

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Immufalk 75 mg comprimidos recubiertos con película  
Immufalk 100 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene 75 mg o 100 mg de azatioprina.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 75 mg contiene 87 mg de lactosa monohidrato  
Cada comprimido de 100 mg contiene 116 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película redondos de color amarillo, biconvexos, marcados en una cara con “75” o “100” respectivamente.

Tamaño de los comprimidos: 10,0 mm (Immufalk 75 mg), 10,5 mm (Immufalk 100 mg).

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Immufalk está indicado, en tratamientos inmunosupresores como adyuvante de otros inmunosupresores que constituyen el pilar del tratamiento (inmunosupresión básica).

Immufalk comprimidos está indicado, asociado a otros corticoides o agentes inmunosupresores, en la profilaxis del rechazo en pacientes con trasplantes alogénicos de riñón, hígado, corazón, pulmón o páncreas. También reduce las necesidades de corticosteroides de las personas que reciben trasplantes renales.

La azatioprina se utiliza como antimetabolito inmunosupresor en monoterapia o, más frecuentemente, en combinación con otros medicamentos (habitualmente corticosteroides) y procedimientos que influyen en la respuesta inmunitaria. El efecto terapéutico puede ser evidente sólo tras varias semanas o meses de tratamiento y puede incluir un efecto ahorrador de esteroides, reduciendo por tanto la toxicidad asociada a altas dosis y al uso prolongado de corticosteroides.

La azatioprina en monoterapia o más habitualmente en combinación con corticosteroides y/u otros medicamentos y procedimientos, se ha utilizado con beneficio clínico (que puede incluir la reducción de la

dosis o la interrupción de los corticosteroides) en una proporción de pacientes que padecen los siguientes trastornos:

- artritis reumatoide activa grave que no puede mantenerse bajo control con medicamentos menos tóxicos (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, FARME)
  - enfermedad inflamatoria intestinal grave o moderadamente grave (enfermedad de Crohn) ó colitis ulcerosa
  - lupus eritematoso sistémico
  - dermatomiositis y polimiositis
  - hepatitis autoinmune crónica activa
  - poliarteritis nodosa
  - anemia hemolítica autoinmune
- púrpura trombocitopénica idiopática refractaria crónica

## 4.2. Posología y forma de administración

### Forma de administración

#### Vía oral

La azatioprina se puede tomar con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben normalizar la forma de administración. Algunos pacientes experimentan náuseas cuando reciben por primera vez azatioprina. Con la administración oral, las náuseas parecen aliviarse administrando los comprimidos después de las comidas. Sin embargo, la administración de los comprimidos de azatioprina después de las comidas puede reducir la absorción oral, por lo que se debe considerar la vigilancia de la eficacia terapéutica tras la administración de esta forma (ver sección 4.8).

La dosis no se debe tomar con leche o productos lácteos (ver sección 4.5). La azatioprina se debe tomar al menos 1 hora antes o 2 horas después de la leche o los productos lácteos.

#### Posología

##### *Adultos*

##### Trasplantes

Dependiendo del tratamiento inmunosupresor seleccionado, puede administrarse el primer día de tratamiento, una dosis de hasta 5 mg/kg de peso corporal/día. La dosis de mantenimiento puede estar entre 1-4 mg/kg de peso corporal/día y deberá ajustarse de acuerdo a las necesidades clínicas y a la tolerancia hematológica.

La evidencia clínica indica que el tratamiento con azatioprina debe de mantenerse indefinidamente, aun cuando sean necesarias solo pequeñas dosis, debido al riesgo de rechazo del injerto.

##### Otras indicaciones

En general, la dosis inicial es de 1-3 mg/kg de peso corporal al día, y debe ajustarse dentro de estos límites en función de la respuesta clínica (que puede no hacerse evidente hasta que transcurran semanas o meses) y la tolerancia hematológica. Cuando la respuesta terapéutica sea evidente, debe considerarse la reducción de la dosis de mantenimiento hasta el nivel más bajo en donde se mantenga la respuesta. Si no hay una mejoría en la condición del paciente dentro de los 3 a 6 meses de tratamiento, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Sin embargo, en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se debe considerar una duración del tratamiento de al menos 12 meses y la respuesta puede no hacerse clínicamente evidente hasta después de entre 3 y 4 meses de tratamiento.

La dosis de mantenimiento requerida puede situarse entre valores de menos de 1 mg/kg de peso corporal/día a 3 mg/kg de peso corporal/día, dependiendo de la condición clínica que se esté tratando y de la respuesta clínica individual del paciente, incluyendo la tolerancia hematológica.

Para el tratamiento de la hepatitis autoinmune activa crónica, la dosis se encuentra habitualmente entre 1,0 y 1,5 mg/kg de peso corporal/día.

#### Uso en pacientes con insuficiencia renal y /o hepática:

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, se deben administrar las dosis más bajas dentro del intervalo posológico normal. Immufalk está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

#### *Población pediátrica*

No hay suficientes datos para recomendar el uso de Immufalk en el tratamiento de artritis crónica juvenil, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis y poliarteritis nodosa.

#### Trasplantes

La posología en niños es la misma que en adultos (ver sección 4.2 Adultos – Trasplantes).

#### Otras indicaciones

La posología en niños es la misma que en adultos (ver sección 4.2 Adultos – Otras indicaciones).

#### Niños con sobrepeso

Los niños que se considere que presentan sobrepeso pueden requerir dosis en el extremo superior del intervalo posológico y, por consiguiente, se recomienda en ellos una vigilancia más estrecha de la respuesta al tratamiento.

#### *Población de edad avanzada*

Se dispone de una experiencia limitada de la administración de azatioprina a pacientes de edad avanzada. Aunque los datos disponibles no proporcionan una evidencia de que las reacciones adversas en pacientes de edad avanzada sean mayores que en otros pacientes tratados con azatioprina, se recomienda vigilar las funciones renal y hepática y considerar la reducción de la dosis si están afectadas (ver sección 4.2).

#### Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un riesgo mayor de toxicidad grave por azatioprina (ver sección 4.4). Por lo general, estos pacientes precisan de una reducción de la dosis; especialmente aquellos que son homocigotos para la variante NUDT15 (ver sección 4.4). Se puede considerar el uso de la genotipificación para detectar variantes de NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con azatioprina. En cualquier caso, es necesario realizar un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

#### *Pacientes con deficiencia de TPMT*

Los pacientes con actividad escasa o ausente hereditaria de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) tienen mayor riesgo de reacciones adversas graves a la azatioprina con dosis convencionales de azatioprina y, por lo general, requieren una reducción sustancial de la dosis. No se ha establecido la dosis inicial óptima para los pacientes con deficiencia homocigótica (ver sección 4.4). La mayoría de los pacientes con deficiencia heterocigótica de la TPMT pueden tolerar las dosis recomendadas de azatioprina, pero algunos pueden requerir una reducción de la dosis. Hay disponibles pruebas genotípicas y fenotípicas de la TPMT (ver sección 4.4).

Cuando se administra alopurinol, oxipurinol ó tiopurinol conjuntamente con azatioprina, la dosis de azatioprina debe reducirse a un cuarto de la dosis original (ver sección 4.5).

Los efectos terapéuticos pueden tardar en evidenciarse semanas o meses.

El medicamento puede administrarse a largo plazo a no ser que el paciente no pueda tolerarlo.

La retirada de Immufalk debe de realizarse siempre de una forma gradual bajo estrecha monitorización.

Los comprimidos no deben ser machacados. En el caso de que el recubrimiento del comprimido esté dañado o de que el comprimido este completamente machacado, evitar la contaminación de la piel y la inhalación de partículas del comprimido (ver las secciones 4.4 y 6.6).

Para una posología adecuada a largo plazo, se deben utilizar otros medicamentos que contengan 25 mg, si es necesario.

### Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película de Immufalk se deben tragar enteros con abundante líquido (al menos 200 ml). La azatioprina se puede tomar con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben estandarizar la forma de administración. Algunos pacientes experimentan náuseas cuando reciben por primera vez azatioprina. Con la administración oral, las náuseas parecen aliviarse administrando los comprimidos después de las comidas. Sin embargo, la administración de los comprimidos de azatioprina después de las comidas puede reducir la absorción oral, por lo que se debe considerar la vigilancia de la eficacia terapéutica tras la administración de esta forma (ver sección 4.8).

La dosis no se debe tomar con leche o productos lácteos (ver sección 4.5). La azatioprina se debe tomar al menos 1 hora antes o 2 horas después de la leche o los productos lácteos.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo azatioprina, 6-mercaptopurina (metabolito de la azatioprina) ó a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1
  - infecciones graves
  - deterioro grave de la función hepática o de la función de la médula ósea.
  - pancreatitis
  - cualquier vacuna atenuada viva especialmente BCG, viruela, fiebre amarilla
  - embarazo a no ser que los beneficios superen a los riesgos (ver sección 4.6)
- lactancia (ver sección 4.6)

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Existen riesgos potenciales en la utilización de Immufalk comprimidos recubiertos con película, por consiguiente no debe ser prescrito a no ser que el paciente pueda estar monitorizado de manera adecuada para controlar los efectos tóxicos a lo largo de la duración del tratamiento. Se debe tener especial cuidado de vigilar la respuesta hematológica y reducir la dosis de mantenimiento al mínimo necesario para la respuesta clínica.

Durante las primeras ocho semanas de tratamiento, se deben hacer recuentos sanguíneos totales, incluyendo plaquetas, al menos semanales. Se realizarán controles más frecuentes:

- en utilización de dosis altas
- en pacientes ancianos
- en insuficiencia renal
- en insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 4.2)

- en insuficiencia de médula ósea de leve a moderada (ver sección 4.2)
- en pacientes con hiperesplenismo

La azatioprina puede producir hepatotoxicidad y se deben llevar a cabo periódicamente pruebas de la función hepática durante el tratamiento. Se aconseja un control más frecuente en aquellos pacientes con una enfermedad hepática preexistente o que reciben otro tratamiento potencialmente hepatotóxico. Se debe indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con azatioprina inmediatamente si aparece ictericia.

Ocasionalmente se ha notificado colestasis del embarazo asociada al tratamiento con azatioprina (ver sección 4.6). Si se produce colestasis del embarazo, es necesario realizar una evaluación caso por caso teniendo en cuenta el perfil beneficio/riesgo del producto (posible retirada/reducción de la dosis).

La frecuencia de los recuentos sanguíneos puede reducirse tras ocho semanas. Se recomienda un recuento sanguíneo completo mensual ó al menos a intervalos no mayores de 3 meses.

Ante los primeros signos de un descenso anormal de los recuentos sanguíneos se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente, ya que los recuentos de leucocitos y de plaquetas pueden continuar descendiendo tras la interrupción del tratamiento.

Se debe indicar a los pacientes tratados con azatioprina que comuniquen inmediatamente cualquier signo de infección o de formación de hematomas o hemorragias inesperadas u otras manifestaciones de depresión de la médula ósea. La supresión de la médula ósea es reversible si se retira la azatioprina de forma suficientemente temprana.

- Aproximadamente el 10 % de los pacientes presentan una actividad reducida de la enzima tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) debido a un polimorfismo genético. Hay individuos (especialmente con portadores homocigotos) con una deficiencia hereditaria de la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT) que pueden ser inusualmente sensibles al efecto mielosupresor de la azatioprina y propensos a desarrollar una rápida depresión de la médula ósea tras el inicio del tratamiento con azatioprina. Este problema puede agravarse por la administración concomitante de medicamentos que inhiben la TPMT, tales como la olsalazina, la mesalazina o la sulfasalazina. Se ha descrito también una posible asociación entre que el descenso de la actividad de la TPMT y mielodisplasias y leucemias secundarias en individuos que recibieron 6-mercaptopurina (el metabolito activo de la azatioprina) en combinación con otros citotóxicos (ver sección 4.8). Algunos laboratorios ofrecen hacer pruebas de deficiencia de TPMT, aunque no se ha demostrado que estas pruebas identifiquen a todos los pacientes en riesgo de toxicidad grave, las pruebas de detección de la deficiencia de TPMT se recomiendan especialmente antes del tratamiento en pacientes que reciben un tratamiento con altas dosis de azatioprina y con un rápido deterioro de los recuentos sanguíneos. Por consiguiente, sigue siendo necesaria una vigilancia estrecha de los recuentos sanguíneos. Puede ser necesario reducir la dosis de azatioprina cuando esta se combina con otros medicamentos cuya toxicidad primaria o secundaria es la mielosupresión (ver sección 4.5).
- Datos limitados sugieren que la azatioprina no es beneficiosa en pacientes con deficiencia de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (síndrome de Lesch-Nyhan). Por consiguiente, dado el metabolismo anormal de estos pacientes, no es prudente recomendar que reciban azatioprina.
- Debe monitorizarse cuidadosamente la coagulación cuando se administran agentes cumarínicos con Immufalk (ver sección 4.5).
- La suspensión del tratamiento con Immufalk comprimidos puede dar como resultado un empeoramiento grave de las condiciones, por ejemplo en el caso de lupus eritematoso sistémico con nefritis, dermatomiositis, y polimiositis; enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; poliarteritis nodosa; púrpura trombocitopénica idiopática refractaria crónica; anemia hemolítica autoinmune; artritis reumatoide activa severa ó hepatitis autoinmune.
- La suspensión del tratamiento con Immufalk debe ser siempre un proceso gradual realizado bajo estrecha monitorización.

- Si se administran vacunas o toxoides inactivados junto con azatioprina, la respuesta inmunitaria debe controlarse siempre mediante determinación cuantitativa
- La inmunización con una vacuna atenuada de organismos vivos puede causar infección en huéspedes inmunodeprimidos. Por consiguiente, se recomienda que los pacientes no reciban vacunas atenuadas de organismos vivos hasta al menos 3 meses después del final del tratamiento con azatioprina (ver sección 4.5).
- No se recomienda la administración concomitante de ribavirina y azatioprina. La ribavirina puede reducir la eficacia y aumentar la toxicidad de la azatioprina (ver sección 4.5).
- Durante el tratamiento con Immufalk, se ha dado un aumento del número de tumores de piel, observándose principalmente en áreas expuestas al sol. Debe advertirse a los pacientes sobre la indebida exposición excesiva al sol ó a los rayos UV, y se examinará la piel a intervalos regulares (ver también sección 4.8).
- Se debe tener especial cuidado en pacientes con infecciones agudas no tratadas (ver sección 4.3).
- A pacientes con terapia citotóxica concomitante sólo se les administrará Immufalk bajo una correcta supervisión médica.

#### Insuficiencia renal y/o hepática

Se recomienda precaución durante la administración de azatioprina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. En estos pacientes se debe considerar la reducción de la dosis inicial y se debe vigilar estrechamente la respuesta hematológica (ver sección 4.2).

#### Mutagenicidad

Se ha demostrado la presencia de anomalías cromosómicas tanto en hombre como en mujeres tratados con azatioprina. Resulta difícil valorar el papel de la azatioprina en el desarrollo de estas anomalías.

Se han demostrado anomalías cromosómicas que desaparecen con el tiempo en los linfocitos de la descendencia de pacientes tratados con azatioprina. Excepto en casos extremadamente raros, no se han observado evidencias físicas manifiestas de anomalías en la descendencia de pacientes tratados con azatioprina (ver sección 4.6).

Se ha demostrado que la azatioprina y la luz ultravioleta de onda larga tienen un efecto clastogénico sinérgico en pacientes tratados con azatioprina para una serie de trastornos.

#### Carcinogenicidad (ver sección 4.8)

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluida la azatioprina presentan un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos y otras neoplasias malignas, especialmente cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no de Kaposi) y cáncer de cuello uterino *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.

Por consiguiente, se debe usar con precaución un tratamiento con varios inmunosupresores (incluidas las tiopurinas), ya que puede provocar trastornos linfoproliferativos, con 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).

Los pacientes que reciben varios agentes inmunosupresores pueden tener riesgo de inmunosupresión excesiva, por lo que dicho tratamiento debe mantenerse en el nivel eficaz más bajo. Como es habitual en pacientes con un aumento del riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta, y los pacientes deben usar ropa protectora y un protector solar con un factor de protección alto. Se han recibido informes de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T cuando se usa azatioprina en monoterapia o en combinación con fármacos anti-TNF u otros inmunosupresores. (ver sección 4.8). La mayoría de los casos se observaron en varones adolescentes y adultos jóvenes que recibían tratamiento para

la EII. Este tipo de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T tiene una evolución muy agresiva y puede provocar la muerte. Se debe valorar el riesgo potencial de la combinación de azatioprina con medicamentos anti-TNF.

#### Síndrome de activación macrofágica.

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con trastornos autoinmunitarios, en concreto con EII, y puede haber una mayor susceptibilidad al desarrollo del trastorno con el uso de azatioprina. Si se produce o se sospecha un 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 tal como infección por el VEB y por citomegalovirus (CMV), ya que estos son desencadenantes conocidos del SAM.

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

#### Inmunosupresión

El efecto terapéutico para el que se utiliza la azatioprina es la inmunosupresión. 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 linfocitos T cooperadores caiga por debajo de 200/ $\mu$ l, lo cual produce inmunodeficiencia. Por esa razón, se deben realizar recuentos sanguíneos ocasionales que permitan calcular el número de linfocitos T cooperadores. El número total de leucocitos 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 inmunosupresores corren el riesgo de una inmunosupresión excesiva y, por eso, se debe mantener esta terapia en los niveles mínimos efectivos.

#### Capacidad para exacerbar la inmunosupresión

En los datos publicados se ha descrito la aparición de pancitopenia y supresión de la médula ósea al cabo de 3 a 7 semanas después de la administración de peginterferón y ribavirina junto con azatioprina. Esta mielotoxicidad era reversible en un plazo de 4 a 6 semanas tras la retirada de la terapia antiviral para el VHC y la azatioprina concomitante y no volvía a aparecer al reintroducir alguno de los tratamientos en monoterapia (ver sección 4.5).

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

La administración de análogos de las purinas, azatioprina y mercaptopurina puede interferir con la vía de la niacina, pudiendo provocar una deficiencia de ácido nicotínico (pelagra). Se han descrito casos aislados con el uso de azatioprina, especialmente en pacientes con EII (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Se debe considerar el diagnóstico de pelagra en un paciente que presente erupción pigmentada localizada (dermatitis), gastroenteritis (diarrea) o déficits neurológicos, incluido el deterioro cognitivo (demencia). Se debe iniciar una atención médica adecuada con suplementos de niacina/nicotinamida, y debe considerarse la reducción de la dosis o la interrupción de la azatioprina.

#### Teratogenicidad

Dado que existen hallazgos contradictorios en humanos sobre el potencial teratogénico de la azatioprina, tanto los pacientes varones como las mujeres en edad reproductiva deben tomar medidas anticonceptivas durante el uso de azatioprina. Los hombres no deben engendrar hijos durante el tratamiento y durante al

menos 6 meses después de finalizarlo. Esto también se aplica a los pacientes con problemas de fertilidad debidos a una uremia crónica, ya que la fertilidad suele volver a la normalidad tras el trasplante.

## Fertilidad

### *Medidas anticonceptivas*

En los estudios preclínicos, la azatioprina fue mutagénica y teratogénica (ver sección 5.3). Por lo tanto, tanto los pacientes varones como las mujeres en edad reproductiva deben tomar medidas anticonceptivas durante el uso de azatioprina y durante al menos 6 meses después de finalizarlo. Esto también se aplica a los pacientes con problemas de fertilidad debidos a una uremia crónica, ya que la fertilidad suele normalizarse tras el trasplante. Los casos clínicos indican que los dispositivos intrauterinos (DIU, T de cobre) pueden fallar durante el tratamiento con azatioprina. Por lo tanto, se aconsejan otras medidas anticonceptivas o medidas adicionales (ver también sección 4.6).

### Inhibidores de la xantina oxidasa

Si se administra alopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol junto con azatioprina, la dosis de azatioprina debe reducirse a un cuarto (25 %) de la dosis original (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Se debe tener especial precaución cuando se utilice azatioprina junto con tubocurarina y succinilcolina (ver sección 4.5).

## Infecciones

Los pacientes tratados con azatioprina en monoterapia o en combinación con otros agentes inmunosupresores, como los corticosteroides, han mostrado una mayor susceptibilidad frente a infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, incluyendo infecciones graves o atípicas y reactivaciones víricas. Las patologías infecciosas y las complicaciones pueden ser más graves en estos pacientes que en pacientes que no hayan recibido el tratamiento.

### *Infección por el virus de la varicela-zóster (ver sección 4.8)*

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

Antes de iniciar la administración de inmunosupresores, el prescriptor debe verificar si el paciente tiene antecedentes de infección por el VVZ. Las pruebas serológicas pueden ser útiles para determinar la exposición previa. Los pacientes que no tengan antecedentes de exposición deben evitar el contacto con personas que padezcan varicela o herpes zóster. Si los pacientes se exponen al VVZ, se debe tener especial cuidado para evitar que desarrollen varicela o herpes zóster, y se puede considerar la inmunización pasiva con inmunoglobulina contra el virus de la varicela-zóster (IGVZ).

Si el paciente presenta infección por el VVZ, se deben tomar las medidas adecuadas, que pueden incluir tratamiento antiviral interrupción del tratamiento con azatioprina y tratamiento complementario.

### *Hepatitis B (ver sección 4.8)*

Los portadores del virus de la hepatitis B (definidos como pacientes positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg] durante más de seis meses) o los pacientes con infección documentada previa por el VHB que reciben inmunosupresores tienen riesgo de reactivación de la replicación del VHB, con aumentos asintomáticos del DNA del VHB y de los niveles de ALT en suero. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes. Se pueden considerar directrices locales, incluido el tratamiento profiláctico con fármacos anti-VHB orales.

### *Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)*



Se ha notificado LMP, una infección oportunista causada por el virus JC, en pacientes que reciben azatioprina con otros inmunosupresores. El tratamiento inmunosupresor se debe suspender ante el primer signo o síntoma que sugiera LMP y se debe realizar una evaluación adecuada para establecer un diagnóstico (ver sección 4.8).

#### Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un riesgo mayor de sufrir toxicidad grave por azatioprina, como por ejemplo leucopenia y alopecia, de dosis convencionales de tratamiento con tiopurinas. Habitualmente necesitan una reducción de la dosis, especialmente los que son homocigotos para la variante NUDT15 (ver sección 4.2). La frecuencia de NUDT15 c.415C>T presenta una variabilidad étnica de aproximadamente el 10% en personas de Asia Oriental, del 4% en hispanos, del 0,2% en europeos y del 0% en africanos. En cualquier caso, es necesario realizar un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

#### Hipersensibilidad

A los pacientes que se sospeche que han presentado previamente una reacción de hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina no se les debe recomendar el uso de su profármaco azatioprina, y viceversa, a menos que se haya confirmado que el paciente es hipersensible al fármaco culpable mediante pruebas alergológicas y el resultado para el otro fármaco sea negativo.

#### 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.

#### Nota para la manipulación del medicamento:

Azatioprina es mutagénica y potencialmente carcinogénica. Se deben adoptar las precauciones apropiadas cuando se maneje esta sustancia. Esto debe tenerse en consideración especialmente en enfermeras embarazadas (ver sección 6.6).

#### Lactosa:

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

- a) El alopurinol, el oxipurinol el tiopurinol y otros inhibidores de la xantina oxidasa tienen un efecto inhibitor sobre el metabolismo de azatioprina mediante el bloqueo de la enzima xantin oxidasa. que conlleva una reducción de la metabolización del ácido 6-tioinosínico biológicamente activo en ácido 6-tioúrico biológicamente inactivo. Si se administra alopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol conjuntamente con azatioprina, la dosis de azatioprina debe reducirse a un cuarto de la dosis original (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.

b) Bloqueantes neuromusculares

Existe evidencia clínica de que la azatioprina antagoniza el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes como el curare, la d-tubocurarina y el pancuronio. Los datos experimentales confirman que la azatioprina revierte el bloqueo neuromuscular producido por la d-tubocurarina y muestran que la azatioprina potencia el bloqueo neuromuscular producido por la succinilcolina (ver sección 4.4).

c) Si la azatioprina se combina con otros inmunosupresores, tales como ciclosporina o tacrolimus, debe considerarse que existe un mayor riesgo de inmunosupresión excesiva.

d) Se han observado interacciones entre azatioprina e infliximab de Crohn. Pacientes en tratamiento con azatioprina experimentaron elevaciones transitorias de las concentraciones de 6-TGN (nucleótido de 6-tioguanina, un metabolito activo de la azatioprina) y descensos en el recuento leucocitario medio durante las primeras semanas después de la perfusión de infliximab, los cuales retornaron a los niveles previos al cabo de 3 meses.

e) Existe evidencia *in vitro* e *in vivo* de que los derivados de aminosalicilatos (por ejemplo, olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT. Por consiguiente, puede ser necesario considerar dosis más bajas de azatioprina cuando se administra de forma concomitante con derivados de aminosalicilatos (ver sección 4.4).

f) Se ha notificado la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina y del acenocumarol al administrarse conjuntamente con azatioprina; por consiguiente, pueden ser necesarias dosis más altas del anticoagulante. Se recomienda vigilar estrechamente las pruebas de coagulación cuando se administren anticoagulantes de forma concomitante con azatioprina.

g) Ha habido informes de casos que sugieren que se pueden desarrollar anomalías hematológicas debido a la administración concomitante de azatioprina e inhibidores de la ECA. Se ha sugerido que la cimetidina y la indometacina pueden tener efectos mielosupresores que pueden potenciarse con la administración concomitante de azatioprina.

h) Siempre que sea posible, se debe evitar la administración concomitante de agentes citostáticos o medicamentos que puedan tener un efecto mielosupresor, como la penicilamina. Existen informes clínicos contradictorios de interacciones entre la azatioprina y el cotrimoxazol que dan lugar a anomalías hematológicas graves

i) Se ha observado que furosemida reduce el metabolismo de azatioprina por el tejido hepático humano *in vitro*. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

j) La actividad inmunosupresora de la azatioprina puede conducir a una respuesta atípica y posiblemente perjudicial a las vacunas atenuadas vivas, Por lo tanto, se recomienda que los pacientes no reciban vacunas atenuadas con organismos vivos hasta al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento con azatioprina (ver sección 4.4).

k) Los pacientes inmunodeprimidos no deben ser vacunados con vacunas atenuadas con organismos vivos, ya que existe riesgo de infección por la vacuna atenuada con organismos vivos (ver también sección 4.4).k) Es probable una menor respuesta a vacunas inactivadas y tal respuesta se ha observado a la vacuna de la hepatitis B entre los pacientes que estaban siendo tratados con una combinación de azatioprina y corticosteroides. Por lo tanto el éxito de la vacunación debe comprobarse siempre con una determinación del título

Un pequeño estudio clínico ha demostrado que dosis terapéuticas estándar de azatioprina no influyen negativamente en la respuesta a la vacuna antineumocócica polivalente, evaluada en función de la concentración media de anticuerpos anticapsulares específicos (ver sección 4.4).

### Alimentos, leche y productos lácteos

La administración de azatioprina con alimentos puede reducir ligeramente la exposición sistémica, pero es poco probable que esto tenga importancia clínica (ver sección 4.8). Por consiguiente, la azatioprina se puede tomar con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben normalizar la forma de administración. La dosis no se debe tomar con leche o productos lácteos, ya que contienen xantina-oxidasa, una enzima que metaboliza la 6-mercaptopurina y, por lo tanto, podría producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de 6-mercaptopurina (ver sección 4.2).

#### Ribavirina

La ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH), lo cual da lugar a una menor producción de los nucleótidos activos de la 6-tioguanina. Se ha notificado mielosupresión grave tras la administración concomitante de azatioprina y ribavirina; por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).

#### Metotrexato

El metotrexato en dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> por vía oral aumentó el AUC de la 6-mercaptopurina en aproximadamente el 31 %, mientras que en dosis de 2 o 5 g/m<sup>2</sup> por vía intravenosa aumentó el AUC de la 6-mercaptopurina en un 69 % y un 93 %, respectivamente. . Cuando se administra azatioprina concomitantemente con dosis elevadas de metotrexato, hay un incremento del riesgo de hepatotoxicidad y mielotoxicidad. Por lo tanto, si se utilizan al mismo tiempo dosis elevadas de metotrexato, se debe ajustar la dosis de azatioprina para mantener el recuento de glóbulos blancos en un nivel adecuado.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

En estudios con animales se han producido malformaciones causadas por la azatioprina. En los estudios de embriotoxicidad, la azatioprina mostró efectos teratogénicos o embriocetales en varias especies animales (ver sección 5.3). En humanos, sin embargo, existen resultados contradictorios sobre el potencial teratogénico de la azatioprina. Immufalk no debe utilizarse durante el embarazo sin haber realizado una cuidadosa valoración de los riesgos y beneficios( ver sección 4.3).

Se sabe que la azatioprina y sus metabolitos pueden atravesar la placenta y la bolsa amniótica en una medida considerable y pasar así de la madre al feto.. Se ha informado de leucopenia y / ó trombocitopenia en un número de casos de neonatos cuyas madres recibieron azatioprina durante el embarazo. Se debe llevar a cabo una cuidadosa monitorización hematológica de la madre y se recomienda una reducción de la dosis en el caso de leucopenia durante el embarazo. Se deben adoptar medidas anticonceptivas, tanto para pacientes masculinos como femeninos, en edad fértil durante, y al menos 6 meses después, del tratamiento con azatioprina. Esto se aplica también a pacientes con alteración de la fertilidad debido a uremia crónica, ya que normalmente ésta vuelve a ser normal tras el trasplante.

Se ha informado de que azatioprina interfiere en la efectividad de los dispositivos intrauterinos contraceptivos. Por lo tanto se recomienda utilizar otras medidas anticonceptivas o tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Tras la exposición “*in útero*” a la azatioprina en combinación con prednisona, se ha observado una reducción temporal de la función inmune. Se ha informado de retraso en el crecimiento intrauterino , partos prematuros y bajo peso al nacer en casos de tratamiento de azatioprina junto con corticoesteroides. También hay informes de abortos espontáneos tras la exposición materna y paterna.

Se han demostrado anomalías cromosómicas que desaparecen con el tiempo en los linfocitos de la descendencia de padres tratados con azatioprina. Excepto en casos extremadamente raros, no se han observado evidencias físicas manifiestas de anomalías en la descendencia de pacientes tratados con azatioprina.

Ocasionalmente se ha descrito colestasis del embarazo asociada al tratamiento con azatioprina. El diagnóstico precoz y la interrupción del tratamiento con azatioprina pueden minimizar los efectos sobre el feto. Sin embargo, si se confirma la colestasis del embarazo, debe realizarse una evaluación cuidadosa del beneficio para la madre y de los efectos sobre el feto (ver sección 4.4).

#### Lactancia

En el calostro y en la leche materna de mujeres que recibían tratamiento con azatioprina se ha identificado 6-mercaptopurina, metabolito activo de azatioprina. La lactancia y el uso concomitante de azatioprina está contraindicado (ver sección 4.3).

#### Fertilidad

Una mejora de la insuficiencia renal crónica mediante la realización de un trasplante incluyendo la administración de Immufalk, se ha asociado a un aumento de la fertilidad tanto en hombres como en mujeres (para medidas contraceptivas ver arriba). No se dispone de otros datos preclínicos o clínicos sobre la posible influencia de la azatioprina en la fertilidad masculina y femenina (ver sección 4.4).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Immufalk puede tener una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a la posibilidad de reacciones adversas al medicamento como mareos.

El estado clínico del paciente y el perfil de efectos secundarios de la azatioprina deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

No se han realizado estudios sobre el efecto de la azatioprina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se puede predecir ningún efecto perjudicial sobre estas actividades a partir de la farmacología de la azatioprina..

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

No existe documentación clínica actual de este producto para que pueda ser usada como soporte para la determinación de la frecuencia de las reacciones adversas. La incidencia de las reacciones adversas puede variar dependiendo de la indicación.

Puede esperarse que los pacientes experimenten reacciones adversas. El tipo, la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas dependerán de la dosis de azatioprina y de la duración del tratamiento, así como de la enfermedad subyacente del paciente o de los tratamientos concomitantes.

Las reacciones adversas mas importantes incluyen ; depresión de la función de la médula ósea expresándose mas a menudo como como leucopenia, trombocitopenia y anemia; infecciones víricas, fúngicas y bacterianas; enfermedad hepática potencialmente mortal; hipersensibilidad; síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica...

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica como sigue:

*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  $< 1/1000$ )

*muy raras* ( $< 1/10.000$ )

*frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

| <b>Clasificación por órganos y sistemas MedDRA</b>                         | <b>Frecuencia</b>      | <b>Reacciones adversas</b>   |
|--|------------------------|--|
| Infecciones e infestaciones  | Muy frecuentes         | Infecciones virales, fúngicas y bacterianas en pacientes sometidos a trasplante que reciben azatioprina en combinación con otros inmunosupresores  |
|  | Poco frecuentes        | Infecciones virales, fúngicas y bacterianas en otras poblaciones de pacientes  |
|  | Muy raras              | Se han notificado casos de LMP asociada al virus JC tras el uso de azatioprina en combinación con otros inmunosupresores (ver sección 4.4)   |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos) | Raras                  | Neoplasias que incluyen trastornos linfoproliferativos, cánceres de piel (melanomas y no melanomas), sarcomas (Kaposi y no de Kaposi) y cáncer de cuello uterino <i>in situ</i> , leucemia mieloide aguda y mielodisplasia (ver sección 4.4) |
|  | Frecuencia no conocida | Linfoma hepatoesplénico de linfocitos T (ver sección 4.4)  |
| 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, hipoplasia eritroide  |
|  | Frecuencia no conocida | Anemia hemolítica, eosinofilia, histiocitosis hemofagocítica asociada a virus (CMV, EBV)   |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                               | Frecuencia no conocida | Pelagra (ver sección 4.4.)   |
| Trastornos del sistema inmunológico  | Poco frecuentes        | Hipersensibilidad  |
|  | Muy raras              | Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica y reacción anafiláctica   |
|  | Frecuencia no conocida | Reacción de hipersensibilidad a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).   |
| Trastornos cardiacos   | Muy raros              | Fibrilación auricular  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos                        | Muy raras              | Neumonitis reversible  |
| Trastornos gastrointestinales  | Frecuentes             | Náuseas y anorexia con vómitos ocasionales   |
|  | Poco frecuentes        | Pancreatitis   |
|  | Muy raras              | Colitis, diverticulitis y perforación intestinal notificadas en la población de receptores de trasplantes, diarrea intensa en la población con enfermedad inflamatoria intestinal  |
|  | Frecuencia no conocida | Sialoadenitis  |
| Trastornos hepatobiliares  | Poco frecuentes        | Colestasis y colestasis del embarazo, deterioro en las pruebas de función hepática (aumento de la bilirrubina, la fosfatasa alcalina y las transaminasas)  |
|  | Raras                  | Lesión hepática potencialmente mortal  |

|   |                     |  |
|---|---------------------|--|
| Exploraciones complementarias                 | Poco frecuentes     | Anomalías en la pruebas funcionales hepáticas  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Raras               | Alopecia   |
|   | Frecuencia conocida | no<br>Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda) y fotosensibilidad |

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Infecciones e infestaciones*

Los pacientes que reciben azatioprina en monoterapia o en combinación con otros inmunosupresores, en particular corticosteroides, han mostrado una mayor susceptibilidad a infecciones virales, fúngicas y bacterianas, incluidas infecciones graves o atípicas, y a reactivación del VVZ, el virus de la hepatitis B y otros agentes infecciosos (ver sección 4.4).

#### *Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)*

El riesgo de aparición de linfomas no hodgkinianos y otras neoplasias malignas, en particular cánceres de piel (melanoma y no melanomas), sarcomas (de Kaposi y no de Kaposi) y cáncer de cuello uterino *in situ*, es mayor en los pacientes que reciben inmunosupresores, especialmente en receptores de trasplantes que reciben tratamientos agresivos, y ese tipo de tratamientos deben mantenerse a las dosis eficaces más bajas. El mayor riesgo de desarrollo de linfomas no hodgkinianos en los pacientes inmunosuprimidos con artritis reumatoide en comparación con la población general está relacionado, al menos en parte, con la propia enfermedad. Se han notificado algunos casos raros de leucemia mieloide aguda y mielodisplasia (a veces en asociación con anomalías cromosómicas).

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

La azatioprina puede asociarse a una depresión relacionada con la dosis y casi siempre reversible, de la función de la médula ósea, que generalmente se manifiesta con leucopenia, pero en ocasiones también con anemia y trombocitopenia, y rara vez con agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica. La depresión aparece sobre todo en pacientes con predisposición a la mielotoxicidad, como en los que tienen deficiencia de TPMT e insuficiencia renal o hepática, y en pacientes que no consiguen reducir la dosis de azatioprina cuando reciben tratamiento concomitante con alopurinol. Se han producido aumentos reversibles y relacionados con la dosis en el volumen corpuscular medio y el contenido de hemoglobina de los eritrocitos, que se han atribuido al tratamiento con azatioprina. Se han observado también cambios megaloblásticos en la médula ósea y, rara vez, anemia megaloblástica grave e hipoplasia eritroide.

#### Trastornos del sistema inmunitario

Tras la administración de azatioprina han sido descritos ocasionalmente varios síndromes clínicos diferentes, que parecen ser manifestaciones idiosincráticas de hipersensibilidad.

Los cuadros clínicos incluyeron malestar general, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos, exantema, erupción, eritema nudoso, vasculitis, mialgia, artralgia, hipotensión, disfunción renal, disfunción hepática y colestasis (ver trastornos hepatobiliares), disfunción cardíaca.

En muchos casos, la reanudación de la exposición ha confirmado una asociación con azatioprina. La retirada inmediata de azatioprina y la institución de apoyo circulatorio cuando es necesario permite la recuperación del paciente en la mayoría de los casos.

Otras patologías subyacentes graves han contribuido a las muertes notificadas muy raramente. Tras producirse una reacción de hipersensibilidad a la azatioprina, debe considerarse detenidamente y caso por caso la necesidad de seguir administrando azatioprina.

#### Trastornos gastrointestinales

Algunos pacientes experimentan náuseas cuando se les administra azatioprina por primera vez. Con la administración oral, las náuseas parecen aliviarse administrando los comprimidos después de las comidas. Sin embargo, la administración de los comprimidos de azatioprina después de las comidas puede reducir la

absorción oral, por lo que se debe considerar la vigilancia de la eficacia terapéutica después de la administración de esta forma (ver las secciones 4.2 y 4.5). Se han descrito complicaciones graves, como colitis, diverticulitis y perforación intestinal, en receptores de trasplantes que reciben tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, la etiología no está claramente establecida y pueden estar implicados los corticosteroides en dosis altas. En pacientes tratados con azatioprina para la enfermedad inflamatoria intestinal se han notificado casos de diarrea grave que reaparece tras la reexposición. Al tratar a estos pacientes, se debe tener en cuenta la posibilidad de que la exacerbación de los síntomas esté relacionada con el medicamento. Se ha notificado pancreatitis en pacientes en tratamiento con azatioprina, en particular en pacientes sometidos a trasplante renal y en aquellos diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal.

#### Trastornos hepatobiliares

Se ha informado ocasionalmente de colestasis y deterioro de la función hepática en asociación al tratamiento con azatioprina, normalmente reversibles cuando se retira la terapia. Esto podría relacionarse con síntomas de una reacción de hipersensibilidad (ver sección 4.4 Reacciones de hipersensibilidad).

Se ha descrito daño hepático, raro pero potencialmente mortal, asociado a la administración crónica de azatioprina, principalmente en pacientes trasplantados. Los hallazgos histológicos incluyeron dilatación sinusoidal, peliosis hepática, enfermedad veno-oclusiva e hiperplasia regenerativa nodular. En el caso de sospecha clínica de enfermedad veno-oclusiva, ha de discontinuarse permanentemente el tratamiento con azatioprina. En algunos casos, la retirada de la azatioprina ha dado como resultado una mejoría temporal o permanente de la histología y de los síntomas hepáticos.

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

Se ha descrito pérdida del cabello en una serie de ocasiones en pacientes que recibieron azatioprina y otros agentes inmunosupresores. En muchos casos estos síntomas desaparecen espontáneamente a pesar de continuar con la terapia. La relación entre la alopecia y la azatioprina es incierta.

#### Población pediátrica

Se prevé que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en los niños sean iguales que en los adultos.

#### 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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

### **4.9. Sobredosis**

#### Síntomas y signos

Los principales signos de una sobredosis con azatioprina son infecciones inexplicadas, ulceraciones en la garganta, hematomas, hemorragias y fiebre de origen desconocido, que son el resultado de una depresión de la médula ósea con trastornos del recuento sanguíneo que puede alcanzar su máximo a los 9-14 días.

También se pueden producir hemorragias espontáneas y fatiga intensa. Estos signos se manifiestan con mayor probabilidad tras una sobredosificación de bajo grado y más prolongada que tras una sobredosificación única aguda. Se ha informado de un paciente que ingirió una única sobredosis de 7,5 g de azatioprina. Los efectos tóxicos inmediatos de esta sobredosis fueron náuseas, vómitos y diarrea, seguidos de una leucopenia moderada y ligeras anomalías en la función hepática. La recuperación fue sin problemas.

#### Tratamiento

No existe un antídoto específico. Se ha utilizado el lavado gástrico. La monitorización posterior, incluyendo la monitorización hematológica, y en caso necesario, medidas generales de apoyo, como la transfusión de sangre, son necesarias para permitir el tratamiento rápido de cualquier efecto adverso que

podría desarrollarse. Las medidas activas (como el uso de carbón activado) solo es probable que sean eficaces en caso de sobredosis de azatioprina si se llevan a cabo en los 60 minutos siguientes a la ingestión. El tratamiento adicional debe ser el indicado clínicamente o el recomendado por el centro de información toxicológica, cuando esté disponible. Se desconoce el valor de la diálisis en pacientes que han tomado una sobredosis de azatioprina, aunque se sabe que la azatioprina es parcialmente dializable.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, otros inmunosupresores;

Código ATC: L04AX01

La azatioprina es un derivado imidazólico de 6-mercaptopurina (6-MP). Se escinde rápidamente “*in vivo*” en 6-MP y 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol. La 6-MP es inactiva, pero actúa como antagonista de las purinas y solo tiene un efecto inmunosupresor tras la captación celular y la conversión intracelular en nucleótidos de tioguanina (TGN).

La 6-MP atraviesa con facilidad las membranas celulares y se convierte dentro de la célula en una serie de tíoanálogos de las purinas, entre los que se encuentra el principal nucleótido activo, el ácido tioinosínico. La velocidad de conversión varía de una persona a otra. Los nucleótidos no atraviesan las membranas celulares y por tanto no circulan en líquidos corporales. Independiente de si se ha administrado directamente o si se deriva *in vivo* de la azatioprina, 6-MP se elimina principalmente como el metabolito oxidado inactivo ácido tioúrico. Esta oxidación está ocasionada por la xantina oxidasa, una enzima que es inhibida por el alopurinol. La actividad de la fracción de metilnitroimidazol no ha sido definida de forma clara. Sin embargo, en varios sistemas parece modificar la actividad de la azatioprina al compararla con la 6MP. La determinación de las concentraciones plasmáticas de azatioprina ó 6-MP carece de valor pronóstico en lo que respecta a la eficacia o toxicidad de estos compuestos.

La azatioprina tiene un efecto tanto en la reacción inmunológica como en el crecimiento de tumores. Su principal papel es como inmunosupresor de la respuesta inmunitaria. El mecanismo preciso por el que se consigue este efecto no es conocido. Sin embargo, se han sugerido los siguientes mecanismos:

- i. La acción de la 6-MP liberada que actúa como antimetabolito de las purinas.
- ii. El posible bloqueo de grupos -SH mediante alquilación.
- iii. La inhibición de múltiples vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos previniendo así la proliferación y actividad de células inmunocompetentes (linfocitos B- y T-).
- iv. El daño al ácido desoxirribonucleico (ADN) a través de la incorporación de tío-análogos purínicos.

Como consecuencia de estos mecanismos, el efecto terapéutico de la azatioprina puede no ser evidente hasta transcurridas semanas o meses de tratamiento (ver sección 4.2).

A diferencia de la 6-MP, la actividad del metabolito de la azatioprina 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol aún no se ha dilucidado por completo. Sin embargo, en comparación con la 6-MP, parece modificar la actividad de la azatioprina en varios sistemas.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras su administración oral, azatioprina es absorbida bien. El pico de las concentraciones plasmáticas se alcanza a las 1-2 horas tras la ingestión de la dosis.



La azatioprina se distribuye rápidamente a través del organismo. La vida media en plasma es de 3-5 horas. Sólo se une a proteínas plasmáticas un 30% del medicamento. Un 12,5% alcanza el fluido cerebroespinal.

La azatioprina se metaboliza extensamente a ácido 6-tioinosínico y metil mercaptopurina ribonucleótido, que en parte son responsables de su efecto como medicamento.

El efecto “*in vivo*” se hace más complejo por la acción del metil-nitro-imidazol, que también se ha encontrado.

Hasta un 50% de la dosis es excretada por orina durante las primeras 24h tras su administración, con aprox. el 10% como sustancia inalterada. Sólo el 12,6% de la dosis aparece en heces durante 48h. No hay evidencia de circulación enterohepática.

En el caso de pacientes con la función renal reducida puede ser necesaria una disminución de la dosis, probablemente como resultado de la eliminación reducida de los metabolitos activos de azatioprina.

Así mismo, en pacientes con insuficiencia hepática el metabolismo de azatioprina está alterado. La conversión en la forma activa está reducida y está especialmente disminuida la rotura a metabolitos eliminables (ver las secciones 4.2 y 4.4).

En el calostro y leche materna de mujeres que recibían tratamiento con azatioprina se ha identificado la mercaptopurina, metabolito de azatioprina.

### Biotransformación

La azatioprina se metaboliza rápidamente *in vivo* por la glutatión S-transferasa en los metabolitos 6-MP y 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol. La 6-MP atraviesa rápidamente las membranas celulares y se metaboliza mayoritariamente en metabolitos activos e inactivos en numerosos procesos metabólicos de múltiples pasos sin que haya una enzima principalmente activa. Debido al complejo metabolismo, todos los casos de falta de eficacia y/o mielosupresión no pueden explicarse por la inhibición de una sola enzima. Las enzimas responsables principalmente de la metabolización de 6-MP y de sus metabolitos son la enzima polimórfica tiopurina metiltransferasa (TPMT) (ver sección 4.4), la xantina oxidasa (ver sección 4.5), la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) (ver sección 4.5 Ribavirina) y la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT). Otras enzimas implicadas en la formación de metabolitos activos e inactivos son la guanosina monofosfato sintetasa (GMPS, que forma los TGN) y la inosina trifosfato pirofosfatasa (ITPasa). La azatioprina también se metaboliza por la aldehído oxidasa a la forma 8-hidroxi-azatioprina, la cual puede ser activa. También se forman diversos metabolitos inactivos en otros procesos metabólicos.

Existen pruebas de que los polimorfismos en los genes que codifican los diversos sistemas enzimáticos implicados en la metabolización de la azatioprina pueden predecir las reacciones adversas al fármaco durante el tratamiento con azatioprina.

### Tiopurina metiltransferasa (TPMT)

La actividad de la TPMT está inversamente relacionada con la concentración de nucleótidos de tioguanina derivados de 6-MP en los glóbulos rojos, con mayores concentraciones de nucleótidos de tioguanina que dan lugar a mayores reducciones en los recuentos de glóbulos blancos y neutrófilos. Las personas con deficiencia de TPMT desarrollan concentraciones citotóxicas de nucleótidos de tioguanina muy elevadas.

Las pruebas genotípicas pueden determinar el patrón alélico de un paciente. Actualmente, 3 alelos (TPMT\*2, TPMT\*3A y TPMT\*3C) representan alrededor del 95 % de las personas con niveles reducidos de actividad TPMT. Aproximadamente el 0,3 % (1:300) de todos los pacientes tienen dos 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 de TPMT (heterocigóticos) que conduce a una actividad baja o intermedia de TPMT, y el 90 % de las personas tienen una actividad normal de TPMT con dos alelos funcionales. También puede haber un grupo de aproximadamente un 2 % que tenga una actividad de TPMT muy alta. Las pruebas fenotípicas determinan el nivel de nucleótidos de tiopurina o la actividad TPMT en los glóbulos rojos y también pueden ser informativas (ver sección 4.4).

#### Insuficiencia hepática

El metabolismo de la azatioprina se altera si la función hepática está deteriorada. La conversión en los metabolitos activos es limitada. Sin embargo, se reduce principalmente la degradación a metabolitos eliminables (ver las secciones 4.2 y 4.4).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Se ha observado teratogenicidad o embriofetalidad en una serie de especies animales, con variado grado de susceptibilidad. En conejos, una dosis de 5-15 mg/kg peso corporal diaria en los días 6-14 de la gestación produjo anomalías esqueléticas, en ratones y ratas, dosis de 1-2 mg/kg peso corporal diario en los días 3-12 fueron letales para los embriones.

La azatioprina fue mutagénica en una serie de ensayos de genotoxicidad “in-vivo” e “in-vitro”.

En estudios sobre carcinogénesis a largo plazo de azatioprina realizados en ratones y ratas, se observó un aumento de la incidencia de linfosarcomas (ratones) y tumores epiteliales y carcinomas (ratas), con dosis que llegaron a doblar las dosis terapéuticas humanas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

croscarmelosa sódica  
sílice coloidal anhidra  
lactosa monohidrato  
celulosa microcristalina  
sodio estearil fumarato  
almidón pregelatinizado de maíz  
povidona K25

#### Cubierta del comprimido:

macrogol 3350  
polisorbato 80  
alcohol (poli)vinílico  
talco

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos recubiertos con película están envasados en un blíster de PVC/aluminio y en un envase de cartón.

El envase contiene 20, 30, 50, 60, 90 o 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Mientras el recubrimiento pelicular esté intacto, no existen riesgos en el manejo de los comprimidos. En este caso no se requieren precauciones especiales de seguridad.

Sin embargo, Immufalk comprimidos recubiertos con película será manipulado siguiendo estrictamente las normas de manipulación de agentes citotóxicos en el caso de que alguien haya machacado los comprimidos recubiertos con película (ver secciones 4.2 y 4.4).

Los excedentes de medicamentos así como los dispositivos contaminados deben de almacenarse temporalmente en contenedores claramente etiquetados.

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 para citotóxicos.

Immufalk comprimidos recubiertos con película no debe utilizarse en el caso de cualquier signo visible de deterioro.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
79108 Freiburg  
Alemania  
Tel: +49 (0)761 1514-0

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Immufalk 75 mg.: 78165

Immufalk 100 mg: 78164

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

Fecha de la primera autorizacion Marzo 2017 / 08/03/2018

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2025