AZATIOPRINA ADIUM®

AZATIOPRINA

50 mg

Comprimidos – Vía Oral

Industria Argentina — Venta Bajo Receta Profesional

FÓRMULA:

Cada comprimido contiene:

Azatioprina	50,00 mg
Lactosa	
Croscarmelosa Sódica	
Almidón de Maíz	
Almidón Pregelatinizado	
Estearato de Magnesio	
Ácido Esteárico	

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Inmunosupresor.

Código ATC: L04AX01

INDICACIONES:

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

- Azatioprina, asociado a esteroides y/u otro agente inmunosupresor, está indicado en el aumento de la supervivencia de los trasplantes de órganos, tales como riñón, corazón, e hígado; así como en la reducción de las necesidades de esteroides en receptores de trasplante renal.
- Azatioprina, está indicado en la Enfermedad inflamatoria intestinal de moderada a grave.
- Azatioprina está indicado en la Esclerosis múltiple recurrente-emitente clínicamente definida.
- Azatioprina está indicado en las formas graves de enfermedades inmunitarias tales como: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, polimiositis, hepatitis crónica activa autoinmune, pénfigo vulgar, poliarteritis nodosa, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática y pioderma gangrenoso.

Azatioprina está indicado en los procesos anteriormente mencionados cuando el paciente no responde a los corticoides solos, cuando la dosis de corticoides necesaria produce efectos adversos graves o cuando los corticoides estén contraindicados.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

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

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

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

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

Farmacodinamia:

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

Farmacocinética:

Absorción:
La absorción de azatioprina es incompleta y variable. La mediana (rango) de la biodisponibilidad absoluta de 6-MP después de la administración de 50 mg de azatioprina es del 47% (27-80%). El grado de absorción de azatioprina es similar a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, incluyendo estómago, yeyuno y ciego. Sin embargo, el grado de absorción de 6-MP, después de la administración de azatioprina es variable y difiere entre los lugares de absorción, con un mayor grado de absorción en el yeyuno, seguido del estómago y luego el ciego.

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

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

Metabolismo:
Azatioprina se fracciona *in vivo* rápidamente por la enzima Glutation-S-transferasa para formar 6-MP y metilnitroimidazol. 6-MP cruza las membranas celulares fácilmente y es metabolizada mayoritariamente por muchas rutas múltietapas a metabolitos activos e inactivos, sin que exista una enzima predominante. Debido al complejo metabolismo, la inhibición de una enzima no explica todos los casos de carencia de eficacia y/o mielosupresión pronunciada. Las enzimas predominantes responsables del metabolismo de 6-MP o de sus correspondientes metabolitos son: la enzima polimórfica tiopurina S-metiltransferasa (TPMT, xantina oxidasa), inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH) e hipoxantina guanina fosforibosiltransferasa (HPRT). Otras enzimas adicionales involucradas en la formación de metabolitos activos e inactivos son: guanosina monofosfato sintetasa (GMS, que forman los TGNs) e inosina trifosfato pirofosfatasa (ITPasa). Azatioprina también se metaboliza por la enzima aldehído oxidasa a la forma 8-hidroxiazatioprina, la cual puede ser activa. Hay múltiples metabolitos inactivos obtenidos por otras rutas.

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

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

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

Eliminación:
Tras la administración de 100 mg de ^{35}S-azatioprina, el 50% de la forma radioactiva fue eliminado por la orina y el 12% por las heces después de 24 horas. En la orina, el compuesto más importante fue el metabolito oxidado inactivo, ácido tiourico. Menos de un 2% fue eliminado en la orina como azatioprina o 6-MP. Azatioprina tiene una alta proporción de extracción con un aclaramiento mayor de 3 l/min en voluntarios sanos. No hay datos sobre el aclaramiento renal o la vida media de azatioprina. El aclaramiento renal de la 6-MP y la vida media de 6-MP son 191 ml/min/m² y 0,9 h respectivamente.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

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

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

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

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

Se realizó un estudio clínico para demostrar la bioequivalencia de Azatioprina Adium® 50 mg comprimidos respecto a Imuran® 50 mg, comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA Y MODO DE EMPLEO:

Posología:

Uso en adultos:

- Dosis en trasplantes:

Dependiendo del régimen inmunosupresor empleado, suele administrarse una dosis inicial de hasta 5 mg/kg/día por vía oral durante el primer día del tratamiento.

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

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

- Dosis en enfermedad inflamatoria intestinal:

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

- Dosis en esclerosis múltiple:

La posología habitual es de 2,5 mg/kg/día administrada en una a tres tomas. Es conveniente esperar un mínimo de un año antes de elaborar conclusiones sobre los resultados del tratamiento. Si el tratamiento es eficaz y bien tolerado, se recomienda la retirada del mismo después de cinco años sin nuevos brotes ni agravamiento de la discapacidad. La continuidad del tratamiento debe reconsiderarse tras diez años de terapia continuada ya que el posible riesgo de carcinogenicidad aumenta a partir de los 10 años de tratamiento continuado.

- Dosis en otros procesos:

La dosis y la duración del tratamiento variarán de acuerdo con la enfermedad, su gravedad y la respuesta clínica obtenida. Esta puede no ser evidente hasta después de algunos días e incluso semanas o meses de iniciarse el tratamiento.
Para la mayoría de las enfermedades la dosis inicial es de 2-2,5 mg/kg/día por vía oral que deberá ser ajustada, dentro de estos límites dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia hematológica.

- Dosis en hepatitis crónica activa:

La dosis es de 1-1,5 mg/kg/día por vía oral.

Uso en insuficiencia renal y/o hepática:

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

Uso en población pediátrica:

- Dosis en trasplantes: ver uso en adultos en trasplantes.
- Dosis en esclerosis múltiple: la esclerosis múltiple no es una enfermedad común en niños. No se recomienda el uso de Azatioprina.
- Dosis en otras indicaciones: ver uso en adultos para otros procesos.

Uso en población de edad avanzada:

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

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

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

Pacientes TPMT-deficientes:

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

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

Forma de administración:

Vía oral.

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

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

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

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

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS:

Monitorización:

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

Puede aparecer leucopenia, trombocitopenia, anemia y pancitopenia. Se debe monitorizar la respuesta hematológica y reducir la dosis de mantenimiento a la mínima requerida para obtener la respuesta clínica.

Se recomienda que durante las primeras 8 semanas de tratamiento, se hagan recuentos sanguíneos, incluyendo plaquetas, semanales o más frecuentemente si se usan dosis altas, en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, pacientes con insuficiencia medular de leve a moderada, pacientes con hiperesplenismo y pacientes en tratamiento simultáneo con IECA, trimetoprima/sulfametoxazol, cimetidina o indometacina.

La frecuencia del recuento puede irse reduciendo según se avanza en la terapia, aunque se sigue recomendando un recuento sanguíneo mensual o al menos a intervalos no mayores de 3 meses.

Puede ser necesario reducir la dosis de azatioprina o interrumpir el tratamiento. Los leucocitos y plaquetas pueden continuar disminuyendo después de la interrupción del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes que reciben azatioprina en comunicar cualquier evidencia de infección, úlceras en la garganta, hematomas inesperados o hemorragias o cualquier otra manifestación de mielosupresión. La depresión de la médula ósea generalmente es reversible con una retirada temprana de azatioprina.

Los individuos con déficit hereditario de la enzima tiopurinametil transferasa (TPMT) manifiestan una exagerada sensibilidad al efecto mielosupresor de azatioprina y son propensos a desarrollar una rápida depresión de la médula ósea tras el inicio de tratamiento. Este problema podría verse agravado por la asociación de azatioprina con fármacos que inhiben la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. También se ha comunicado una posible asociación entre una actividad disminuida de la TPMT y leucemias secundarias y mielodisplasia en individuos que reciben 6-mercaptopurina (uno de los metabolitos de azatioprina) en combinación con otros citotóxicos. Se recomienda evaluar la actividad enzimática de la TPMT antes de iniciar el tratamiento. Igualmente, es necesaria la monitorización estrecha de los recuentos sanguíneos.

Se debe vigilar estrictamente la coagulación cuando se están administrando anticoagulantes cumarínicos junto con azatioprina.

La suspensión de azatioprina puede provocar un grave empeoramiento de la enfermedad; por ejemplo, en los casos de lupus eritematoso sistémico con nefritis, dermatomiositis y polimiositis; enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; poliarteritis nodosa; púrpura trombocitopénica idiopática crónica resistente al tratamiento; anemia hemolítica autoinmunitaria; artritis reumatoide activa grave o hepatitis autoinmunitaria.

Se debe suspender el tratamiento gradualmente, siempre bajo una estrecha monitorización.

Si se administran vacunas inactivadas o toxoides junto con azatioprina, la respuesta inmunitaria deberá controlarse siempre mediante determinación del valor cuantitativo.

Debe extremarse la precaución en el caso de los pacientes con infecciones agudas sin tratar.

A los pacientes con tratamiento citotóxico simultáneo solo se les debe administrar azatioprina bajo supervisión.

Se recomienda precaución cuando azatioprina se administra concomitantemente con otros medicamentos que pueden producir mielosupresión. Puede ser necesario reducir la dosis de azatioprina.

Azatioprina puede producir hepatotoxicidad. Debe monitorizarse rutinariamente la función hepática durante el tratamiento. Se aconseja una monitorización más frecuente en aquellos pacientes donde preexiste una enfermedad hepática o reciben otro tratamiento potencialmente hepatotóxico. Se debe informar a los pacientes que deben interrumpir el tratamiento con azatioprina inmediatamente si aparece ictericia.

Inmunosupresión:

El efecto terapéutico para el que se utiliza la azatioprina es la inmunodepresión. Durante el tratamiento con azatioprina, se produce linfocitopenia, que es el efecto terapéutico deseado. En combinación con otros inmunosupresores, la linfocitopenia puede ser tan pronunciada que el número de células T-helper caiga por debajo de 200/µl lo cual produce inmunodeficiencia. Por esa razón, se deben realizar recuentos sanguíneos ocasionales, que permitan estimar el número de células T-helper. El número de leucocitos totales no resulta útil porque puede estar dentro del rango normal debido a una alta proporción de neutrófilos, aun habiendo una linfocitopenia significativa. Los pacientes que reciben varios agentes inmunosupresores corren el riesgo de una inmunodepresión exagerada y por eso, se debe mantener esta terapia en los niveles mínimos efectivos.

Capacidad de exacerbar la inmunosupresión:

Se ha descrito en la literatura la aparición de pancitopenia y supresión de la médula ósea, de 3 a 7 semanas tras la administración de un peginterferón y ribavirina conjuntamente con azatioprina. Esta mielotoxicidad era reversible dentro de las 4 a 6 semanas tras retirar la terapia antiviral para VHC y la azatioprina concomitante y no recurría al reintroducir alguno de los tratamientos por sí solo.

Fototoxicidad inducida por fármacos:

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

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

Infección por el virus Varicela Zoster:

La infección por el virus varicela zoster (VVZ; varicela y herpes zoster) puede agravarse durante la administración de inmunosupresores. Se debe tener precaución, especialmente:

- Antes del comienzo de la administración de inmunosupresores, debe comprobarse si el paciente tiene antecedentes de VVZ. Una evaluación serológica puede ser útil para determinar la exposición previa. Los pacientes sin antecedentes de exposición deben evitar el contacto con individuos con varicela o herpes zoster.
- Si el paciente se expone a VVZ, se debe tener cuidado para evitar que desarrolle varicela o herpes zoster, y puede considerarse una inmunización pasiva con inmunoglobulina para varicela-zoster (IGVZ).
- Si el paciente sufre una infección por VVZ, se deberán tomar las medidas adecuadas, que incluirán terapia antiviral y cuidados adicionales.

Leucoencefalopatia Multifocal Progresiva (LMP):

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

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

Hepatitis B:

Los portadores de hepatitis B o pacientes con infección confirmada en el pasado por el VHB, que están en tratamiento con agentes inmunosupresores tienen riesgo de reactivación de la replicación del virus de la hepatitis B, con incrementos asintomáticos de los niveles plasmáticos de DNA del VHB y de ALT. Estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados.

Vacunas:

No se recomienda la inmunización con vacunas de organismos vivos ya que potencialmente pueden causar infecciones en pacientes inmunocomprometidos.

Bloqueantes neuromusculares:

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

PRECAUCIONES:

Insuficiencia renal y/o hepática:

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

Síndrome de Lesch-Nyhan:

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

Mutagenicidad:

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

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

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

Carcinogenicidad:

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

El tratamiento con varios inmunosupresores (incluyendo tiopurinas) debe hacerse con precaución ya que puede provocar trastornos linfoproliferativos, en algunos de los cuales se han notificado muertes. La combinación de varios inmunosupresores, administrados simultáneamente, aumenta el riesgo de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB).

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

Se han notificado casos de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tratados con azatioprina concomitantemente con medicamentos anti-TNF, la mayoría en varones adolescentes y adultos jóvenes. Este tipo de linfoma de células T hepatoesplénico tiene un curso muy agresivo y puede provocar la muerte. Debe valorarse el riesgo potencial de la combinación de azatioprina con medicamentos anti-TNF.

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

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

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

Embarazo:

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

Se han detectado azatioprina y sus metabolitos en bajas concentraciones en sangre fetal y líquido amniótico después de la administración a la madre. Se han registrado casos de leucopenia y/o trombocitopenia en varios neonatos cuyas madres habían recibido azatioprina durante el embarazo. Se recomienda extremar el control hematológico de la madre y reducir la dosis en caso de leucopenia durante el embarazo.

Los pacientes en edad fértil, tanto hombres como mujeres, deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con azatioprina y durante al menos tres meses después de finalizar este. Esto es de aplicación también para pacientes con problemas de fertilidad debidos a uremia crónica, ya que la fertilidad suele normalizarse después del trasplante. Se ha observado que azatioprina interfiere en la eficacia de los dispositivos anticonceptivos intrauterinos. Por lo tanto, se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos distintos u otros adicionales.

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

Lactancia:

Ya que se ha identificado 6-mercaptopurina en el calostro y en la leche materna de mujeres en tratamiento con azatioprina, la lactancia materna está contraindicada.

Interacciones:

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

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

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

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

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

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

Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol y otros inhibidores de la xantina oxidasa:
Alopurinol, oxipurinol y tiopurinol inhiben el metabolismo de azatioprina por bloqueo de la actividad de la xantino oxidasa resultando en una reducción de la conversión del ácido 6-tioinosínico biológicamente activo en ácido 6-tiouírico biológicamente inactivo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

Nota sobre la manipulación del medicamento:

Azatioprina es mutágena y potencialmente cancerígena. Al manipular esta sustancia, deben tomarse las precauciones adecuadas, especialmente en el caso de trabajadoras sanitarias embarazadas. Si el comprimido tiene que partirse por la mitad, debe evitarse el contacto de la piel con el polvo del comprimido o la zona fragmentada.

Excipientes:

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

REACCIONES ADVERSAS:

La incidencia de las reacciones adversas puede variar dependiendo de la indicación. Se ha utilizado el siguiente convenio para la clasificación de la frecuencia: (muy frecuentes ≥ 1/10), (frecuentes ≥ 1/100 a <1/10), (poco frecuentes ≥1/1,000 a <1/100), (raras ≥1/10,000 a <1/1,000), (muy raras <1/10,000) y (frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infecciones víricas, fúngicas y bacterianas en pacientes trasplantados que reciben azatioprina en combinación con otros inmunosupresores.
Poco frecuentes	Infecciones víricas, fúngicas y bacterianas en otros grupos de pacientes. Los pacientes que estén en tratamiento con azatioprina sólo o en combinación con otros inmunosupresores, particularmente corticoides, han mostrado una susceptibilidad aumentada a infecciones virales, bacterianas y fúngicas, incluyendo infección grave o atípica y reactivación del virus de la varicela-zoster, hepatitis B y otros agentes infecciosos.
Muy raras	Se han notificado casos de infecciones por el virus JC asociado a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) tras el uso de azatioprina en combinación con otros agentes inmunosupresores.
Neoplasias benignas y malignas (incluidos quistes y pólipos)	
Raras	Neoplasias, incluyendo trastornos linfoproliferativos, cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino *in situ*. 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 en los niveles efectivos más bajos. El aumento en el riesgo de desarrollar linfomas exceptuando el de Hodgkin en pacientes inmunosuprimidos con artritis reumatoide, en comparación con la población general, parece estar relacionado, al menos en parte, con la propia enfermedad. Se han notificado casos raros de leucemia mieloide y mielodisplasia (en algunos casos asociados a anormalidades cromosómicas).
Muy raras	Linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, tratados con azatioprina en combinación con otros agentes anti-TNF.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Depresión de la función de la médula ósea; leucopenia.
Frecuentes	Trombocitopenia
Poco frecuentes	Anemia
Raros	Agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica, hipoplasia eritroidea.
Muy raros	Anemia hemolítica, eosinofilia, se han descrito casos de histiocitosis hematofagocítica asociada a virus (CMV, VEB) tras el uso de azatioprina. Azatioprina puede asociarse con cierta depresión de la función de la médula ósea dosis-dependiente y reversible, expresada habitualmente como leucopenia, aunque también es posible su aparición en forma de anemia o trombocitopenia y con menos frecuencia, como agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica. Esto ocurre particularmente en pacientes predispuestos a padecer mielotoxicidad, como en el caso de un déficit de TPMT, insuficiencia renal o hepática y en pacientes a los que no se les reduzca la dosis de azatioprina cuando reciban tratamiento concomitante con alopurinol. 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 raros	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción anafiláctica, síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda).
No conocida	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Ocasionalmente, tras la administración de azatioprina en comprimidos o inyectable, se han descrito diversos síndromes clínicos diferentes que parecen ser manifestaciones idiosincrásicas de hipersensibilidad. Las características clínicas incluyen: malestar general, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos, exantema, erupción cutánea, eritema nudoso, vasculitis, mialgia, artralgia, hipotensión, disfunción renal, disfunción hepática y colestasis. En muchos casos, la reintroducción ha confirmado la relación con azatioprina. La retirada inmediata de azatioprina y la instauración de medidas de soporte circulatorio, cuando fueron precisas, consiguieron la recuperación en la mayoría de los casos. Se ha informado de algunos casos de muerte, muy raros, en los cuales han contribuido otras patologías subyacentes. Tras una reacción de hipersensibilidad debida a este medicamento la continuidad del tratamiento debe ser cuidadosamente considerada de forma individual.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy raros	Agravamiento de la miastenia gravis (hasta producir crisis miasténica), parestesia, polineuritis.
Trastornos cardiacos	
Muy raros	Fibrilación auricular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raros	Neumonitis reversible, alveolitis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas y anorexia con vómitos ocasionales. Una minoría de pacientes sufre náuseas cuando se les administra azatioprina por primera vez. Esta molestia puede aliviarse administrando los comprimidos después de las comidas
Poco frecuentes	Pancreatitis, diarrea.
Muy raros	Colitis, diverticulitis y perforación intestinal en pacientes trasplantados, grave diarrea en enfermedad inflamatoria intestinal. En pacientes trasplantados que reciben terapia inmunosupresora se han descrito complicaciones graves, incluyendo colitis, diverticulitis y perforación intestinal. Sin embargo, la etiología no está claramente establecida, y podrían estar implicadas las altas dosis de esteroides. En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con azatioprina se ha informado de la aparición de diarrea grave, recurrente con la reintroducción. La posibilidad de que el agravamiento del cuadro pueda estar relacionado con el fármaco debe ser tenido en consideración durante el tratamiento de estos pacientes. Se ha descrito pancreatitis en un pequeño porcentaje de pacientes en tratamiento con azatioprina, especialmente en trasplantados renales y aquellos diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal. Existen dificultades para asociar la pancreatitis con la administración de un fármaco en particular, aunque la reintroducción ha confirmado la relación con azatioprina en algunas ocasiones.
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Colestasis y deterioro de las pruebas de la función hepática (aumento de la bilirrubina, la fosfatasa alcalina y las transaminasas).
Raros	Grave daño hepático. Ocasionalmente se ha comunicado la aparición de colestasis y deterioro de la función hepática, asociados al tratamiento con azatioprina, con carácter reversible en cuanto se abandona la terapia. Este hecho puede ir asociado con síntomas de una reacción de hipersensibilidad. Se ha descrito, fundamentalmente en pacientes trasplantados, la aparición de una rara, aunque grave, enfermedad hepática, asociada con la administración crónica de azatioprina. Histológicamente se ha encontrado dilatación sinusoidal, peliosis hepática, enfermedad veno-oclusiva e hiperplasia nodular regenerativa. En algunos casos la retirada de azatioprina ha producido una mejoría temporal o permanente de la histología hepática y de la sintomatología.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Raros	Alopecia. La pérdida de cabello se ha descrito en numerosas ocasiones asociada al tratamiento con azatioprina u otros inmunosupresores. En multitud de ocasiones la situación se resuelve de forma espontánea a pesar de la continuación de la terapia. La relación entre alopecia y azatioprina no está clara.
No conocida	Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet).

SOBREDOSIFICACIÓN:

Las infecciones inexplicables, las ulceraciones de garganta, los hematomas y el sangrado son signos inequívocos de sobredosis de azatioprina, y son el resultado de una mielodepresión que puede ser máxima tras 9-14 días. Estos signos suelen manifestarse más probablemente tras la sobredosificación crónica, más que tras una sobredosis aguda y única.

Se ha publicado un caso a continuación de la absorción accidental de una dosis única de 7,5 g de azatioprina. Los efectos tóxicos inmediatos incluyeron náuseas, vómitos y diarrea, seguidos de una leucopenia moderada y anomalías leves en el funcionalismo hepático. La recuperación fue total.

No existe antídoto específico. Se debe monitorear el recuento sanguíneo e instaurar las medidas de tratamiento general, pudiéndose necesitar tranfusiones sanguíneas. Las medidas activas (tales como el uso de carbón activado) pueden no ser efectivas en el tratamiento de la sobredosis por azatioprina a menos que se realicen en los 60 minutos posteriores a la ingestión.

Se debe seguir el tratamiento de acuerdo a la práctica clínica actual o el recomendado por el servicio de información Toxicológica, si está disponible.

El valor de la diálisis no está establecido, aunque azatioprina es parcialmente dializable.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL C.I.A.T. (CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO), HOSPITAL DE CLÍNICAS, TEL.: 1722.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 100 comprimidos.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente a no más de 30° C, protegido de la luz.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE ADMINISTRARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MEDICAMENTO INTERCAMBIABLE
Medicamento de referencia: Imuran®.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importa y representa: Adium Pharma S.A.

Distribución exclusiva: Adium Uruguay S.A.

AZA_50_CO_PROSP_AEMPS_ADIUM_02
Fecha última revisión local: Junio/2023

Adium

341420A