

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imurel 50 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición por comprimido recubierto con película:

Azatioprina 50 mg

Excipientes con efecto conocido: lactosa monohidrato (74 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos amarillos, redondos, biconvexos, ranurados y con la marca “GX CH1” grabada en una cara.

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Imurel 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.

Imurel, 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.

Imurel, está indicado en la Enfermedad inflamatoria intestinal de moderada a grave.

Imurel está indicado en la Esclerosis múltiple recurrente-remitente clínicamente definida.

Imurel 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.

Imurel está 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.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Cuando la vía oral sea impracticable, se puede utilizar Imurel 50 mg polvo para solución inyectable por vía intravenosa únicamente y suspenderse tan pronto como pueda tolerarse la vía oral.

Uso en adultos

Dosis en trasplantes: dependiendo del régimen inmunosupresor empleado, suele administrarse una dosis inicial de hasta 5 mg/kg 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 con Imurel 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 Imurel 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 (ver secciones 4.4 y 5.2). La azatioprina está contraindicada en casos de insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

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 Imurel.

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

Uso en población de edad avanzada

La experiencia es limitada en la administración de Imurel a pacientes de edad avanzada. Se recomienda que las dosis utilizadas sean las del extremo más bajo del rango normal (para obtener información sobre los controles del hemograma, ver sección 4.4.).

Se recomienda monitorizar la función renal y hepática y considerar una reducción de la dosis si hay insuficiencia (ver sección 4.2).

Cuando se administran concomitantemente con azatioprina inhibidores de la xantina oxidasa, como el 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 (ver secciones 4.4. y 4.5.)

Pacientes TPMT-deficientes

En los pacientes con poca o sin actividad heredada de la 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 (ver sección 4.4).

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. Las pruebas del genotipo y fenotipo del TPMT están disponibles (ver sección 4.4).

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 Imurel 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 (ver secciones 4.4 y 6.6).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, incluidos en la sección 6.1.
- En personas con hipersensibilidad a 6-mercaptopurina (6-MP), ya que es muy probable que presenten hipersensibilidad a Imurel.
- Lactancia (ver sección 4.6).
- Embarazo, a menos que los beneficios superen los riesgos (ver sección 4.6).
- 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.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Monitorización

Existen riesgos potenciales con el uso de Imurel. 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, en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.2 y 5.2), insuficiencia medular de leve a moderada (ver sección 4.2), en pacientes con hiperesplenismo y en pacientes en tratamiento simultáneo con inhibidores de la ECA, trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol), cimetidina o indometacina (ver también sección 4.5). 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 Imurel 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 la azatioprina.

Los individuos con déficit hereditario de la enzima tiopurinametil transferasa (TPMT) manifiestan una exagerada sensibilidad al efecto mielosupresor de la azatioprina y son propensos a desarrollar una rápida depresión de la médula ósea tras el inicio de tratamiento con Imurel. Este problema podría verse agravado por la asociación de Imurel 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 4.8). Se recomienda evaluar la actividad enzimática de la TPMT antes de iniciar el tratamiento. 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.

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 (ver sección 4.5).

La azatioprina puede producir hepatotoxicidad. Deben monitorizarse rutinariamente las pruebas de 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 han notificado casos de hipertensión portal no cirrótica/enfermedad vascular portosinusoidal. Entre los signos clínicos tempranos se incluyen anomalías de las enzimas hepáticas, ictericia leve, trombocitopenia y esplenomegalia (ver sección 4.8). Se debe informar al paciente de los síntomas de lesión hepática y aconsejarle que se ponga en contacto con su médico inmediatamente si estos aparecen.

Insuficiencia renal y/o hepática

Imurel 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 (ver secciones 4.2 y 5.2).

Síndrome de Lesch-Nyhan

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

Mutagenicidad

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

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

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

Carcinogenicidad (ver también sección 4.8)

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.

Un tratamiento con varios inmunosupresores (incluyendo tiopurinas) se debe usar con precaución ya que puede provocar trastornos linfoproliferativos, en algunos de los cuales se han notificado muertes. Una 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.

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/ μ l 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 (ver sección 4.5).

Fototoxicidad inducida por fármacos

Se ha observado un aumento en el número de casos 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 (ver también sección 4.8).

Infección por el virus Varicela Zoster (ver también sección 4.8)

La infección por el virus varicela zoster (VVZ; varicela y herpes zoster) puede agravarse durante la administración de inmunosupresores. Se debe tener 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 tener 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 han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección oportunista causada por el virus JC, en pacientes que reciben Imurel en combinación con otros agentes inmunosupresores.

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 4.8).

Hepatitis B

Los portadores de la 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 puede causar infecciones en los huéspedes inmunocomprometidos (ver sección 4.5).

Nota sobre la manipulación del medicamento:

La azatioprina es mutágena y potencialmente cancerígena. Al manipular esta sustancia, deben tomarse las precauciones adecuadas, especialmente en el caso de trabajadoras sanitarias embarazadas (ver sección 6.6). Si el comprimido recubierto con película tiene que partirse por la mitad, debe evitarse el contacto de la piel con el polvo del comprimido o la zona fragmentada.

Bloqueantes neuromusculares

Se debe prestar especial atención cuando azatioprina se administra junto con bloqueantes neuromusculares como, por ejemplo, atracurio, rocuronio, cisatracurio o suxametonio (también llamado succinilcolina) (ver sección 4.5). Los anestesiólogos deben comprobar si sus pacientes han recibido azatioprina antes de una intervención quirúrgica.

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 corticosteroides.

Un pequeño estudio clínico ha indicado que las dosis terapéuticas estándar de Imurel no afectan a 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. La ribavirina puede reducir la eficacia e incrementar la toxicidad de la azatioprina. La ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), implicada en el metabolismo de la azatioprina. Se ha notificado mielosupresión grave tras la administración concomitante de azatioprina y ribavirina (ver sección 5.2).

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

El alopurinol, oxipurinol y tiopurinol inhiben el metabolismo de la azatioprina por bloqueo de la actividad de la xantina oxidasa resultando en una reducción de la conversión del ácido 6-tioinosínico biológicamente activo en ácido 6-tioúrico biológicamente inactivo.

Cuando se administra de 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 una cuarta parte de la dosis original, y el paciente debe ser monitorizado por un incremento del riesgo de toxicidad por azatioprina (ver sección 4.2).

Según los datos preclínicos, otros inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej., febuxostat) pueden prolongar la actividad de la 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 la azatioprina, por lo que su toxicidad puede incrementarse (ver sección 4.4).

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

Metotrexato

El metotrexato (20 mg/m², vía oral) aumenta la AUC de la 6-mercaptopurina en un 31% aproximadamente y el metotrexato (2 ó 5 g/m², vía intravenosa) aumenta la AUC de la 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 la 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 (ver sección 4.4).

Inmunosupresores

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

Infliximab

Se han observado interacciones entre la azatioprina y el 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 la azatioprina) y una disminución del recuento medio de leucocitos en las primeras semanas después de la perfusión de infliximab, aunque estos niveles volvieron a los niveles previos al cabo de tres meses.

Furosemida

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Azatioprina no debe tomarse durante el embarazo sin una cuidadosa valoración de los riesgos y los beneficios (ver sección 4.3).

En estudios con animales, la azatioprina resultó ser teratogénica y embriotóxica (ver sección 5.3).

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 la 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 la 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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas tales como mareo, 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.

4.8. 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 $\geq 1/10$), (frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$), (poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), (raras $\geq 1/10.000$ 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 Imurel en combinación con otros inmunosupresores.

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

Los pacientes que estén en tratamiento con Imurel 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 y reactivación del virus de la varicela-zoster, hepatitis B y otros agentes infecciosos (ver sección 4.4).

Muy raras: se han notificado casos de infecciones por el virus JC asociado a leucoencefalopatía

multifocal progresiva (LMP) tras el uso de Imurel en combinación con otros agentes inmunosupresores (ver sección 4.4).

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*... (ver sección 4.4).

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 *cervix 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 anomalías cromosómicas).

Muy raras: linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, tratados con azatioprina en combinación con otros agentes anti-TNF (ver sección 4.4).

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.

Imurel 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 Imurel cuando reciban tratamiento concomitante con alopurinol.

Asociados a la utilización de Imurel 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).

Frecuencia no conocida: reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Se han descrito ocasionalmente diversos síndromes clínicos diferentes, que parecen ser manifestaciones idiosincrásicas de hipersensibilidad, tras la administración de los comprimidos y la inyección de azatioprina. 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 (sección 4.8 — Trastornos hepatobiliares).

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

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 Imurel, la continuidad del tratamiento debe ser cuidadosamente considerada de forma individual.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy raros: agravamiento de la miastenia grave (hasta producir crisis miasténica), parestesia, polineuritis.

Trastornos cardíacos:

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 Imurel 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 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 Imurel 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 Imurel, 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 Imurel 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.

Frecuencia no conocida: hipertensión portal no cirrótica, enfermedad vascular portosinusoidal.

Ocasionalmente se ha comunicado la aparición de colestasis y deterioro de la función hepática, asociados al tratamiento con Imurel, con carácter reversible en cuanto se abandona la terapia. Este hecho puede ir asociado con síntomas de una reacción de hipersensibilidad (ver sección 4.8 Reacciones adversas – Trastornos del sistema inmunológico).

Se ha descrito 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.

Frecuencia no conocida: pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Signos y Síntomas

Las infecciones inexplicables, las ulceraciones de garganta, los hematomas y el sangrado son signos inequívocos de sobredosis de Imurel, 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 monitorizar estrechamente el recuento sanguíneo e instaurar las medidas de tratamiento general. Pueden ser necesarias transfusiones sanguíneas. Las medidas activas (tales como el uso de carbón activo) 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 en pacientes que han recibido una sobredosis de Imurel no está establecido, aunque azatioprina es parcialmente dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores. Otros inmunosupresores, código ATC: L04AX01

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 la 6-mercaptopurina (6-MP). La 6-MP es inactiva pero actúa como un antagonista de la purina 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 la purina y la interconversión de los nucleótidos de purina. 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 Imurel 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 la 6-MP. Sin embargo, en varios sistemas parece modificar la actividad de la azatioprina en comparación con la actividad de la 6-MP.

Efectos farmacodinámicos

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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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 la 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 (V_{dss}) de azatioprina. La media aparente (\pm SD) de V_{dss} de la 6-MP es 0,9 (\pm 0,8) l/kg, aunque puede ser subestimada porque la 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

La azatioprina se fracciona *in vivo* rápidamente por la enzima Glutation-S-transferasa para formar 6-MP y metilnitroimidazol. La 6-MP cruza las membranas celulares fácilmente y es metabolizada mayoritariamente por muchas rutas multietapas 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 o/y mielosupresión pronunciada. Las enzimas predominantes responsables del metabolismo de la 6-MP o de sus correspondientes metabolitos son: la enzima polimórfica tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) (ver secciones 4.4 y 4.5), xantina oxidasa (ver secciones 4.5 y 5.2), inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH) (ver sección 4.5) 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). La azatioprina también se metaboliza por aldehído oxidasa a la forma 8-hidroxi-azatioprina, 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 la azatioprina pueden predecir los efectos adversos debidos al tratamiento con azatioprina.

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.

El ensayo 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 (ver sección 4.4).

Eliminación

Después de la administración de 100 mg de ³⁵S-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. La 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 semivida de la azatioprina. El aclaramiento renal de la 6-MP y la semivida de 6-MP son 191 ml/min/m² y 0,9 h respectivamente.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2).

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 (ver sección 4.2).

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 la 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 (ver sección 4.2).

5.3. 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Almidón de maíz pregelatinizado

Estearato de magnesio
Ácido esteárico
Agua purificada.

Cubierta del comprimido:
Hipromelosa
Macrogol 400
Agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio blanco/PVC opaco conteniendo 50 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Dado que Imurel es un fármaco citotóxico, los profesionales sanitarios que manipulen Imurel comprimidos sin el recubrimiento deben seguir las normas de manipulación de sustancias citotóxicas de acuerdo a las recomendaciones y leyes locales.

Si el recubrimiento del comprimido está intacto, no hay riesgo al manipular Imurel comprimidos. Los comprimidos no deben ser divididos y si el recubrimiento está intacto no se requieren especiales precauciones en su manipulado. En caso de que se tengan que dividir los comprimidos, ver sección 4.4.

Nota sobre la manipulación del medicamento.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TEOFARMA S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene
Pavia – Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

50.043

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/ marzo/1972

Fecha de la última renovación: marzo/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)