

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 ó 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 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

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 ó de la función de la médula ósea.
 - pancreatitis
 - cualquier vacuna 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 hipersplenismo

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.

- Hay individuos 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. 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.
- La inmunización con una vacuna de organismos vivos puede causar infección en huéspedes inmunodeprimidos. Por consiguiente, se recomienda que los pacientes no reciban vacunas 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.

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. Aunque la mayoría de los casos notificados ocurrieron en la población con EII, también se han notificado casos fuera de esta población (ver sección 4.8).

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.

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 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 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 xantina oxidasa. 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 en el tratamiento de la enfermedad 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 vivas, y por tanto, por razones teóricas, la administración de vacunas vivas a pacientes que están siendo tratados con azatioprina está contraindicada (ver sección 4.3).

k) Es probable una menor respuesta a vacunas muertas 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.

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/m² por vía oral aumentó el AUC de la 6-mercaptopurina en aproximadamente el 31 %, mientras que en dosis de 2 o 5 g/m² por vía intravenosa aumentó el AUC de la 6-mercaptopurina en un 69 % y un 93 %, respectivamente.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Immufalk no debe utilizarse durante el embarazo sin haber realizado una cuidadosa valoración de los riesgos y beneficios(ver sección 4.3).

En estudios con animales azatioprina fue teratogénico y embriotóxico (ver sección 5.3) azatioprina y sus metabolitos fueron encontrados en bajas concentraciones en sangre fetal y líquido amniótico tras su administración a la madre. 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 3 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 y de partos prematuros en casos de tratamiento de azatioprina junto con prednisolona. Las consecuencias a largo plazo de estas propiedades de azatioprina no son conocidas, pero muchos niños expuestos a la sustancia “*in utero*” han alcanzado ahora los 10 años de edad sin haber informado de ningún problema.

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).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a la posibilidad de reacciones adversas tales como mareos, y debido a la incidencia individual de diferentes reacciones adversas, la capacidad para conducir o utilizar máquinas puede verse negativamente afectada por el tratamiento con azatioprina. Hay que considerarlo de manera especial cuando azatioprina se combina con alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Puede esperarse que aproximadamente el 15% de 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.

La principal reacción adversa de azatioprina es la depresión generalmente relacionada con la dosis y reversible de la función de la médula ósea expresándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia. La leucopenia puede darse en más del 50% de los pacientes tratados con dosis convencionales de azatioprina.

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)

Sistema corporal	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones virales, fúngicas y bacterianas en pacientes sometidos a trasplante que reciben azatioprina en combinación con otros inmunosupresores; infecciones asociadas a neutropenia
	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
Trastornos del sistema	Poco frecuentes	Hipersensibilidad

inmunológico	Muy raras	Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
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
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Colestasis
	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 no conocida	Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda), 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).

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 un pequeño porcentaje de 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 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

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

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

Estos signos se manifiestan con mayor probabilidad tras una sobredosificación crónica 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 ligera leucopenia 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, es necesaria para permitir el tratamiento rápido de cualquier efecto adverso que pudiera desarrollarse. 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: 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 atraviesa con facilidad las membranas celulares y se convierte dentro de la célula en una serie de tioanálogos 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.

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 3-5horas. Sólo se une a proteínas plasmáticas un 30% del medicamento. Un 12,5% alcanza el fluido cerebrospinal.

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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha observado teratogenicidad o embrioletalidad 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 será manipulado siguiendo estrictamente las normas de manipulación de sustancias citotóxicas 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

Marzo 2017 / 08/03/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2021