos sugeridos incluyen:

1- La liberación de 6-MP que actúa como antimetabolito de las purinas
2- El posible bloqueo de grupos SH mediante alquilación
3- La inhibición de muchas vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo así la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune.
4- El daño al ácido desoxirribonucleico (ADN) a través de la incorporación de tioanálogos de purinas

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

El tracto gastrointestinal superior parece absorber bien a Imuran.

Estudios en ratones con [^{35}S] azatioprina no mostraron una gran concentración inusual en ningún tejido en particular y se observó muy poco [^{35}S] en el cerebro.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La azatioprina se absorbe bien tras la administración oral. Aunque no existen estudios sobre el efecto de los alimentos con azatioprina, se han realizado estudios farmacocinéticos con 6-mercaptopurina que son relevantes para la azatioprina. La biodisponibilidad relativa media de la 6-mercaptopurina fue aproximadamente un 27% menor después de la administración con alimentos y leche en comparación con un ayuno nocturno. La 6-mercaptopurina no es estable en la leche debido a la presencia de xantina oxidasa (30% de degradación en 30 minutos) (ver Sección Posología y forma de administración). La azatioprina se puede tomar con alimentos o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

con el estómago vacío, pero los pacientes deben estandarizar el método de administración. La dosis no debe tomarse con leche o productos lácteos (ver sección Posología y forma de administración).

Después de la administración oral de [^{35}S] -azatioprina, la radiactividad plasmática máxima ocurre a las 1-2 horas y decae con una vida media de 4-6 horas. Esta no es una estimación de la vida media de la azatioprina en sí, sino que refleja la eliminación del plasma de la azatioprina y los metabolitos del fármaco que contienen [^{35}S]. Como consecuencia del metabolismo rápido y extenso de la azatioprina, solo una fracción de la radiactividad medida en el plasma está compuesta de fármaco no metabolizado. Los estudios en los que se ha determinado la concentración plasmática de azatioprina y 6-mercaptopurina tras la administración intravenosa de azatioprina han estimado que la $T_{1/2}$ plasmática media para azatioprina está en el rango de 6-28 minutos y la $T_{1/2}$ plasmática media durante 6- mercaptopurina en el rango de 38-114 minutos después de la administración intravenosa administración de la droga.

La azatioprina se excreta principalmente como ácido úrico 6-tiourico en la orina. El 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol también se ha detectado en la orina como un producto excretor menor. Esto indicaría que, en lugar de que la azatioprina se escinda exclusivamente por ataque nucleofílico en la posición 5 del anillo de nitroimidazol para generar 6-mercaptopurina y 1-metil-4-nitro-5- (S-glutatiónil) imidazol. Una pequeña proporción del fármaco se puede escindir entre el átomo de S y el anillo de purina. Solo una pequeña cantidad de la dosis de azatioprina administrada se excreta sin metabolizar en la orina.

Biotransformación
Tiopurina S-metiltransferasa (TPMT)
La actividad de TPMT está inversamente relacionada con la concentración de nucleótidos de tioguanina derivada de 6-mercaptopurina de glóbulos rojos, con concentraciones más altas de nucleótidos de tioguanina que resultan en mayores reducciones en los recuentos de glóbulos blancos y neutrófilos. Los individuos con deficiencia de TPMT desarrollan concentraciones de nucleótidos de tioguanina citotóxicas muy altas.

Las pruebas genotípicas pueden determinar el patrón alélico de un paciente. Actualmente, 3 alelos —TPMT * 2, TPMT * 3A y TPMT * 3C - representan aproximadamente el 95% de los individuos con niveles reducidos de actividad de TPMT. Aproximadamente el 0,3% (1: 300) de los pacientes tienen dos alelos no funcionales (homocigotos deficientes) del gen TPMT y tienen poca o ninguna actividad enzimática detectable. Aproximadamente el 10% de los pacientes tienen un alelo no funcional de TPMT (heterocigoto) que conduce a una actividad de TPMT baja o intermedia y el 90% de los individuos tienen una actividad de TPMT normal con dos alelos funcionales. También puede haber un grupo de aproximadamente el 2% que tenga una actividad de TPMT muy alta. Las pruebas fenotípicas determinan el nivel de nucleótidos de tiopurina o actividad de TPMT en los glóbulos rojos y también pueden ser informativas (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Poblaciones de pacientes especiales
Población pediátrica: niños con sobrepeso
En un estudio clínico de EE. UU., 18 niños (de 3 a 14 años) se dividieron de manera uniforme en dos grupos; ya sea una relación peso/altura por encima o por debajo del percentil 75. Cada niño estaba en tratamiento de mantenimiento con 6-mercaptopurina y la dosis se calculó en función de su superficie corporal. El AUC (0-∞) medio de la 6-mercaptopurina en el grupo por encima del percentil 75 fue 2,4 veces menor que el del grupo por debajo del percentil 75. Por tanto, los niños que se considera que tienen sobrepeso pueden necesitar dosis de azatioprina

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

en el extremo superior del rango de dosis y se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta al tratamiento (ver sección Posología y forma de administración).

Pacientes con insuficiencia renal
Los estudios con azatioprina no han mostrado diferencias en la farmacocinética de la 6-mercaptopurina en pacientes urémicos en comparación con pacientes con trasplante renal. Dado que se sabe poco sobre los metabolitos activos de la azatioprina en la insuficiencia renal, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Posología y forma de administración).
La azatioprina y/o sus metabolitos se eliminan por hemodiálisis, con aproximadamente el 45% de los metabolitos radiactivos eliminados durante la diálisis de 8 horas.

Pacientes con insuficiencia hepática
Se realizó un estudio con azatioprina en tres grupos de pacientes con trasplante renal: aquellos sin enfermedad hepática, aquellos con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y aquellos con insuficiencia hepática y cirrosis. El estudio demostró que la exposición a 6-mercaptopurina fue 1,6 veces mayor en pacientes con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y 6 veces mayor en pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis, en comparación con pacientes sin enfermedad hepática. Por tanto, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Posología y forma de administración).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Teratogenicidad
Los estudios en ratas, ratones y conejos preñados que utilizaron azatioprina en dosis de 5 a 15 mg/kg de peso corporal/día durante el período de organogénesis han mostrado diversos grados de anomalías fetales. La teratogenicidad fue evidente en conejos a 10 mg/kg de peso corporal/día.

POSOLOGÍA Y MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN
Posología
Cuando la vía oral no es práctica, la inyección de azatioprina puede administrarse por vía intravenosa solamente, sin embargo, esta vía debe suspenderse tan pronto como se pueda tolerar la terapia oral una vez más.
Se debe consultar la literatura médica especializada para obtener orientación sobre la experiencia clínica en condiciones particulares.
Poblaciones
Adultos
Trasplantes
Dependiendo del régimen inmunosupresor empleado, se puede administrar una dosis de hasta 5 mg/kg de peso corporal/día por vía oral o intravenosa el primer día de terapia.
La dosis de mantenimiento debe oscilar entre 1 y 4 mg/kg de peso corporal/día y debe ajustarse de acuerdo con los requisitos clínicos y la tolerancia hematológica.
La evidencia indica que la terapia con azatioprina debe mantenerse indefinidamente, incluso si solo se necesitan dosis bajas, debido al riesgo de rechazo del injerto.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 esa respuesta. Si no se produce una mejoría en la condición del paciente dentro de los tres meses, se debe considerar la posibilidad de retirar la azatioprina. Sin embargo, para los pacientes con EII, se debe considerar una duración del tratamiento de al menos doce meses y la respuesta al tratamiento puede no ser clínicamente evidente hasta después de tres o cuatro meses de tratamiento.

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 se esté tratando y la respuesta individual del paciente, incluida la tolerancia hematológica.

Población pediátrica
Trasplantes
La posología en niños es la misma que en adultos (ver sección Posología Adultos - Trasplantes).

Otras indicaciones
La posología en niños es la misma que en adultos (ver sección Posología Adultos - Otras indicaciones).

Niños con sobrepeso
Los niños que se considera que tienen sobrepeso pueden requerir dosis en el extremo superior del rango de dosis y, por lo tanto, se recomienda una estrecha vigilancia de la respuesta al tratamiento (ver sección propiedades farmacocinéticas).

Población de ancianos
Existe una experiencia limitada sobre la 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 sea mayor que la de otros pacientes tratados con azatioprina, es aconsejable controlar la función renal y hepática y considerar la reducción de la dosis si hay insuficiencia (ver sección Posología).

Insuficiencia renal
Dado que la farmacocinética de la azatioprina no se ha estudiado formalmente en la insuficiencia renal, no se pueden dar recomendaciones de dosis específicas. Dado que la función renal alterada puede resultar en una eliminación más lenta de azatioprina y sus metabolitos, se debe considerar la posibilidad de reducir las dosis iniciales en pacientes con función renal alterada. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar efectos adversos relacionados con la dosis (ver sección advertencias especiales y precauciones de uso y sección propiedades farmacocinéticas).

Deterioro hepático
Dado que la farmacocinética de la azatioprina no se ha estudiado formalmente en la insuficiencia hepática, no se pueden dar recomendaciones de dosis específicas. Dado que la función hepática alterada puede resultar en una eliminación reducida de azatioprina y sus metabolitos, se debe considerar la posibilidad de reducir las dosis iniciales en pacientes con función hepática alterada. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar efectos adversos relacionados con la dosis (ver sección advertencias especiales y precauciones de uso y sección propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con deficiencia de TPMT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Los pacientes con poca o ninguna actividad de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) heredada tienen un mayor riesgo de toxicidad grave por azatioprina debido a las dosis convencionales de azatioprina y generalmente requieren una reducción sustancial de la dosis. No se ha establecido la dosis inicial óptima para pacientes con deficiencia de homocigotos (ver sección advertencias especiales y precauciones de uso y sección propiedades farmacocinéticas).

La mayoría de los pacientes con deficiencia de TPMT heterocigoto pueden tolerar las dosis recomendadas de azatioprina, pero algunos pueden requerir una reducción de la dosis. Se encuentran disponibles pruebas genotípicas y fenotípicas de TPMT (ver Sección advertencias especiales y precauciones de uso y sección propiedades farmacocinéticas).

Interacciones con otros medicamentos
Cuando se administran concomitantemente inhibidores de la xantina oxidasa, como alopurinol y azatioprina, es esencial que solo se administre el 25% de la dosis habitual de azatioprina, ya que el alopurinol reduce la tasa de catabolismo de la azatioprina (ver sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Pacientes con variante NUDT15
Los pacientes con el gen NUDT15 mutado heredado tienen un mayor riesgo de toxicidad grave por azatioprina (ver advertencias especiales y precauciones de uso). Estos pacientes generalmente requieren una reducción de la dosis; particularmente aquellos que son homocigotos variantes NUDT15 (ver advertencias especiales y precauciones de uso). Se pueden considerar las pruebas genotípicas de las variantes de NUDT15 antes de iniciar la terapia con azatioprina. En cualquier caso, es necesario un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

Método de administración
Para uso oral.
La azatioprina se puede tomar con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben estandarizar el método de administración. Algunos pacientes experimentan náuseas cuando se les administra azatioprina por primera vez. Con la administración oral, las náuseas parecen aliviarse administrando los comprimidos después de las comidas. Sin embargo, la administración de comprimidos de azatioprina después de las comidas puede reducir la absorción oral, por lo que se debe considerar la monitorización de la eficacia terapéutica después de la administración de esta forma (ver sección efectos indeseables).
La dosis no debe tomarse con leche o productos lácteos (ver sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). La azatioprina debe tomarse al menos 1 hora antes o 2 horas después de la leche o los productos lácteos (ver sección propiedades farmacocinéticas).

CONTRAINDICACIONES
Imuran está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la azatioprina. Si se experimenta hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina (6-MP), el médico debe estar alerta sobre una posible hipersensibilidad a Imuran

No se deberá comenzar el tratamiento con Imuran en pacientes que puedan estar embarazadas, o con probabilidad de embarazarse, sin que se realice una evaluación cuidadosa del riesgo contra el beneficio (ver Advertencias y precauciones especiales de uso, y Embarazo y lactancia).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La inmunización con una vacuna de organismos vivos tiene el potencial de causar infección en huéspedes inmunodeprimidos. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes no reciban vacunas con organismos vivos hasta al menos 3 meses después del final de su tratamiento con azatioprina (ver sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).
No se recomienda la coadministración de ribavirina y azatioprina. La ribavirina puede reducir la eficacia y aumentar la toxicidad de la azatioprina (ver sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).
Monitoreo:
Existen riesgos potenciales con respecto al uso de **Imuran**.
Este medicamento sólo debe prescribirse si se puede monitorear adecuadamente al paciente en cuanto a efectos tóxicos a lo largo de la duración de la terapia.
Se debe tener especial cuidado para monitorear la respuesta hematológica y reducir la dosis de mantenimiento al mínimo requerido para la respuesta clínica.
Se sugiere realizar recuentos sanguíneos completos, incluidas las plaquetas, durante las primeras 8 semanas de terapia, a intervalos semanales o con mayor frecuencia, si se emplean dosis altas o existen trastornos renales y/o hepáticos severos.

La frecuencia del recuento sanguíneo puede reducirse más adelante en la terapia, pero se sugiere que los recuentos sanguíneos completos se repitan mensualmente, o al menos a intervalos de no más de tres meses.

Ante los primeros signos de una disminución anormal de los recuentos sanguíneos, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente, ya que los leucocitos y las plaquetas pueden continuar disminuyendo después de interrumpir el tratamiento.

Se debe indicar a los pacientes que reciben azatioprina que notifiquen inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematomas o hemorragias inesperados u otras manifestaciones de depresión de la médula ósea. La supresión de la médula ósea es reversible si la azatioprina se retira lo suficientemente temprano.
La azatioprina es hepatotóxica y las pruebas de función hepática deben controlarse de forma rutinaria durante el tratamiento. Puede ser aconsejable un control más frecuente en aquellos con enfermedad hepática preexistente o que reciben otra terapia potencialmente hepatotóxica. Se debe indicar al paciente que interrumpa inmediatamente la azatioprina si se manifiesta ictericia.

Hay personas con una deficiencia hereditaria de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) que pueden ser inusualmente sensibles al efecto mielosupresor de la azatioprina y propensas a desarrollar una depresión rápida de la médula ósea después del inicio del tratamiento con azatioprina. Este problema podría verse agravado por la coadministración con medicamentos que inhiben la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. También se ha informado una posible asociación entre la actividad disminuida de TPMT y leucemias secundarias y mielodisplasia en individuos que reciben 6-mercaptopurina (el metabolito activo de azatioprina) en combinación con otros citotóxicos (ver Sección Efectos indeseables). Algunos laboratorios ofrecen pruebas para la deficiencia de TPMT, aunque estas pruebas no se ha demostrado que identifique a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por lo tanto, sigue siendo necesaria una estrecha monitorización de los recuentos sanguíneos. Puede ser necesario reducir la dosis de azatioprina cuando este agente se combina con otros medicamentos cuya toxicidad primaria o secundaria es mielosupresión (consulte la Sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Pacientes con variante NUDT15

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Los pacientes con el gen NUDT15 mutado heredado tienen un mayor riesgo de toxicidad grave por azatioprina, como leucopenia y alopecia tempranas, debido a las dosis convencionales de terapia con tiopurina. Por lo general, requieren una reducción de la dosis, particularmente aquellos que son homocigotos de la variante NUDT15 (ver Posología y forma de administración). La frecuencia de NUDT15 c.415C> T tiene una variabilidad étnica de aproximadamente el 10% en los asiáticos orientales, el 4% en los hispanos, el 0,2% en los europeos y el 0% en los africanos. En cualquier caso, es necesario un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

Hipersensibilidad
A los pacientes con sospecha de haber presentado previamente una reacción de hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina no se les debe recomendar el uso de su profármaco azatioprina, y viceversa, a menos que el paciente haya sido confirmado como hipersensible al fármaco culpable con pruebas alergológicas y haya resultado negativo para el otro.

Insuficiencia renal y / o hepática:
Se recomienda precaución durante la administración de azatioprina en pacientes con insuficiencia renal y / o insuficiencia hepática. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis inicial en estos pacientes y se debe monitorear cuidadosamente la respuesta hematológica (ver Sección Posología y forma de administración y Sección Propiedades farmacocinéticas).

Síndrome de Lesch-Nyhan
La evidencia limitada sugiere que la azatioprina no es beneficiosa 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 reciban azatioprina.

Mutagenicidad
Se han demostrado anomalías cromosómicas en pacientes masculinos y femeninos tratados con azatioprina. Es difícil evaluar el papel de la azatioprina en el desarrollo de estas anomalías.

Se han demostrado anomalías cromosómicas, que desaparecen con el tiempo, en linfocitos de la descendencia de pacientes tratados con azatioprina. Excepto en casos extremadamente raros, no se ha observado ninguna evidencia física manifiesta de anomalía en la descendencia de los pacientes tratados con azatioprina (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

Se ha demostrado que la azatioprina y la luz ultravioleta de onda larga tienen un efecto clastogénico sinérgico en pacientes tratados con azatioprina para una variedad de trastornos.

Carcinogenicidad:
Los pacientes que reciben terapia inmunosupresora, incluida la azatioprina, tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos y otras neoplasias malignas, en particular cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ. El aumento del riesgo parece estar relacionado con el grado y la duración de la inmunosupresión. Se ha informado que la interrupción de la inmunosupresión puede proporcionar una regresión parcial del trastorno linfoproliferativo.

Por lo tanto, un régimen de tratamiento que contenga múltiples inmunosupresores (incluidas las tiopurinas) debe usarse con precaución, ya que esto podría conducir a trastornos linfoproliferativos, algunos de los cuales se han informado.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

muertes. Una combinación de múltiples inmunosupresores, administrada concomitantemente, aumenta el riesgo de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB).

Los pacientes que reciben múltiples agentes inmunosupresores pueden tener riesgo de sobreinmunosupresión, por lo tanto, dicha terapia debe mantenerse en el nivel efectivo más bajo.

Como es habitual en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y ultravioleta, y los pacientes deben usar ropa protectora y un protector solar con un factor de protección alto.

Se han recibido informes de linfoma hepatoesplénico de células T cuando se usa azatioprina sola o en combinación con agentes anti-TNF u otros inmunosupresores. Aunque la mayoría de los casos notificados ocurrieron en la población con EII, también se han notificado casos fuera de esta población (ver sección Efectos indeseables).

Síndrome de activación de macrófagos:
El síndrome de activación de macrófagos (MAS) es un trastorno conocido y potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con enfermedades autoinmunes, en particular con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y podría haber una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad con el uso de azatioprina. Si se produce o se sospecha MAS, la evaluación y el tratamiento deben iniciarse lo antes posible, y debe suspenderse el tratamiento con azatioprina. Los médicos deben estar atentos a los síntomas de infección como el VEB y el citomegalovirus (CMV), ya que se conocen como desencadenantes del MAS.

Infección por el virus de la varicela zóster (consulte la Sección Efectos indeseables)
La infección por el virus de la varicela zóster (VZV; varicela y herpes zóster) 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 verificar si el paciente tiene antecedentes de VZV. Las pruebas serológicas pueden ser útiles para determinar la exposición previa. Los pacientes que no tengan antecedentes de exposición deben evitar el contacto con personas con varicela o herpes zóster. Si el paciente está expuesto al VZV, 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 (VZIG).

Si el paciente está infectado con VZV, se deben tomar las medidas adecuadas, que pueden incluir terapia antiviral y cuidados de apoyo.
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
Se ha informado de leucoencefalopatía multifocal progresiva, una infección oportunista causada por el virus JC, en pacientes que reciben azatioprina con otros agentes inmunosupresores. La terapia inmunosupresora debe suspenderse al primer signo o síntoma sugestivo de LMP y debe realizarse una evaluación adecuada para establecer un diagnóstico (ver sección Efectos indeseables).

Hepatitis B (ver sección Efectos indeseables)
Los portadores de hepatitis B (definidos como pacientes positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg] durante más de seis meses), o los pacientes con infección

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

por VHB previa documentada, que reciben inmunosupresores tienen riesgo de reactivación de la replicación del VHB, con aumentos asintomáticos en el ADN del VHB en suero. y niveles ALT. Se pueden considerar las pautas locales que incluyen la terapia profiláctica con agentes anti-VHB orales.

Agentes bloqueantes neuromusculares
Es necesario tener especial cuidado cuando se administra azatioprina concomitantemente con agentes bloqueadores neuromusculares como atracurio, rocuronio, cisatracurio o suxametonio (también conocido como succinilcolina) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Los anestesiólogos deben comprobar si a sus pacientes se les administra azatioprina antes de la cirugía.

Lactosa
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactosa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Alimentos, leche y productos lácteos
La administración de azatioprina con alimentos puede disminuir ligeramente la exposición sistémica, pero es poco probable que esto tenga importancia clínica (ver sección Efectos indeseables). Por lo tanto, la azatioprina se puede tomar con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben estandarizar el método de administración. La dosis no debe tomarse con leche o productos lácteos, ya que contienen xantina oxidasa, una enzima que metaboliza la 6-mercaptopurina y, por lo tanto, podría producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de 6-mercaptopurina (ver secciones Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Vacunas
La actividad inmunosupresora de la azatioprina podría resultar en una respuesta atípica y potencialmente perjudicial a las vacunas vivas. Por tanto, se recomienda que los pacientes no reciban vacunas vivas hasta al menos 3 meses después de finalizar su tratamiento con azatioprina (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Es probable que haya una respuesta disminuida a las vacunas inactivadas y se ha observado una respuesta de este tipo a la vacuna contra la 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 negativamente la respuesta a la vacuna antineumocócica polivalente, según se evalúa sobre la base de la concentración media de anticuerpos específicos anticapsulares.

Efecto de medicamentos concomitantes sobre azatioprina

Ribavirina
La ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), lo que conduce a una menor producción de nucleótidos activos de 6-tioguanina. Se ha notificado mielosupresión grave tras la administración concomitante de azatioprina y ribavirina; por tanto, no se recomienda la coadministración (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo y sección Propiedades farmacocinéticas).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Agentes citostáticos / mielosupresores (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)
Siempre que sea posible, debe evitarse la administración concomitante de agentes citostáticos o medicamentos que puedan tener un efecto mielosupresor, como la penicilamina. Existen informes clínicos contradictorios de interacciones, que dan lugar a anomalías hematológicas graves, entre azatioprina y trimetoprima / sulfametoxazol.

Ha habido informes de casos que sugieren que pueden desarrollarse anomalías hematológicas debido a la administración concomitante de azatioprina e inhibidores de la ECA.
Se ha sugerido que la cimetidina y la indometacina pueden tener efectos mielosupresores que pueden potenciarse con la administración concomitante de azatioprina.

Alopurinol / oxipurinol / tiopurinol y otros inhibidores de la xantina oxidasa
La actividad de la xantina oxidasa es inhibida por alopurinol, oxipurinol y tiopurinol, lo que da como resultado una conversión reducida del ácido 6-tioinosínico biológicamente activo en ácido 6-tiurico biológicamente inactivo.

Cuando se administra alopurinol, oxipurinol y / o tiopurinol concomitantemente con 6-mercaptopurina o azatioprina, la dosis de 6-mercaptopurina y azatioprina debe reducirse al 25% de la dosis original (ver sección Posología y forma de administración).

Según datos no clínicos, otros inhibidores de la xantina oxidasa, como el febuxostat, pueden prolongar la actividad de la azatioprina, lo que posiblemente produzca una mayor supresión de la médula ósea. No se recomienda la administración concomitante ya que los datos son insuficientes para determinar una reducción adecuada de la dosis de azatioprina.

Aminosalicilato
Existe evidencia in vitro e in vivo de que los derivados de aminosalicilato (por ejemplo, olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT. Por lo tanto, puede ser necesario considerar dosis más bajas de azatioprina cuando se administran concomitantemente con derivados de aminosalicilato (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

Infliximab
Se ha observado una interacción entre azatioprina e infliximab. Los pacientes que recibieron azatioprina en curso experimentaron aumentos transitorios en los niveles de 6-TGN (nucleótido de 6-tioguanina, un metabolito activo de la azatioprina) y una disminución en el recuento medio de leucocitos en las primeras semanas después de la infusión de infliximab, que volvió a los niveles anteriores después de 3 meses.

Agentes neuromusculares
Existe evidencia clínica de que la azatioprina antagoniza el efecto de relajantes musculares no despolarizantes como curare, d-tubocurarina y pancuronio. Los datos experimentales confirman que la azatioprina revierte el bloqueo neuromuscular producido por agentes no despolarizantes como la d-tubocurarina y muestran que la azatioprina potencia el bloqueo

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

neuromuscular producido por agentes no despolarizantes como la succinilcolina (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Efecto de la azatioprina sobre otros medicamentos
Anticoagulantes
Se ha informado de inhibición del efecto anticoagulante de warfarina y acenocumarol cuando se administran concomitantemente con azatioprina; por lo tanto, pueden ser necesarias dosis más altas del anticoagulante. Se recomienda que las pruebas de coagulación se controlen de cerca cuando se administren anticoagulantes al mismo tiempo que azatioprina.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA
Fertilidad
Se desconoce el efecto específico de la terapia con azatioprina sobre la fertilidad humana.

El embarazo:
Se ha demostrado que se produce una transmisión transplacentaria y transamniótica sustancial de azatioprina y sus metabolitos de la madre al feto.
No se debe administrar azatioprina a pacientes que estén embarazadas o que puedan quedar embarazadas en un futuro próximo sin una evaluación cuidadosa del riesgo versus beneficio.
La evidencia de la teratogenicidad de la azatioprina en el hombre es ambigua. Al igual que con toda la quimioterapia citotóxica, se deben recomendar las precauciones anticonceptivas adecuadas cuando cualquiera de las parejas esté recibiendo azatioprina.

Mutagenicidad
Se han demostrado anomalías cromosómicas, que desaparecen con el tiempo, en linfocitos de la descendencia de pacientes tratados con Imuran. Excepto en casos extremadamente raros, no se ha observado ninguna evidencia física manifiesta de anomalía en la descendencia de los pacientes tratados con Imuran. Se ha demostrado que la azatioprina y la luz ultravioleta de onda larga tienen un efecto clastogénico sinérgico en pacientes tratados con azatioprina para una variedad de trastornos (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).
Ha habido informes de nacimiento prematuro y bajo peso al nacer después de la exposición materna a azatioprina, particularmente en combinación con corticosteroides. También ha habido informes de abortos espontáneos después de la exposición materna o paterna.
Se han notificado casos de leucopenia y / o trombocitopenia en una proporción de recién nacidos cuyas madres tomaron azatioprina durante el embarazo. Se recomienda un cuidado especial en el control hematológico durante el embarazo.

Amamantamiento:
Se ha identificado 6-mercaptopurina en el calostro y la leche materna de mujeres que reciben tratamiento con azatioprina. Los datos disponibles han demostrado que los niveles excretados en la leche materna son bajos. A partir de los datos limitados disponibles, se considera que el riesgo para los recién nacidos / lactantes es poco probable, pero no puede excluirse.
Se recomienda que las mujeres que reciben azatioprina eviten la lactancia materna a menos que los beneficios superen los riesgos potenciales.
Si se toma la decisión de amamantar, debido a que la 6-mercaptopurina es un potente inmunosupresor, se debe vigilar estrechamente al lactante para detectar signos de inmunosupresión, leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad, pancreatitis u otros síntomas de exposición a la 6-mercaptopurina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No hay datos sobre el efecto de la azatioprina sobre la capacidad de conducción o la capacidad para manejar maquinaria. No se puede predecir un efecto perjudicial sobre estas actividades a partir de la farmacología de la azatioprina.

EFECTOS NO DESEADOS

No existe documentación clínica moderna sobre este producto que pueda utilizarse como soporte para determinar la frecuencia de los efectos no deseados. La incidencia de los mismos puede variar según la indicación.
Las reacciones adversas más importantes incluyen depresión de la médula ósea, expresada con mayor frecuencia como leucopenia, trombocitopenia o anemia; infecciones virales, fúngicas y bacterianas; lesión hepática potencialmente mortal; hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.
Muy frecuentes ≥1 / 10,
Frecuentes ≥1 / 100 y <1/10,
Poco frecuentes ≥1 / 1000 y <1/100,
Raras ≥1 / 10.000 y <1/1000,
Muy raras <1 / 10.000
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema	Frecuencia	Efecto secundario
Infecciones e infestaciones.	Muy frecuentes	Infecciones víricas, fúngicas y bacterianas en pacientes trasplantados que reciben azatioprina en combinación con otros inmunosupresores.
	Poco frecuentes	Infecciones virales, fúngicas y bacterianas en otras poblaciones de pacientes
	Muy raros	Se han notificado casos de LMP asociada al virus JC después del uso de azatioprina en combinación con otros inmunosupresores (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Raro	Neoplasias que incluyen trastornos linfoproliferativos, cánceres de piel (melanomas y no melanomas), sarcomas (de Kaposi y no de Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ, leucemia mieloide aguda y mielodisplasia (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).
	No conocido	Linfoma hepatoesplénico de células T (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Muy frecuente	Depresión de la médula ósea, leucopenia
	Frecuente	Trombocitopenia
	Poco frecuente	Anemia
	Raro	Agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica, hipoplasia eritroide
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Muy raras	Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sistema	Frecuencia	Efecto secundario
		epidérmica tóxica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Neumonitis reversible
Desórdenes gastrointestinales	Frecuente	Nauseas
	Poco frecuente	Pancreatitis
	Muy raras	colitis, diverticulitis y perforación intestinal notificadas en la población trasplantada, diarrea grave en la población con enfermedad inflamatoria intestinal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Colestasis
	Raras	lesiones hepáticas potencialmente mortales
Investigaciones	Poco frecuentes	Prueba de función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rara	Alopecia
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda), fotosensibilidad

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infección e infestaciones
Los pacientes que reciben **Imuran®** solo o en combinación con otros inmunosupresores, en particularmente corticosteroides, un incremento ha mostrado una mayor susceptibilidad a las infecciones virales, fúngicas y bacterianas, incluidas las infecciones severas o atípicas con varicela herpes zoster, hepatitis B y otros agentes infecciosos (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).
Neoplasias benignas y malignas (incluidos los quistes y pólipos)

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
La azatioprina puede estar asociada con una depresión de la función de la médula ósea relacionada con la dosis, generalmente reversible, que se expresa con mayor frecuencia como leucopenia, pero también a veces como anemia y trombocitopenia y raramente como agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica. Estos ocurren particularmente en pacientes predispuestos a la mielotoxicidad, como aquellos con deficiencia de TPMT e insuficiencia renal o hepática y en pacientes que no logran reducir la dosis de azatioprina cuando reciben terapia concomitante con alopurinol.

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

Trastornos del sistema inmunológico

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Ocasionalmente se han descrito varios síndromes clínicos diferentes, que parecen ser manifestaciones idiosincrásicas de hipersensibilidad, después de la administración de comprimidos e inyecciones de azatioprina. Las características clínicas incluyen malestar general, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos, exantema, erupción cutánea, vasculitis, eritema nodoso, mialgia, artralgia, hipotensión, disfunción renal, disfunción hepática y colestasis (ver Trastornos hepatobiliares).

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

La retirada inmediata de azatioprina y la instauración de soporte circulatorio cuando fue apropiado han conducido a la recuperación en la mayoría de los casos.

Otra patología subyacente marcada ha contribuido a las muy raras muertes notificadas.
Después de una reacción de hipersensibilidad a los comprimidos y la inyección de azatioprina, se debe considerar cuidadosamente la necesidad de una administración continuada de forma individual.

Desórdenes gastrointestinales

Algunos pacientes experimentan náuseas cuando se les administra azatioprina por primera vez. Con la administración oral, las náuseas parecen aliviarse administrando los comprimidos después de las comidas. Sin embargo, la administración de comprimidos de azatioprina después de las comidas puede reducir la absorción oral, por lo que debe considerarse la monitorización de la eficacia terapéutica después de la administración de esta forma (ver secciones Posología y forma de administración, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacocinéticas).
Se han descrito complicaciones graves, como colitis, diverticulitis y perforación intestinal, en receptores de trasplantes que reciben terapia inmunosupresora. Sin embargo, la etiología no está claramente establecida y los corticosteroides en dosis altas pueden estar implicados. En pacientes tratados con azatioprina por enfermedad inflamatoria intestinal se han notificado casos de diarrea grave que se repite con la reexposición al tratamiento. Al tratar a estos pacientes, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que la exacerbación de los síntomas esté relacionada con el medicamento.

Se ha informado de pancreatitis en un pequeño porcentaje de pacientes en tratamiento con azatioprina, particularmente en pacientes con trasplante renal y aquellos diagnosticados con enfermedad inflamatoria intestinal.

Trastornos hepatobiliares

Ocasionalmente se han notificado colestasis y deterioro de la función hepática en asociación con el tratamiento con azatioprina y, por lo general, son reversibles al suspender el tratamiento. Esto puede estar asociado con síntomas de una reacción de hipersensibilidad (ver Trastornos del sistema inmunológico).

Se ha descrito un 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 venooclusiva e hiperplasia nodular regenerativa. En algunos casos, la abstinencia de azatioprina ha resultado en una mejora temporal o permanente de la histología y los síntomas del hígado.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

La caída del cabello se ha descrito en varias ocasiones en pacientes que reciben azatioprina y otros agentes inmunosupresores. En muchos casos, la afección se resolvió espontáneamente a pesar de continuar con la terapia.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean los mismos que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

SOBREDOSIS:

Síntomas y signos

Los principales signos de sobredosis con Imuran son infección inexplicable, ulceración de la garganta, hematomas y sangrado y son consecuencias de la depresión de la médula ósea la cual puede ser a su máximo después de 9 a 14 días.
También pueden presentarse sangrado espontáneo y decaimiento prolongado. Es más probable que estos signos se manifiesten después de una sobredosis crónica, que de una sobredosis aguda.
Hubo un reporte de un paciente que ingirió una sola sobredosis de 7,5g de azatioprina. Los efectos tóxicos inmediatos de esta sobre dosis fueron: náuseas, vómitos y diarrea, seguido de leucopenia leve y anomalías leves en la función hepática. La recuperación no presentó eventos.

Tratamiento

Como no existe un antídoto específico, los hemogramas deben controlarse de cerca y deben instituirse medidas de apoyo generales, junto con una transfusión de sangre adecuada, si es necesario. Las medidas activas (como el uso de carbón activado) pueden no ser efectivas en caso de sobredosis de azatioprina, a menos que el procedimiento se pueda realizar dentro de los 60 minutos posteriores a la ingestión.

El tratamiento adicional debe ser el clínicamente indicado o recomendado por el centro nacional de intoxicaciones, cuando esté disponible.

Se desconoce el valor de la diálisis en pacientes que han tomado una sobredosis de azatioprina, aunque la azatioprina es parcialmente dializable.

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.
Linea Gratuita Nacional 0-800-333-0160.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

PRESENTACION:
Envase conteniendo 25 y 100 comprimidos recubiertos de 50 mg.
CONSERVACION:
Conservar a temperatura inferior a 25°C. Proteger de la luz. Mantener en un lugar seco.

Producto de ASPEN LABS S.A. de C.V.
Elaborado por Excella GmbH & Co KG Nürnberger Strasse 12, 90537 Feucht, Alemania
Importado y comercializado por **ASPEN ARGENTINA S.A.**
Tres arroyos Nº 329, Unidad Funcional Nº 43, Apartamento II, Haedo, Partido de Morón
Pcia de Buenos Aires, Argentina.
Información a profesionales y usuarios: 0-800-122-0411.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.
Certificado N° 32.968.
Directora Técnica: Carla Di Verniero - Farmacéutica

Fecha revisión:
Disposición ANMAT Nro
Revisión de texto SPCU 07-Nov-2019- CCDS v26

anmat
AVILA Maria Gabriela
CUIL 27210588952

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-103824174-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Octubre de 2021

Referencia: EX-2021-48254747 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.28 11:58:48 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.28 11:58:49 -03:00

Proyecto de Información para el paciente Imuran

Imuran®

Azatioprina 50 mg

Comprimidos recubiertos

Cada comprimido contiene: azatioprina, los demás componentes son lactosa, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, ácido esteárico, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa y propilenglicol 400.

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado) Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica"

En este prospecto:

1. Qué es Imuran y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Imuran
3. Cómo tomar Imuran
4. Posibles efectos secundarios
5. Conservación de Imuran
6. Más información

1. Qué es Imuran y para qué se utiliza.

Las tabletas de Imuran contienen un medicamento llamado azatioprina. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados inmunosupresores. Estos medicamentos reducen la actividad del sistema inmunológico de su cuerpo. Imuran es utilizado paras:

- evitar que su cuerpo rechace un trasplante de órganos
- tratar enfermedades en las que su sistema inmunológico reacciona contra su propio cuerpo (llamadas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide).

Pregúntele a su médico, enfermera o farmacéutico si desea recibir más explicaciones sobre estos usos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

2. Antes de tomar Imuran

No tome Imuran si:

- es alérgico (hipersensible) a azatioprina, mercaptopurina o cualquiera de los demás componentes de Imuran (incluidos en la sección 6).

No tome Imuran si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico antes de tomar Imuran.

Tenga especial cuidado con Imuran

Consulte con su médico, enfermera o farmacéutico antes de tomar Imuran si:

- tiene una enfermedad del hígado o del riñón
- tiene el "síndrome de Lesch-Nyhan". Esta es una condición rara que se da en familias causada por la falta de algo llamado HPRT o "hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa".
- tiene una condición en la que su cuerpo produce muy poco de algo llamado TPMT o "tiopurina metiltransferasa"
- alguna vez ha padecido varicela o herpes zóster.

Mutación del gen NUDT15

Si tiene una mutación hereditaria en el gen NUDT15 (un gen que participa en la degradación de Imuran en el cuerpo), tiene un mayor riesgo de infecciones y pérdida de cabello y su médico puede en este caso darle una menor dosis.

Si no está seguro de si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico antes de tomar Imuran.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Imuran.

Si está recibiendo terapia inmunosupresora, tomar Imuran podría aumentar su riesgo de:

- tumores, incluido el cáncer de piel. Por lo tanto, cuando tome Imuran, evite la exposición excesiva a la luz solar, use ropa protectora y use protector solar protector con un factor de protección alto.
- trastornos linfoproliferativos

  o el tratamiento con Imuran aumenta su riesgo de desarrollar un tipo de cáncer llamado trastorno linfoproliferativo. Con un régimen de tratamiento que contiene múltiples inmunosupresores (incluidas las tiopurinas), esto puede provocar la muerte.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

o Una combinación de múltiples inmunosupresores, administrada concomitantemente, aumenta el riesgo de trastornos del sistema linfático debido a una infección viral (trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB)).

Tomar Imuran podría ponerlo en mayor riesgo de:

- desarrollar una afección grave llamada síndrome de activación de macrófagos (activación excesiva de los glóbulos blancos asociada con la inflamación), que generalmente ocurre en personas que tienen ciertos tipos de artritis

Tomando otros medicamentos

Informe a su médico, enfermero o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta, incluidos los medicamentos a base de plantas. Esto se debe a que Imuran puede afectar la forma en que actúan algunos medicamentos.

Además, algunos otros medicamentos pueden afectar la forma en que actúa Imuran.

En particular, informe a su médico, enfermero o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- alopurinol: utilizado para la gota
- tubocurarina o succinilcolina: se utilizan durante las operaciones
- warfarina: se utiliza para la formación de coágulos de sangre
- penicilamina: se utiliza para la artritis reumatoide
- cotrimoxazol: utilizado para infecciones
- captopril - utilizado para la presión arterial alta o problemas cardíacos
- cimetidina: se utiliza para las úlceras de estómago y la indigestión
- indometacina: se usa para el dolor y la inflamación
- furosemida: se usa para la presión arterial alta y problemas cardíacos
- olsalazina o mesalazina: se utilizan para un problema intestinal llamado colitis ulcerosa
- sulfasalzina o balsalazida: se utilizan para la artritis reumatoide o la colitis ulcerosa.

Si no está seguro de si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico antes de tomar Imuran.

Recibir vacunas mientras esté tomando Imuran

Si va a recibir una vacuna, hable con su médico o enfermera antes de recibirla. Esto se debe a que es posible que las vacunas no funcionen correctamente mientras esté tomando Imuran.

Pruebas que puede tener mientras toma Imuran

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Su médico puede pedirle que se haga un análisis de sangre mientras esté tomando Imuran. Esto es para comprobar su recuento de células sanguíneas. Su médico puede cambiar su dosis de Imuran después de la prueba.

Intentando tener un bebé, embarazo y lactancia

- No tome Imuran si es un hombre que está intentando tener un bebé. Esto se debe a que puede afectar al bebé.
- No tome Imuran si es una mujer embarazada o cree que podría quedar embarazada. Esto se debe a que puede afectar al bebé.
- No tome Imuran si está amamantando. Esto se debe a que pueden pasar pequeñas cantidades a la leche materna. Consulte a su médico, matrona o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento, si está embarazada o en periodo de lactancia.

Imuran y el sol

Mientras toma Imuran, es más probable que desarrolle algunos tipos de cánceres, como el cáncer de piel. Algunas personas también se vuelven sensibles a la luz solar, lo que puede provocar decoloración de la piel o erupción cutánea. Tenga cuidado de evitar demasiado sol, cúbrase y use protector solar.

Infección por varicela / herpes

La infección por varicela o herpes zóster puede volverse grave en pacientes que toman medicamentos inmunosupresores. Por lo tanto, debe evitar el contacto con cualquier persona que padezca varicela o herpes zóster.

3. Cómo tomar Imuran

Siga exactamente las instrucciones de administración de Imuran indicadas por su médico. Debe consultar con su médico, enfermera o farmacéutico si no está seguro. La dosis de Imuran que tome depende de su enfermedad y de su gravedad.

La dosis también depende de su edad, su peso y qué tan bien están funcionando su hígado y riñones. Su médico le explicará esto.

Para evitar que su cuerpo rechace un trasplante de órganos

En el primer día

- la dosis habitual es de hasta 5 mg por kg de peso corporal.

Por el resto de su tratamiento

- tomará entre 1 y 4 mg por kg de peso corporal cada día.

Para otras condiciones

Al inicio de su tratamiento

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- tomará de 1 a 3 mg por kg de peso corporal cada día
- su médico puede reducir su dosis más adelante.

Si toma más Imuran del que debiera

Si toma más Imuran del que debiera, consulte con su médico o acuda a un hospital inmediatamente. Lleve el paquete de medicamentos con usted.

Si olvidó tomar Imuran

- Si olvidó tomar Imuran, informe a su médico.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene más preguntas sobre Imuran y cómo tomarlo, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico.

4. Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, Imuran puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los siguientes efectos secundarios pueden ocurrir con este medicamento:

Deje de tomar Imuran y consulte a un médico de inmediato, si nota alguno de los siguientes efectos secundarios graves, es posible que necesite tratamiento médico urgente:

• reacción alérgica, los signos pueden incluir:

- cansancio general, mareos, sensación de malestar (náuseas), vómitos o diarrea.
- temperatura alta (fiebre), escalofríos o escalofríos
- enrojecimiento de la piel o erupción cutánea
- dolor en los músculos o articulaciones
- cambios en la cantidad y el color de la orina (problemas renales)
- mareos, confusión, sensación de desvanecimiento o debilidad, provocados por la tensión arterial baja

• le salen moretones con más facilidad o nota algún sangrado inusual

• tiene fiebre alta u otros signos de infección

• se siente extremadamente cansado

• nota bultos en cualquier parte de su cuerpo

• nota algún cambio en la piel, por ejemplo, ampollas o descamación

• su salud empeora repentinamente

• entra en contacto con alguien que sufre de varicela o herpes zóster.

Si nota alguno de los casos anteriores, deje de tomar Imuran y consulte a un médico de inmediato.

Otros efectos secundarios incluyen:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas)

- infecciones causadas por virus, hongos o bacterias
- reducción de la función de la médula ósea, que puede hacerle sentir mal o aparecer en sus análisis de sangre
- nivel bajo de glóbulos blancos en sus análisis de sangre, que puede causar una infección.

Frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 personas)

- nivel bajo de plaquetas en sangre, que puede causarle hematomas o sangrado fácilmente.

Poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 personas)

- nivel bajo de glóbulos rojos, que puede causarle cansancio, dolores de cabeza, dificultad para respirar al hacer ejercicio, mareos y palidez
- Inflamación del páncreas, que puede causarle un dolor severo en la parte superior del estómago, con náuseas y vómitos.
- problemas hepáticos, que pueden causar heces pálidas, orina oscura, picazón y coloración amarillenta de la piel y los ojos.

Raras (afectan a menos de 1 de cada 1.000 personas)

- problemas con la sangre y la médula ósea que pueden provocar debilidad, cansancio, palidez, dolores de cabeza, dolor en la lengua, dificultad para respirar, hematomas o infecciones
- problemas intestinales que provocan diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, malestar (náuseas) y vómitos
- pérdida de cabello que puede mejorar aunque continúe tomando Imuran
- daño hepático severo que puede poner en peligro la vida
- varios tipos de cánceres, incluidos los cánceres de sangre, linfáticos y piel
- Sensibilidad a la luz solar que puede provocar decoloración de la piel o erupción.

Muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 personas)

- Inflamación de los pulmones que provoca dificultad para respirar, tos y fiebre.

Si alguno de los efectos adversos se agrava o si nota cualquier otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, por favor informe a su médico, enfermera o farmacéutico.

5. Conservación de Imuran

- No conservar a temperatura superior a 25 ° C.
- Proteger de la luz.
- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- No utilice Imuran después de la fecha de caducidad que se indica en la etiqueta. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Más información

Qué contiene Imuran

- El principio activo es azatioprina.
- Los demás componentes son lactosa, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, ácido esteárico, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa y propilenglicol 400.
- No hay colorantes en las tabletas amarillas.
- El colorante de las tabletas de color naranja contiene dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto de Imuran y contenido del envase

• Las tabletas de Imuran están cubiertas por una fina capa y vienen en dos concentraciones y colores.

• Los comprimidos de color naranja contienen 25 mg del ingrediente activo azatioprina.

• Los comprimidos amarillos contienen 50 mg de azatioprina.

Este folleto resume la información más importante de IMURAN, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños

No use este medicamento si la etiqueta o el envase esta dañado.

Ud. puede tomar/usar IMURAN hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome IMURAN luego de la fecha de vencimiento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente por favor complete la ficha disponible en http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llame a ANMAT responde 0800-333-1234”

“Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud- Certificado Nº32.968.

Elaborado por EXCELLA GmbH & Co. KG, Nürnberger Strasse 12, 90537, Feucht, Alemania

Imuran es una marca registrada de Aspen. Reservados todos los derechos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-103824335-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Octubre de 2021

Referencia: EX-2021-48254747 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.28 11:58:59 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.28 11:59:00 -03:00