

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	AZATIOPRINA
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	50,0 mg
Presentación:	Estuche por un frasco de PEAD con 100 tabletas revestidas.
Titular del Registro Sanitario, país:	Empresa Laboratorios MedSol, Cuba
Fabricante, país:	Empresa Laboratorios MedSol. Unidad Empresarial de Base (UEB) SolMed, Planta 2, Cuba
Número de Registro Sanitario:	M-15-010-L04
Fecha de Inscripción:	14 de enero de 2015.
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
Azatioprina	50,0 mg
Lactosa Monohidratada	79,6 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Profilaxis del rechazo en el trasplante de órganos.

Control de la artritis reumatoidea activa y severa.

Enfermedad inflamatoria intestinal de moderada a grave.

Formas graves de enfermedades inmunitarias como artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico (LES), dermatomiositis, polimiositis, hepatitis crónica activa autoinmune, pénfigo vulgar y poliarteritis nodosa, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática y pioderma gangrenosa cuando no responde a los corticosteroides o cuando se necesita disminuir la dosis de estas.

Esclerosis múltiple recurrente-remitente clínicamente definida.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la azatioprina o a cualquier otro componente de la preparación.

Personas con hipersensibilidad a 6-mercaptopurina (6-MP)

Varicela en período de estado o reciente.

Herpes zóster.

Lactancia: Contraindicado durante el período de lactancia. Por depresión de la médula ósea puede aumentar la incidencia de infecciones microbianas, retraso en la cicatrización y hemorragias gingivales, y se debe tener precaución en pacientes sometidos previamente a terapéutica con fármacos citotóxicos y radioterapia.

Galactosemia congénita, síndrome de mala absorción a glucosa y galactosa.

Contiene lactosa. No administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

Embarazo: Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, ya que la azatioprina afecta a la cinética celular y teóricamente puede producir mutagenicidad o teratogenicidad. No se recomienda su uso en mujeres embarazadas con artritis reumatoidea. Categoría de riesgo: D.

Pediatría: Aunque la seguridad y eficacia no han sido completamente establecidas en este grupo de edad, la azatioprina se ha utilizado con éxito y no se han descrito problemas que limiten el uso en niños.

Geriatría: La experiencia de administración en pacientes ancianos es limitada. Se recomienda el uso de las dosis más bajas dentro del rango normal.

La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en pacientes con: gota, infección, pancreatitis y pacientes sometidos previamente a radioterapia, disfunción hepática o renal.

Insuficiencia renal: 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 ocurrieran desórdenes hematológicos, la dosis debe ser reducida.

Pacientes con diabetes mellitus.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Las molestias gastrointestinales pueden reducirse administrando azatioprina en dosis fraccionadas o con las comidas.

Efectos indeseables:

Frecuentes: fiebre, escalofrío, dolor de garganta.

Reacciones de Hipersensibilidad (raras veces): malestar, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, entumecimiento, exantema, rash, mialgia, artralgia, trastornos renales e hipotensión. Tras una reacción de hipersensibilidad la continuidad del tratamiento debe ser cuidadosamente considerada de forma individual.

Hematopoyesis: depresión de médula ósea, reversible y dosis-dependiente, expresada habitualmente como leucopenia, aunque también es posible su aparición en forma de anemia o trombocitopenia. Asociados a la utilización de azatioprina se han podido observar incrementos dosis-dependientes en el Volumen Corpuscular Medio (VCM) y la Hemoglobina Corpuscular Media (HCM). También se han demostrado cambios megaloblásticos en médula ósea, aunque son muy raras la anemia megaloblástica y la hipoplasia eritroide.

Susceptibilidad a infecciones: Los receptores de trasplantes en tratamiento con azatioprina y esteroides han mostrado una susceptibilidad aumentada a infecciones virales, bacterianas y micóticas, afectando tanto a piel como a otros sistemas.

Aparato gastrointestinal: colitis, diverticulitis y perforación intestinal. La etiología no está claramente establecida, y las altas dosis de esteroides podrían estar implicadas. En pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal tratados con azatioprina se ha informado de la aparición de diarrea grave, recurrente con la reintroducción. La pancreatitis se ha observado en un pequeño porcentaje de pacientes en tratamiento con azatioprina, especialmente en trasplantados renales y aquellos diagnosticados de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Ocasionalmente se ha comunicado la aparición de colestasis y deterioro de la función hepática, con carácter reversible en cuanto se abandona la terapia. Se ha informado, fundamentalmente en pacientes trasplantados, de una rara, aunque grave, enfermedad veno-oclusiva hepática, asociada con la administración crónica de azatioprina. En algunos casos la retirada de azatioprina ha resultado en una mejora temporal o permanente de la histología hepática y de su sintomatología.

Aparato respiratorio: Se ha descrito, de forma aislada, algún caso de neumonitis reversible.

Ocasionales: Otros: Hemorragias o hematomas, ictericia, anorexia, náuseas y vómitos.

Muy raras: rash, toxicidad hemática y neoplasia.

La azatioprina puede estar asociada a un mayor riesgo de carcinomas en humanos, especialmente cáncer de piel y tumores de células reticulares o linfomas en pacientes con trasplante renal, y leucemia aguda y algunos tumores sólidos en pacientes con artritis reumatoide. El riesgo de toxicidad neoplásica parece ser menor en los pacientes con artritis reumatoide.

El riesgo de desarrollar linfomas post-trasplantes se incrementa en pacientes que han recibido un tratamiento agresivo con fármacos inmunosupresores, por lo que tales terapias deben mantenerse en los niveles efectivos más bajos.

Se han detectado anomalías cromosómicas (reversibles cuando se suspende la azatioprina).

El paciente debe 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 frecuentes si se usan dosis altas o si se trata de pacientes con graves problemas renales y/o hepáticos o de ancianos. 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. Mediante la monitorización de la actividad de la Tio Purina Metil Transferasa (TPMT), una enzima del ciclo de metabolización de las purinas, pueden identificarse pacientes en riesgo de mielosupresión (baja actividad TPMT) o aquellos en los que las dosis estándar son sub-terapéuticas (elevada actividad TPMT). Los individuos con déficit hereditario de la enzima TPMT manifiestan una exagerada sensibilidad al efecto mielosupresor de la azatioprina y son tendentes a desarrollar una rápida depresión de la médula ósea tras el inicio de tratamiento con azatioprina.

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

La azatioprina debe ser usada 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 las dosis de azatioprina deben ser reducidas a las más bajas dentro del rango normal de uso. Si se originan trastornos hepáticos o hematológicos, se debe reducir la dosis.

Posología y método de administración:

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

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.

Adultos y niños:

Inmunosupresor: Rechazo de órganos trasplantados (profilaxis:)

Inicial: De 3 a 5 mg por kg de peso corporal o 120 mg por metro cuadrado de superficie corporal al día, de uno a tres días antes de la cirugía.

Trasplantes: hasta 5 mg/kg/día por vía oral durante el primer día, y luego se ajusta la dosis, que suele oscilar entre 1 y 4 mg/kg/día, para evitar el rechazo sin causar toxicidad.

Antirreumático: Artritis reumatoide:

Inicial: 1 mg por kg de peso corporal al día aumentando la dosificación a incrementos de 500 µg (0,5 mg) por kg de peso corporal al día después de seis a ocho semanas, y después de cuatro semanas, según necesidades, hasta una dosis máxima de 2,5 mg por kg de peso corporal al día.

Mantenimiento: Reduciendo la dosificación hasta la mínima dosis eficaz en decrementos de 500 µg (0,5 mg) por kg de peso corporal al día cada cuatro semanas.

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 la 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.

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 elevado riesgo de rechazo en las semanas siguientes.

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

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El alopurinol, puede aumentar la actividad y toxicidad de la azatioprina debido al elevado riesgo de acumulación del oxipurinol (un metabolito activo del alopurinol) y a la consiguiente toxicidad por azatioprina en caso de que se produzca rechazo del riñón trasplantado; si es imprescindible el uso simultáneo, se recomienda reducir la dosificación de azatioprina a un cuarto o un tercio de la dosificación habitual.

Asociado a corticosteroides, glucocorticoides, clorambucilo, ciclofosfamida, doxorubicina, ciclosporina, mercaptopurina, penicilamina, muromonab-CD3, puede aumentar el riesgo de infección y el desarrollo de neoplasias.

La cimetidina y la indometacina pueden tener efectos mielosupresores, que pueden verse incrementados por la administración concomitante de azatioprina.

El uso simultáneo de azatioprina con vacunas con virus vivo puede potenciar la replicación de los virus de la vacuna, aumentar los efectos secundarios del virus de la vacuna o disminuir la respuesta humoral del paciente. Los pacientes con leucemia en fase de remisión no deben recibir vacuna con virus vivos hasta al menos 3 meses después de la última quimioterapia.

Medicamentos depresores de la médula ósea: azatioprina puede aumentar los efectos depresores de la médula ósea.

Agentes bloqueantes neuromusculares: azatioprina puede potenciar el bloqueo neuromuscular producido por agentes despolarizantes como la succinilcolina y reducir el bloqueo producido por agentes no-despolarizantes como la tubocurarina.

Warfarina: Inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina.

Captopril: Anomalías hematológicas.

Los derivados de aminosalicilatos (olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) deberían administrarse con precaución en pacientes en tratamiento concomitante con azatioprina.

Roxitromicina: aumento de los niveles plasmáticos de roxitromicina, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad por inhibición de su metabolismo hepático.

Sulfametoxazol + trimetoprim: posible potenciación mutua de la toxicidad, con aparición de neutropenia y trombocitopenia.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, ya que la azatioprina afecta a la cinética celular y teóricamente puede producir mutagenicidad o teratogenicidad. No se recomienda su uso en mujeres embarazadas con artritis reumatoidea. Categoría de riesgo: D

Lactancia: Contraindicado durante el período de lactancia. Por depresión de la médula ósea puede aumentar la incidencia de infecciones microbianas, retraso en la cicatrización y hemorragias gingivales, y se debe tener precaución en pacientes sometidos previamente a terapéutica con fármacos citotóxicos y radioterapia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Signos y Síntomas: infecciones inexplicables, ulceraciones de garganta, hematomas y sangrado, 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 funcionamiento hepático. La recuperación fue total.

Tratamiento: No existe antídoto específico. Se ha utilizado el lavado gástrico. La inmediata monitorización, incluyendo el ámbito hematológico, es necesaria para propiciar un rápido tratamiento de cualquier efecto adverso que pueda desarrollarse. El valor de la diálisis en pacientes que han recibido una sobredosis de azatioprina no está establecido, aunque azatioprina es parcialmente dializable.

Propiedades farmacodinámicas:

Azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP). Es rápidamente metabolizada "in vivo" a 6-MP y una porción a metilnitroimidazol. La 6-MP atraviesa rápidamente las membranas celulares y se convierte intracelularmente en numerosos tio-análogos de las purinas, incluyendo su principal nucleótido activo, el ácido tiopurínico. La tasa de conversión varía de un individuo a otro. La actividad de la porción metilnitroimidazólica no ha sido definida hasta el momento. Sin embargo, en varios sistemas parece modificar la actividad de la azatioprina, tal y como se observa comparándola con la de la 6-MP. La determinación de las concentraciones plasmáticas de azatioprina o de 6-MP no posee valor pronóstico en cuanto a efectividad o toxicidad de estos compuestos.

Mecanismo de Acción:

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

La producción de 6-MP que actúa como un antimetabolito de las purinas.

El posible bloqueo de grupos -SH mediante alquilación.

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.

El daño al ADN a través de la incorporación de tio-análogos purínicos.

La azatioprina tiene cierto efecto ahorrador de esteroides que permite reducir la dosis de éstos cuando ambos medicamentos se asocian en las enfermedades inflamatorias crónicas.

Como consecuencia de estos mecanismos y de la necesidad, por parte de los metabolitos activos, de alcanzar un nivel umbral en el interior de los leucocitos, el efecto de la azatioprina puede no ser evidente hasta transcurridas semanas o meses de tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal.

Metabolismo: Es convertida en gran parte a 6-mercaptopurina la cual es el metabolito activo. El metabolismo posterior es hepático, en gran parte por la xantina oxidasa, y en los eritrocitos.

Unión a proteínas: Es baja, alrededor del 30 % se unen a proteínas plasmáticas.

Excreción: Fundamentalmente hepática, también se elimina por la orina. Independientemente de si se administra directamente o procede de la degradación "in vivo" de la azatioprina, la 6-MP se elimina fundamentalmente en forma de metabolito oxidado e inactivo, el ácido tioúrico.

Vida media: Aproximadamente 3 horas; aumenta hasta 50 horas en la anuria.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 14 de enero de 2015.