



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

AZATIOPRINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores. Otros inmunosupresores.
Código ATC: L04AX01.

3.1. Farmacodinamia

La azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP), un antagonista de purina con actividad inmunosupresora. Tras su administración por vía oral o parenteral la azatioprina se transforma rápidamente en 6-MP, la cual es absorbida por la célula y convertida en su interior (mediante un proceso metabólico complejo que involucra numerosas enzimas) en nucleótidos de 6-tioguanina, compuestos a los que se atribuyen los efectos del medicamento.

Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la azatioprina, se cree que podría implicar:

1. Producción de 6-MP y consecuente inhibición de la síntesis de purina.
2. Bloqueo de grupos -SH (por alquilación).
3. Inhibición de procesos que conducen a la biosíntesis de ácidos nucleicos, impidiendo con ello la proliferación de células que participan en la determinación y ampliación de la respuesta inmunitaria.
4. Daño al ADN por la incorporación de nucleótidos de 6-tioguanina.

Como consecuencia de estos mecanismos, podrían resultar necesarias semanas o meses de tratamiento para observar la acción terapéutica del fármaco.

3.2. Farmacocinética

Posterior a su administración oral la azatioprina se absorbe con rapidez en el tracto gastrointestinal generando concentraciones séricas pico en 1 - 2 horas. Se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 30%, difunde en pequeñas cantidades a la leche materna y atraviesa la barrera placentaria.

Se transforma vía glutatión-S-transferasa en 6-MP y subsecuente metabolismo de ésta (en hígado y eritrocitos) dando lugar a productos farmacológicamente activos (nucleósidos de 6-tioguanina) y derivados inactivos que se excretan, junto a pequeñas





cantidades de azatioprina inalterada, mayoritariamente en la orina. Su vida media de eliminación (como metabolitos) es de 5 horas.

Los estudios de farmacocinética revelan que en pacientes con insuficiencia hepática tratados con azatioprina los niveles de exposición a 6-MP se incrementan en forma significativa frente a lo observado en sujetos sin enfermedad hepática. No se ha estudiado en pacientes con disfunción renal ni en ancianos.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

La azatioprina ha demostrado ser mutagénica en ensayos experimentales *in vitro* e *in vivo* y se han documentados alteraciones cromosómicas (que desaparecen con el tiempo) en linfocitos de pacientes tratados con el fármaco. Existe evidencia, además, de un efecto clastogénico sinérgico entre la azatioprina y la luz ultravioleta.

La azatioprina es carcinogénica en animales y su uso crónico en pacientes con trasplante renal se ha asociado a una incidencia incrementada de carcinoma de células escamosas de la piel, carcinoma hepatobiliar, linfoma no Hodgkin y tumores mesenquimales.

Los estudios de reproducción en ratones y conejos hembras expuestas durante la gestación a dosis de azatioprina equivalentes a la dosis usada en humanos (DUH) mostraron teratogenicidad (malformaciones esqueléticas y anomalías viscerales).

Los estudios de fertilidad en ratones macho con dosis de azatioprina 10 veces superiores a la DUH reportaron depresión temporal de la espermatogénesis, reducción del recuento de espermatozoides y disminución de la viabilidad de éstos. Con dosis iguales a la DUH se observó reducción del porcentaje de apareamientos fértiles.

4. INDICACIONES

Coadyuvante en la prevención del rechazo al trasplante de órganos.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Dosis simple inicial de 3 - 5 mg/kg el primer día del tratamiento, seguida por dosis de mantenimiento de 1 - 3 mg/kg/día, ajustada a las necesidades particulares y tolerancia hematológica de cada paciente.

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.





5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han descrito pautas especiales de dosificación para estos pacientes. Se recomienda usar con precaución empleando la dosis más baja del rango terapéutico y vigilar con frecuencia la respuesta hematológica.

Insuficiencia hepática

No se han descrito pautas especiales de dosificación para estos pacientes. Se recomienda usar con precaución empleando la dosis más baja del rango terapéutico y vigilar con frecuencia la respuesta hematológica y la función hepática.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se ha descrito la necesidad de ajustes de la dosificación. Se recomienda usar con precaución empleando la dosis más baja del rango terapéutico y vigilar con frecuencia la respuesta hematológica.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, en una sola toma al día y preferiblemente después de las comidas. En caso de intolerancia gastrointestinal se puede dividir la dosis diaria en 2 tomas y administrar cada 12 horas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Depresión de la médula ósea, leucopenia.

Frecuentes: Trombocitopenia.

Poco frecuentes: Anemia.

Raras: Agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica, anemia macrocítica, hipoplasia eritroide.

Muy raras: Anemia hemolítica, eosinofilia, histiocitosis hematofagocítica asociada a virus (CMV, VEB), hemorragia.





Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.

Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, anafilaxia, síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda).

Frecuencia no conocida: Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Anorexia.

Muy raras: Balance negativo de nitrógeno.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: Mareos, rigidez, parestesia, polineuritis, agravamiento de miastenia gravis pre-existente.

Trastornos cardíacos

Muy raras: Fibrilación auricular.

Trastornos vasculares

Muy raras: Hipotensión, vasculitis.

Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos

Muy raras: Neumonitis intersticial reversible, alveolitis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómito.

Poco frecuentes: Diarrea, pancreatitis.

Muy raras: Colitis, diverticulitis, perforación intestinal, esteatorrea, estomatitis.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Colestasis, pruebas de función hepática alteradas (aumento de bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas).

Raras: Enfermedad hepática grave con hallazgos histológicos que incluyen: dilatación sinusoidal, peliosis hepática, enfermedad veno-oclusiva e hiperplasia nodular regenerativa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Alopecia, fotosensibilidad.

Muy raras: Exantema, erupción.

Frecuencia no conocida: Pustulosis exantemática aguda generalizada.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: Mialgia, artralgia.





Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Disfunción renal.

Trastornos generales

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, fúngicas y por protozoarios, reactivación del virus de varicela zoster, hepatitis B y otras entidades infecciosas.

Raras: Neoplasias, incluyendo trastornos linfoproliferativos, cáncer de piel (melanomas u otros), sarcomas (de Kaposi u otros), cáncer de cuello uterino *in situ*, leucemia mieloide aguda y mielodisplasia.

Muy raras: Fiebre, linfoma de células T hepatoesplénico (en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, tratados con azatioprina en combinación con otros agentes anti-TNF), leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a infección por el virus de John Cunningham (virus JC).

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La azatioprina puede inhibir la acción anticoagulante de la warfarina.

La azatioprina puede inhibir el efecto de relajantes neuromusculares no despolarizantes como la tubocurarina y el pancuronio y potenciar el de bloqueantes despolarizantes como la succinilcolina.

El alopurinol inhibe la actividad de la enzima xantina-oxidasa que interviene en el metabolismo de la azatioprina, lo cual incrementa sus niveles séricos y el riesgo de reacciones adversas.

La ribavirina puede inhibir a la enzima inosina-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH) implicada en el metabolismo de la azatioprina y, con ello, dar lugar a toxicidad. Se han descrito casos de pancitopenia en pacientes tratados simultáneamente con ambos fármacos.

Existe evidencia *in vitro* de inhibición de la enzima tiopurinametil-transferasa (TPMT) involucrada en el metabolismo de la azatioprina por derivados aminosalicilatos como mesalazina y sulfasalazina.





La coadministración de azatioprina y citostáticos o fármacos con efecto mielosupresor, como la penicilamina, incrementa el riesgo en tal sentido. Se han reportado casos sugestivos de mielotoxicidad con el uso concomitante de azatioprina y agentes como captopril, cimetidina, indometacina y trimetoprim-sulfametoxazol.

La actividad inmunosupresora de la azatioprina podría provocar una respuesta atípica y potencialmente nociva frente a vacunas de organismos vivos atenuados y dar lugar a infecciones en el paciente. Así mismo, podría reducir el efecto terapéutico de las vacunas de organismos muertos o inactivados, como se ha observado en la respuesta a la vacuna de la hepatitis B en pacientes tratados con una combinación de azatioprina y corticosteroides.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Debido al efecto inmunosupresor de la azatioprina, durante el tratamiento se debe considerar la posibilidad de neoplasias (principalmente linfomas y cáncer de piel). El riesgo se incrementa con el uso simultáneo de otros inmunosupresores. Los pacientes deben ser informados al respecto.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de evitar en lo posible la exposición excesiva o innecesaria al sol durante el tratamiento o a la luz ultravioleta artificial. Se recomienda el uso de vestimenta apropiada y de productos de administración tópica (filtros) con factor de protección solar (FPS) 15 o superior.

El uso de azatioprina puede dar lugar a leucopenia severa, trombocitopenia, anemias y pancitopenia, por lo cual, durante el tratamiento se debe realizar control hematológico periódico a todos los pacientes. Se recomienda 1 examen semanal durante el primer mes, 2 veces al mes durante el segundo y tercer mes y, en adelante, continuar con 1 examen mensual.

Debe tenerse en cuenta que el tratamiento con azatioprina puede incrementar la susceptibilidad a infecciones (por bacterias, virus, hongos o protozoarios) y/o exacerbar una infección subyacente.

Dado que se ha reportado hepatotoxicidad asociada al uso de azatioprina, durante el tratamiento se debe vigilar periódicamente la función hepática. Usar con precaución y en dosis reducidas en pacientes con disfunción renal y/o hepática y en ancianos.





Los pacientes deben ser informados sobre la necesidad de comunicar de inmediato al médico cualquier reacción inusual o manifestación adversa que se presente durante el uso del producto.

La eficacia y seguridad de la azatioprina en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

8.2. Embarazo

En los ensayos experimentales con azatioprina se ha evidenciado teratogenicidad y existen reportes que sugieren una relación entre su empleo en el embarazo (combinada con corticoesteroides en algunos casos) y la ocurrencia de efectos adversos fetales, bajo peso al nacer, parto prematuro y aborto espontáneo. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que existe evidencia de la distribución de azatioprina y sus metabolitos a la leche materna y no se dispone de información concluyente sobre la seguridad del producto durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la azatioprina o a los componentes de la fórmula.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La ingestión de una dosis simple de 7,5 g de azatioprina produjo en un paciente adulto náusea, vómito y diarrea, seguidos por leucopenia leve y trastornos de la función hepática. Hubo recuperación completa y sin secuelas.

10.2. Tratamiento

En caso de sobredosificación reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal del fármaco (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguidas por tratamiento sintomático y de soporte. La azatioprina circulante es parcialmente dializable.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES: Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2020



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

