

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 50 mg

Versión: 1

Fecha emisión: 20-10-2015

#### 1. DENOMINACION

Nombre : Azatioprina comprimidos 50 mg  
Principio Activo : Azatioprina  
Forma Farmacéutica : Comprimidos

#### 2. PRESENTACION Y FORMULA

**Cada comprimido contiene:** Azatioprina 50 mg.

**Excipientes:** (según ultima formula aprobada).

#### 3. CATEGORIA

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes inmunosupresores, código ATC: L04AX0.

#### 4. INDICACIONES TERAPEUTICAS

Se indica en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria de grado moderado a severo (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) en los pacientes que requieren la administración de una terapia con corticosteroides, en aquellos incapaces de tolerar alguna terapia con corticosteroides o en los pacientes cuya enfermedad sea resistente a otra terapia estándar de primera línea. Azatioprina, ya sea solo o por lo general en combinación con corticosteroides y/u otros fármacos y procedimientos, se ha usado con beneficio clínico (el cual puede incluir reducción de la dosis o suspensión de los corticosteroides) en una proporción de pacientes que padecen lo siguiente: artritis reumatoide severa; lupus eritematoso sistémico; dermatomiositis y poliomiositis; hepatitis crónica activa autoinmune; pénfigo vulgar; poli arteritis nodosa; anemia hemolítica autoinmune; púrpura trombocitopènica idiopática crónica, resistente al tratamiento esclerosis múltiple recidivante y remitente

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

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 50 mg

Versión: 1

Fecha emisión: 20-10-2015

~~Indicado en la Enfermedad inflamatoria intestinal de moderada a grave.~~

~~Indicado en la Esclerosis múltiple recurrente remitente clínicamente definida.~~

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

---

---

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

#### 5. FORMA DE ADMINISTRACION Y POSOLOGIA

##### *Uso en adultos*

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

La dosis de mantenimiento debe estar en el rango de 1-4 mg/kg/día por vía oral y debe ser ajustada de acuerdo a las necesidades clínicas y a la tolerancia hematológica.

El tratamiento debe mantenerse indefinidamente aunque sólo se precisen dosis bajas, a no ser que aparezca una contraindicación. La interrupción del tratamiento, incluso después de varios años, supone un gran riesgo de rechazo en las semanas siguientes.

Dosis en Enfermedad Inflamatoria Intestinal: La dosis efectiva se encuentra entre 2-3 mg/kg/día y debe ser ajustada de acuerdo a las necesidades clínicas y a la tolerancia hematológica. Se recomienda una duración del tratamiento de al menos 12 meses, teniendo en cuenta que la respuesta a azatioprina puede no ser clínicamente aparente hasta 3-4 meses después de iniciado el mismo.

Dosis en Esclerosis Múltiple: La posología habitual es de 2,5 mg/kg/día administrada en una a tres tomas. Es conveniente esperar un mínimo de un año antes de elaborar conclusiones sobre los resultados del tratamiento. Si el tratamiento es eficaz y bien tolerado, se recomienda la retirada del

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 50 mg

Versión: 1

Fecha emisión: 20-10-2015

mismo después de cinco años sin nuevos brotes ni agravamiento de la discapacidad. La continuidad del tratamiento debe reconsiderarse tras diez años de terapia continuada ya que el posible riesgo de carcinogenicidad aumenta a partir de los 10 años de tratamiento continuado.

Dosis en otros procesos: la dosis y la duración del tratamiento variarán de acuerdo con la enfermedad, su gravedad y la respuesta clínica obtenida. Esta puede no ser evidente hasta después de algunos días e incluso semanas o meses de iniciarse el tratamiento.

Para la mayoría de las enfermedades la dosis inicial es de 2-2,5 mg/kg/día por vía oral que deberá ser ajustada, dentro de estos límites dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia hematológica.

Dosis en hepatitis crónica activa: La dosis es de 1-1,5 mg/kg/día por vía oral.

Es recomendable administrar este medicamento durante las comidas para evitar molestias gastrointestinales.

#### ***Uso en insuficiencia renal y/o hepática***

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, las dosis debe ser la más baja posible dentro del rango normal (Ver sección de Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

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

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

Se debe realizar un cuidadoso seguimiento de la respuesta hematológica y reducir la dosis de mantenimiento a lo mínimo requerido para obtener respuesta clínica.

#### ***Uso en niños***

Dosis en trasplantes: Ver uso en adultos en trasplantes.

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

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

#### **Forma de administración:**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 50 mg

Versión: 1

Fecha emisión: 20-10-2015

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

#### 6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. En personas con hipersensibilidad a 6- mercaptopurina (6-MP) está igualmente contraindicado ya que es muy probable que presenten hipersensibilidad a azatioprina.

#### 7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

##### ***Monitorización***

Existen riesgos potenciales con el uso de azatioprina. Debe ser prescrito solamente si el paciente puede ser adecuadamente monitorizado para controlar los efectos tóxicos a lo largo de la duración de la terapia.

Se sugiere que durante las primeras 8 semanas de terapia, se hagan recuentos sanguíneos, incluyendo plaquetas, semanales o más frecuentemente si se usan dosis altas o si se trata de pacientes con graves problemas renales y/o hepáticos. La frecuencia del recuento puede irse reduciendo según se avanza en la terapia, aunque se sigue recomendando un recuento sanguíneo mensual o al menos a intervalos no mayores de 3 meses.

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

Los individuos con déficit hereditario de la enzima Tio Purina Metil Transferasa (TPMT) manifiestan una exagerada sensibilidad al efecto mielosupresor de la azatioprina y son propensos a desarrollar una rápida mielosupresión tras el inicio de tratamiento con este medicamento. Este problema podría verse agravado por la asociación de azatioprina con fármacos que inhiben la TPMT, como la olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. También se ha comunicado una posible asociación entre una actividad disminuida de la TPMT y leucemias secundarias y mielodisplasia en individuos que reciben 6-mercaptopurina (uno de los metabolitos de la azatioprina) en combinación con otros citotóxicos (ver sección Reacciones adversas). Algunos laboratorios ofrecen una evaluación de la actividad enzimática de la TPMT, aunque estos tests no han demostrado que identifiquen todos los pacientes con riesgo de toxicidad severa. Por lo tanto la monitorización estrecha de los recuentos sanguíneos todavía es necesaria.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 50 mg

Versión: 1

Fecha emisión: 20-10-2015

#### *Insuficiencia renal y/o hepática*

Se ha sugerido que la toxicidad de azatioprina puede ser incrementada en presencia de insuficiencia renal, pero estudios controlados no apoyan esta sugerencia.

No obstante, se recomienda que las dosis utilizadas sean las más bajas dentro del rango normal de uso y que las respuestas hematológicas sean cuidadosamente monitorizadas. Si ocurren desórdenes hematológicos, la dosis debe ser reducida.

Este medicamento debe ser usado con precaución en pacientes con disfunción hepática, y se deben realizar recuentos sanguíneos regulares así como, pruebas funcionales hepáticas. En tales pacientes el metabolismo de azatioprina puede estar alterado, y la dosis del medicamento debe ser reducida a las más bajas dentro del rango normal de uso. Si se originan trastornos hepáticos o hematológicos, se debe reducir la dosis.

Una evidencia limitada sugiere que azatioprina no es beneficioso en pacientes con déficit de la Hipoxantinaguanina- fosforibosil-transferasa (Síndrome de Lesch-Nyhan). Por lo tanto, dado que en estos pacientes el metabolismo de la azatioprina es anormal, no se considera prudente el uso de este fármaco.

#### **Mutagenicidad**

Se han demostrado anomalías cromosómicas tanto en hombres como en mujeres tratadas con azatioprina. Es difícil valorar el papel de este medicamento en el desarrollo de estas anomalías.

Se han demostrado anomalías cromosómicas, que desaparecen con el tiempo, en linfocitos procedentes de pacientes tratados con azatioprina. Excepto en casos extremadamente raros, no se han observado evidencias físicas de las anomalías en pacientes tratados con azatioprina.

La azatioprina asociada a luz del espectro ultravioleta ha demostrado poseer un efecto lítico sinérgico en pacientes tratados con azatioprina por diversos trastornos.

#### **Efectos sobre la fertilidad**

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 50 mg

Versión: 1

Fecha emisión: 20-10-2015

#### ***Carcinogenicidad***

Los pacientes que están recibiendo un tratamiento inmunosupresor, tienen un elevado riesgo para desarrollar linfomas u otro tipo de tumores, principalmente cáncer de piel (melanoma y otros), sarcomas (de Kaposi y otros) y cáncer de cérvix *in situ*. El riesgo va en relación con la intensidad y duración de la inmunosupresión más que con la utilización de un agente específico. Se ha descrito que la reducción o la retirada de la inmunosupresión pueden provocar la regresión parcial o completa del linfoma y del sarcoma de Kaposi.

Los pacientes tratados con múltiples agentes inmunosupresores pueden presentar mayor riesgo de mielodisplasia por tanto, el tratamiento debe mantenerse al nivel mínimo eficaz. Como es normal en pacientes con riesgo de desarrollar cáncer de piel, se recomienda una exposición limitada a la luz solar y UV, y el uso de altos factores de protección y ropa protectora.

#### ***Infección por el virus Varicela Zoster***

La infección por el virus varicela zoster (VVZ; varicela y herpes zoster) puede agravarse durante la administración de inmunosupresores. Se debe ir con precaución, especialmente respecto a lo siguiente:

Antes del comienzo de la administración de inmunosupresores, el prescriptor debe comprobar si el paciente tiene antecedentes de VVZ. Una evaluación serológica puede ser útil para determinar la exposición previa. Los pacientes sin antecedentes de exposición deben evitar el contacto con individuos con varicela o herpes zoster. Si el paciente se expone a VVZ, se debe ir con cuidado para evitar que desarrolle varicela o herpes zoster, y puede considerarse una inmunización pasiva con inmunoglobulina varicela-zoster (IGVZ).

Si el paciente sufre una infección por VVZ, se deberán tomar las medidas adecuadas, que incluirán terapia antiviral y cuidados adicionales.

#### ***Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)***

Se ha notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección oportunista causada por el virus JC, en pacientes que reciben azatioprina en combinación con otros agentes inmunosupresores.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 50 mg

Versión: 1

Fecha emisión: 20-10-2015

A los primeros signos o síntomas de sospecha de LMP debe suspenderse el tratamiento y llevarse a cabo la evaluación adecuada para establecer un diagnóstico (ver sección Reacciones Adversas).

#### ***Advertencias relacionadas con los excipientes***

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

- ***Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción***

#### Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol

El alopurinol, oxipurinol y tiopurinol inhiben la actividad de la Xantina Oxidasa resultando en una reducción de la conversión del ácido 6-tioinosínico biológicamente activo en ácido 6-tiourico biológicamente inactivo. Cuando se administra en forma concomitante el alopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol con la 6-mercaptopurina o azatioprina, la dosis de 6-mercaptopurina y azatioprina debe ser reducida a un cuarto de la dosis original.

#### Agentes bloqueantes neuromusculares

Este medicamento puede potenciar el bloqueo neuromuscular producido por agentes despolarizantes tales como la succinilcolina y reducir el bloqueo producido por agentes no-despolarizantes tales como la tubocurarina. Hay una considerable variabilidad en la potencia de esta interacción.

#### Warfarina

Se ha informado sobre la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina cuando se administró azatioprina.

#### Citostáticos/agentes mielosupresores

Cuando sea posible, se debe evitar la administración concomitante de fármacos citostáticos o fármacos de efecto mielosupresor tales como penicilamina. Hay informes clínicos contradictorios sobre interacciones, con el resultado de serias anomalías hematológicas entre azatioprina y cotrimoxazol.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 50 mg

Versión: 1

Fecha emisión: 20-10-2015

También existe un informe sobre un caso que sugiere que se pueden desarrollar trastornos hematológicos tras la administración concomitante de azatioprina y captopril.

También se ha sugerido que la cimetidina e indometacina pueden tener efectos mielosupresores, los cuales pueden ser incrementados por administración concomitante con azatioprina.

#### Aminosalicilatos

Puesto que existe evidencia “in vitro” de que los derivados de aminosalicilatos (olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TMPT, deberían administrarse con precaución en pacientes en tratamiento concomitante con este medicamento (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### Otras interacciones

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

#### ***Vacunas***

La actividad inmunosupresora de azatioprina podría dar lugar a una respuesta atípica y potencialmente nociva frente a vacunas vivas y en consecuencia, la administración de vacunas vivas a pacientes que están recibiendo azatioprina está contraindicada en líneas generales.

Es probable observar una reducción de la respuesta a vacunas inactivadas, tal como se ha observado en la respuesta a la vacuna de la hepatitis B en pacientes tratados con una combinación de azatioprina y corticosteroides.

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

- **Embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 50 mg

Versión: 1

Fecha emisión: 20-10-2015

La evidencia sobre la teratogenicidad de azatioprina en el hombre es controvertida. Como sucede con cualquier quimioterapia citotóxica, deberían aconsejarse precauciones contraceptivas en el caso de que cualquier miembro de la pareja esté recibiendo este medicamento.

Se han observado casos de nacimientos prematuros y niños con bajo peso al nacer, después del tratamiento con azatioprina de la madre, particularmente en combinación con corticosteroides.

También han aparecido casos de abortos espontáneos después del tratamiento de la madre o del padre con azatioprina.

Se ha encontrado azatioprina y/o sus metabolitos, en baja concentración, en sangre fetal y líquido amniótico tras su administración a la madre.

Se ha informado de la aparición de leucopenia y trombocitopenia en algunos neonatos de madres que recibieron azatioprina durante el embarazo. Se recomienda una vigilancia hematológica especial durante el embarazo.

#### **Lactancia**

No existen datos del efecto de azatioprina sobre la conducción o la capacidad de manejar maquinaria. A partir de la farmacología del producto no puede deducirse ningún efecto negativo sobre estas actividades.

- **Reacciones adversas**

No existe documentación clínica actual de este producto para que pueda ser usada como soporte para la determinación de la frecuencia de reacciones adversas. La incidencia de las reacciones adversas puede variar dependiendo de la indicación. Se ha utilizado el siguiente convenio para la clasificación de la frecuencia: muy frecuentes > 1/10, frecuentes  $\geq 1/100$ , <1/10, poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  y <1/100, raras  $\geq 1/10.000$  y <1/1.000, muy raras <1/10.000.

#### Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: infecciones víricas, fúngicas y bacterianas en pacientes trasplantados que reciben azatioprina en combinación con otros inmunosupresores.

Poco frecuentes: infecciones víricas, fúngicas y bacterianas en otros grupos de pacientes.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 50 mg

Versión: 1

Fecha emisión: 20-10-2015

Los pacientes que estén en tratamiento con este medicamento sólo o en combinación con otros inmunosupresores, particularmente corticosteroides, han mostrado una susceptibilidad aumentada a infecciones virales, bacterianas y fúngicas, incluyendo infección grave o atípica por varicela, herpes zoster y otros agentes infecciosos (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Muy raras: se han notificado casos de infecciones por el virus JC asociado a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) tras el uso de azatioprina en combinación con otros agentes inmunosupresores (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

Raras: neoplasias, incluyendo linfomas exceptuando el de Hodgkin, cáncer de piel (melanomas u otros), sarcomas (de Kaposi u otros) y cáncer de cérvix *in situ*, leucemia mieloide aguda y mielodisplasia. (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

El riesgo de desarrollar linfomas, exceptuando el de Hodgkin, u otros tumores, principalmente cáncer de piel (melanoma u otro), sarcomas (de Kaposi u otros) y cáncer de cérvix *in situ*, se incrementa en pacientes que han recibido fármacos inmunosupresores, concretamente en pacientes trasplantados que reciben tratamiento agresivo, por lo que tales tratamientos deben mantenerse a los niveles efectivos más bajos. El aumento en el riesgo de desarrollar linfomas exceptuando el de Hodgkin en pacientes inmunosuprimidos con artritis reumatoide, en comparación con la población general, parece estar relacionado, al menos en parte, con la propia enfermedad.

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

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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

Frecuentes: trombocitopenia.

Poco frecuentes: anemia.

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

Este medicamento puede asociarse con cierta depresión de la función de la médula ósea dosis-dependiente y reversible, expresada habitualmente como leucopenia, aunque también es posible su aparición en forma de anemia o trombocitopenia y con menos frecuencia, como agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica. Esto ocurre particularmente en pacientes predispuestos a padecer mielotoxicidad, como en el caso de un déficit de TPMT, insuficiencia renal o hepática y en pacientes a

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 50 mg**

Versión: 1

Fecha emisión: 20-10-2015

los que no se les reduzcan la dosis de azatioprina cuando reciban tratamiento concomitante con alopurinol.

Asociados a la utilización de azatioprina se han podido observar incrementos reversibles y dosis-dependientes en el volumen corpuscular medio (VCM) y contenido de hemoglobina. También se han observado cambios megaloblásticos en médula ósea, aunque son muy raras la anemia megaloblástica o hipoplasia eritroide.

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad.

Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Ocasionalmente, tras la administración de azatioprina, se han descrito varios síndromes clínicos graves que parecen ser manifestaciones idiosincrásicas de hipersensibilidad. El cuadro clínico incluye: malestar general, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, rigidez, exantema, rash, vasculitis, mialgia, artralgia, hipotensión, disfunción renal, disfunción hepática y colestasis (Ver sección Reacciones adversas – Trastornos hepatobiliares).

En muchos casos, la reintroducción ha confirmado la relación con azatioprina.

La retirada inmediata de azatioprina y la instauración de medidas de soporte circulatorio, cuando fueron precisas, consiguieron la recuperación en la mayoría de los casos.

Se ha informado de algunos casos de muerte, muy raros, en los cuales han contribuido otras patologías subyacentes.

Tras una reacción de hipersensibilidad debida a azatioprina, la continuidad del tratamiento debe ser cuidadosamente considerada de forma individual.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: neumonitis reversible.

#### Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas.

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

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 50 mg**

Versión: 1

Fecha emisión: 20-10-2015

Poco frecuentes: pancreatitis.

Muy raras: colitis, diverticulitis y perforación intestinal en pacientes trasplantados, grave diarrea en enfermedad inflamatoria intestinal.

En pacientes trasplantados que recibían terapia inmunosupresora se han descrito complicaciones graves, incluyendo colitis, diverticulitis y perforación intestinal. Sin embargo, la etiología no está claramente establecida, y podrían estar implicadas las altas dosis de esteroides. En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con azatioprina se ha informado de la aparición de diarrea grave, recurrente con la reintroducción. La posibilidad de que el agravamiento del cuadro pueda estar relacionado con el fármaco debe ser tenido en consideración durante el tratamiento de estos pacientes.

Se ha descrito pancreatitis en un pequeño porcentaje de pacientes en tratamiento con azatioprina, especialmente en trasplantados renales y aquellos diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal. Existen dificultades para asociar la pancreatitis con la administración de un fármaco en particular, aunque la reintroducción ha confirmado la relación con azatioprina en algunas ocasiones.

#### Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes: colestasis y deterioro de las pruebas de la función hepática.

Raras: grave daño hepático.

Ocasionalmente se ha comunicado la aparición de colestasis y deterioro de la función hepática, asociados al tratamiento con este medicamento, con carácter reversible en cuanto se abandona la terapia. Este hecho puede ir asociado con síntomas de una reacción de hipersensibilidad (Ver sección Reacciones adversas – Trastornos del sistema inmunológico).

Se ha descrito, fundamentalmente en pacientes trasplantados, la aparición de una rara, aunque grave, enfermedad hepática, asociada con la administración crónica de azatioprina. Histológicamente se ha encontrado dilatación sinusoidal, peliosis hepática, enfermedad veno-oclusiva e hiperplasia nodular regenerativa. En algunos casos la retirada de azatioprina ha producido una mejoría temporal o permanente de la histología hepática y de la sintomatología.

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 50 mg

Versión: 1

Fecha emisión: 20-10-2015

Raras: alopecia.

La pérdida de cabello se ha descrito en numerosas ocasiones asociada al tratamiento con azatioprina u otros inmunosupresores. En multitud de ocasiones la situación se resuelve de forma espontánea a pesar de la continuación de la terapia. La relación entre alopecia y azatioprina no está clara.

- **Sobredosis**

#### ***Signos y Síntomas***

Las infecciones inexplicables, las ulceraciones de garganta, los hematomas y el sangrado son signos inequívocos de sobredosis de azatioprina, y son el resultado de una mielodepresión que puede ser máxima tras 9-14 días. Estos signos suelen manifestarse más probablemente tras la sobredosificación crónica, más que tras una sobredosis aguda y única. Se ha comunicado el caso de un paciente que ingirió una sobredosis única de 7,5 g de azatioprina. Los efectos tóxicos inmediatos incluyeron náuseas, vómitos y diarrea, seguidos de una leucopenia moderada y anomalías leves en el funcionalismo hepático. La recuperación fue total.

#### ***Tratamiento***

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

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

## **8. FARMACOLOGIA**

#### ***Mecanismo de acción***

Aunque se desconoce el mecanismo de acción preciso de la azatioprina, se han sugerido varias hipótesis:

1. La producción de 6-MP que actúa como un antimetabolito de las purinas.
2. El posible bloqueo de grupos -SH mediante alquilación.
3. La inhibición de múltiples vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo así la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune.
4. El daño al ADN a través de la incorporación de tio-análogos purínicos.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 50 mg

Versión: 1

Fecha emisión: 20-10-2015

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

#### ***Efectos farmacodinámicos***

Azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP). La actividad de la parte metilnitroimidazol, un metabolito de la azatioprina, no se ha definido claramente. Sin embargo, en diferentes sistemas parece modificar la actividad de la azatioprina al compararla con la 6-MP. Los niveles plasmáticos de azatioprina y 6-MP no se correlacionan bien con la eficacia terapéutica o la toxicidad de la azatioprina, y por lo tanto no tienen ningún valor diagnóstico.

#### **Propiedades farmacocinéticas**

##### ***Absorción***

Azatioprina presenta una buena absorción en tracto gastrointestinal alto.

##### ***Distribución***

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

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

##### ***Metabolismo***

La azatioprina se rompe *in vivo* rápidamente para formar 6-MP y metilnitroimidazol. La 6-MP cruza las membranas celulares fácilmente y se convierte intracelularmente en unas purinas tioanalogas, que incluyen el principal nucleótido activo, el ácido tioinosínico. La velocidad de conversión es variable entre personas. La oxidación de la 6-MP a un metabolito inactivo, ácido tioúrico, se lleva a cabo por la xantino oxidasa, una enzima inhibida por el alopurinol.

##### ***Eliminación***

La 6-MP se elimina principalmente en forma del metabolito oxidado inactivo ácido tioúrico, tanto si se administra directamente o es un derivado *in vivo* de la azatioprina.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZATIOPRINA COMPRIMIDOS 50 mg**

Versión: 1

Fecha emisión: 20-10-2015

**9. DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD*****Teratogenicidad***

Estudios en ratas preñadas, ratones y conejos usando azatioprina en dosis a partir de 5-15 mg/kg/día durante el período de organogénesis, ha demostrado varios grados de anomalías fetales.

La teratogenicidad fue evidente en conejos a dosis de 10 mg/kg/día.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a la temperatura indicada en el envase.

Conservar en el envase original.

**11.- BIBLIOGRAFIA**

- 1) **Ficha técnica Imurel comprimidos recubiertos con película** de Monografías oficiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario, [en línea], [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) [consulta 10/10/2015]
- 2) **Prospecto Imurel comprimidos recubiertos con película** de Monografías oficiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario, [en línea], [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) [consulta 10/10/2015]