



# Azatioprina Rontag

## Azatioprina

Comprimidos  
Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin una nueva receta médica".

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene: Azatioprina 50 mg, Excipientes: Almidón de maíz; Lactosa; Povidona; Glicolato de almidón sódico; Estearato de magnesio.

### ACCIÓN TERAPEÚTICA

Código ATC: L04AX01. Inmunosupresor.

### INDICACIONES

**AZATIOPRINA RONTAG®** comprimidos se utiliza como un antimetabolito inmunosupresor solo o, más comúnmente, en combinación con otros agentes (habitualmente corticosteroides) y procedimientos que influyen sobre la respuesta inmune. El efecto terapéutico puede ser evidente sólo después de semanas o meses y puede incluir un efecto de ahorro de esteroides, lo que reduce la toxicidad asociada con dosis altas y el uso prolongado de corticosteroides.

**AZATIOPRINA RONTAG®**, en combinación con corticosteroides y/u otros agentes inmunosupresores y procedimientos, está indicado para mejorar la supervivencia de trasplantes de órganos, tales como trasplante renal, trasplante cardíaco, y trasplantes hepáticos; y para reducir los requerimientos de corticosteroides de receptores de trasplante renal.

La Azatioprina, ya sea sólo o más frecuentemente en combinación con corticosteroides y / u otros fármacos y procedimientos, ha sido usado con beneficio clínico (el cual puede incluir la disminución de la dosis o la discontinuación de los corticosteroides) en una proporción de pacientes que padecen lo siguiente:

- Artritis reumatoide severa;
- Lupus eritematoso sistémico;
- Dermatomiositis y polmiositis;
- Hepatitis crónica activa autoinmune;
- Pénfigo vulgar;
- Poliarteritis nodosa;
- Anemia hemolítica autoinmune;
- Púrpura trombocitopénica idiopática crónica refractaria.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Propiedades Farmacodinámicas** La Azatioprina es un derivado imidazólico de 6-mercaptopurina (6-MP). Se descompone rápidamente in vivo a 6-MP y una fracción metilthioimidazol. La 6-MP atraviesa fácilmente las membranas celulares y se convierte intracelularmente en una serie de tioanálogos de purina, que incluyen el nucleótido activo principal, ácido tioinosínico. La tasa de conversión varía de una persona a otra. Los nucleótidos no atraviesan las membranas celulares y por lo tanto no circulan en los fluidos corporales. Independientemente de si se administra directamente o se deriva in vivo de la Azatioprina, 6-MP se elimina principalmente como metabolito oxidado inactivo ácido tiourico. Esta oxidación se produce por la xantina oxidasa, una enzima que es inhibida por el alopurinol. La actividad de la fracción metilthioimidazol no se ha definido con claridad. Sin embargo, en varios sistemas, ésta parece modificar la actividad de Azatioprina en comparación con la de 6-MP. La determinación de las concentraciones plasmáticas de Azatioprina o 6-MP no tienen valor pronóstico con respecto a la eficacia o la toxicidad de estos compuestos.

**Mecanismo de acción:** A pesar que los mecanismos de acción precisos permanecen sin ser aclarados, algunos de ellos incluyen:

1. La liberación de 6-MP que actúa como un antimetabolito de purina.
2. El posible bloqueo de los grupos-SH por alquilación.
3. La inhibición de muchas vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo de esta forma la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune.
4. Daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN) a través de la incorporación de tioanálogos de purina.

Debido a estos mecanismos, el efecto terapéutico de **AZATIOPRINA RONTAG®** puede ser evidente sólo después de varias semanas o meses de tratamiento.

La Azatioprina parece ser bien absorbido desde el tracto gastrointestinal superior.

Estudios en ratones con [<sup>14</sup>S]-Azatioprina no mostraron concentraciones inusualmente grandes en cualquier tejido en particular, y se encontró muy poca marca de [<sup>14</sup>S] en cerebro.

Los niveles plasmáticos de Azatioprina y 6-MP no se correlacionan bien con la eficacia terapéutica o la toxicidad de la Azatioprina.

**Propiedades farmacocinéticas** La Azatioprina se absorbe bien tras la administración oral. Después de la administración oral de [<sup>14</sup>S]-Azatioprina, la radiactividad plasmática máxima se produce a las 1-2 horas y se desintegra con una vida media de 4-6 horas. Esto no es una estimación de la vida media de la Azatioprina en sí, sino que refleja la eliminación del plasma de Azatioprina y la metabolitos del fármaco que contienen [<sup>14</sup>S]. Como consecuencia del metabolismo rápido y extenso de Azatioprina, sólo una fracción de la radiactividad medida en plasma se compone de fármaco sin metabolizar. Estudios en los que se determinaron las concentraciones plasmáticas de Azatioprina y 6-MP tras la administración intravenosa de la Azatioprina han estimado el tiempo plasmático medio (t<sub>1/2</sub>) de Azatioprina en el rango de 6-28 minutos y el tiempo plasmático medio (t<sub>1/2</sub>) de 6-MP en el rango de 38-114 minutos después de la administración i.v. del fármaco.

La Azatioprina se excreta principalmente como el ácido úrico 6-tiourico en la orina. También se ha detectado 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol en la orina como un producto de excreción menor. Esto indicaría que, en lugar de que Azatioprina sea dividida exclusivamente por un ataque nucleofílico en la posición 5 del anillo nitroimidazol para generar 6-MP y 1-metil-4-nitro-5-(S-glutitionil)imidazol, una pequeña proporción del fármaco puede ser escindida entre el átomo de azufre y el anillo de purina. Sólo una pequeña cantidad de la dosis de Azatioprina administrada se excreta por la orina sin ser metabolizada.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

**Trasplante - adultos y niños** Dependiendo del régimen inmunosupresor empleado, se puede administrar una dosificación de hasta 5 mg/kg peso corporal/día en el primer día de

Se han descrito complicaciones graves, incluyendo colitis, diverticulitis y perforación intestinal, en receptores de trasplantes que reciben tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, la etiología no está claramente establecida y puede implicar dosis altas de corticosteroides. Se ha informado diarrea severa, recurrente en la reexposición, en pacientes tratados con Azatioprina por enfermedad intestinal inflamatoria. La posibilidad de que la exacerbación de los síntomas pueda estar relacionada con el fármaco debe tenerse en cuenta al tratar a estos pacientes.

Se ha informado pancreatitis en un pequeño porcentaje de pacientes en terapia con Azatioprina, particularmente en pacientes con diagnóstico de enfermedad intestinal inflamatoria. Hay dificultades para relacionar la pancreatitis con la administración de un fármaco en particular, a pesar de que la re-exposición ha confirmado una asociación con Azatioprina en algunas ocasiones.

### Trastornos hepato-biliares

**Poco frecuentes:** Colestasis y alteración de pruebas de función hepática.

**Raras:** Daño hepático potencialmente mortal.

En ocasiones han sido reportados colestasis y deterioro de la función hepática en asociación con el tratamiento con Azatioprina y suelen ser reversibles tras la retirada de la terapia. Esto puede estar asociado con síntomas de una reacción de hipersensibilidad (ver *Reacciones de hipersensibilidad*).

Se ha descrito daño hepático raro, pero potencialmente mortal asociado con la administración crónica de Azatioprina principalmente en pacientes trasplantados. Los hallazgos histológicos incluyen dilatación sinusoidal, peliosis hepática, enfermedad veno-oclusiva e hiperplasia nodular regenerativa. En algunos casos la retirada de Azatioprina dio como resultado una mejora temporal o permanente en la histología hepática y los síntomas.

### Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

**Raras:** Alopecia, fotosensibilidad.

La pérdida de cabello se ha descrito en varias ocasiones en pacientes que reciben Azatioprina y otros agentes inmunosupresores. En muchos casos, el cuadro se resolvió espontáneamente a pesar de continuar el tratamiento. La relación entre la alopecia y el tratamiento con Azatioprina es incierta.

### Trastornos del sistema inmunológico

**Poco frecuente:** Reacciones de hipersensibilidad

**Muy rara:** Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Ocasionalmente se han descrito varios síndromes clínicos diferentes, que parecen ser manifestaciones idiosincrásicas de hipersensibilidad tras la administración de Azatioprina.

Las características clínicas incluyen malestar general, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos, exantema, rash, vasculitis, mialgia, artralgia, hipotensión, disfunción renal, disfunción hepática y colestasis (ver *Trastornos hepatobiliares*).

En muchos casos, la reexposición ha confirmado una asociación con Azatioprina.

En la mayoría de los casos, el retiro inmediato de Azatioprina y la institución de apoyo circulatorio según el caso, llevaron a la recuperación.

Otra patología subyacente marcada ha contribuido a las poco frecuentes muertes informadas.

Después de una reacción de hipersensibilidad a Azatioprina, la necesidad de continuar la administración de **AZATIOPRINA RONTAG®** debe ser cuidadosamente considerada en forma individual.

### SOBREDOSIS

#### Síntomas y signos

Los signos principales de sobredosis de Azatioprina son infección inexplicada, ulceración de garganta, hematomas y sangrado y son el resultado de la depresión de la médula ósea que puede ser máxima después de 9 a 14 días. Estos signos son más propensos a manifestarse tras una sobredosis crónica, más que después de una sobredosis única aguda. Ha habido un informe de un paciente que ingirió una sobredosis única de 7,5 g de Azatioprina. Los efectos tóxicos inmediatos de esta sobredosis fueron náuseas, vómitos y diarrea, seguidos por leucopenia leve y anomalías leves en la función hepática. La recuperación fue sin incidentes.

#### Tratamiento

No hay antídoto específico. Se ha utilizado el lavado gástrico. El seguimiento posterior, incluyendo el monitoreo hematológico, es necesario para permitir el tratamiento inmediato de cualquier efecto adverso que pueda desarrollarse. El valor de la diálisis en pacientes que han tomado una sobredosis de Azatioprina no se conoce, aunque la Azatioprina es parcialmente dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

### MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de °C, en lugar seco, en su envase original. Proteger de la luz.

### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 25 y 100 comprimidos.

### Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.741

Fecha de Revisión: Noviembre 2012

Disposición ANMAT: 6352/2012



Elaborado en: Virgilio 844, CABA

Laboratorio Rontag S.A. Tel.: 0800-555-RONTAG - Directora Técnica: Silvia Gelli, Farmacéutica.

LR511126-V6





terapia, ya sea por vía oral o intravenosa.

La dosificación de mantenimiento debe estar en el rango de 1 a 4 mg/kg de peso corporal/día y debe ajustarse de acuerdo con los requerimientos clínicos y la tolerancia hematológica.

La evidencia indica que la terapia con Azatioprina debe mantenerse indefinidamente, aun si sólo se requieren dosis bajas, debido al riesgo de rechazo del injerto.

**Dosificación en otros condiciones - Adultos y Niños** En general, la dosis inicial es de 1 a 3 mg/kg de peso corporal/día, y debe ser ajustado, dentro de estos límites, en función de la respuesta clínica (que pueden no ser evidentes durante semanas o meses) y la tolerancia hematológica.

Cuando la respuesta terapéutica es evidente, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de mantenimiento al nivel más bajo compatible con el mantenimiento de esa respuesta. Si no hay mejoría en la condición del paciente dentro de 3 meses, se debe considerar la posibilidad de retirar **AZATIOPRINA RONTAG<sup>®</sup>**.

La dosis de mantenimiento requerida puede variar desde menos de 1 mg/kg peso corporal/día a 3 mg/kg peso corporal/día, dependiendo de la condición clínica tratada y de la respuesta individual del paciente, incluyendo la tolerancia hematológica.

En pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática, las dosificaciones se deben dar en el extremo inferior del rango normal (ver *Advertencias y Precauciones para más detalles*).

**Uso en ancianos** (Ver *Insuficiencia renal y/o hepática*)

Hay experiencia limitada de administración de Azatioprina a pacientes de edad avanzada. Aunque los datos disponibles no proporcionan evidencia de que la incidencia de efectos secundarios entre los pacientes de edad avanzada es mayor que entre otros pacientes tratados con Azatioprina, se recomienda que las dosis utilizadas estén en el extremo inferior del rango.

Se debe tener cuidado especial para controlar la respuesta hematológica y reducir la dosis de mantenimiento al mínimo requerido para la respuesta clínica.

#### CONTRAINDICACIONES

**AZATIOPRINA RONTAG<sup>®</sup>** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Azatioprina. La hipersensibilidad a 6-mercaptopurina (6-MP) debe alertar al médico para una probable hipersensibilidad a **AZATIOPRINA RONTAG<sup>®</sup>**.

El tratamiento con **AZATIOPRINA RONTAG<sup>®</sup>** no debe iniciarse en pacientes que pueden estar embarazadas, o que es probable que queden embarazadas, sin una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio (Ver *Advertencias y Precauciones y Embarazo y Lactancia*).

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

**Monitoreo** Existen riesgos potenciales en el uso de **AZATIOPRINA RONTAG<sup>®</sup>**. Éste solamente debe prescribirse si el paciente puede ser adecuadamente supervisado para detectar efectos tóxicos a lo largo de la duración del tratamiento.

Se sugiere que durante las primeras 8 semanas de tratamiento, debe realizarse semanalmente hemograma completo, incluyendo plaquetas o más frecuentemente si se utilizan dosis altas o si está existen trastornos renales y/o hepáticos severos. La frecuencia del hemograma puede reducirse más adelante en la terapia, pero se sugiere que los recuentos sanguíneos completos se repitan cada mes, o por lo menos a intervalos de no más de 3 meses.

Los pacientes que reciben **AZATIOPRINA RONTAG<sup>®</sup>** deben ser instruidos para reportar inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematomas inesperados o hemorragia u otras manifestaciones de depresión de la médula ósea.

Hay personas con una deficiencia hereditaria de la enzima tiopurina metiltransferasa (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 RONTAG<sup>®</sup>**. Este problema puede verse agravado por la administración concomitante de fármacos que inhiben la TPMT, como la olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. También se ha informado de que la disminución de la actividad TPMT aumenta el riesgo de leucemias secundarias y mielodisplasia en individuos que reciben 6-mercaptopurina (metabolito activo de la Azatioprina) en combinación con agentes citotóxicos (Ver *Reacciones Adversas*).

**Insuficiencia renal y/o hepática** Se ha sugerido que la toxicidad de Azatioprina puede aumentar en presencia de insuficiencia renal, pero estudios controlados no han apoyado esta sugerencia. No obstante, se recomienda que las dosis utilizadas estén en el extremo inferior del rango normal y que la respuesta hematológica sea monitoreada cuidadosamente. La dosis debe reducirse aún más si ocurre toxicidad Hematológica.

Es necesario tener precaución durante la administración de **AZATIOPRINA RONTAG<sup>®</sup>** en pacientes con disfunción hepática, y deben llevarse a cabo regularmente recuentos sanguíneos completos y pruebas de función hepática. En estos pacientes el metabolismo de la Azatioprina puede estar deteriorado, y la dosificación de **AZATIOPRINA RONTAG<sup>®</sup>** debe reducirse si se produce toxicidad hepática o hematológica.

La evidencia limitada sugiere que Azatioprina no es beneficioso para pacientes con deficiencia de hipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasa (síndrome de Lesch-Nyhan). Por lo tanto, dado el metabolismo anormal en estos pacientes, no es prudente recomendar que estos pacientes deban recibir **AZATIOPRINA RONTAG<sup>®</sup>**.

**Mutagenicidad** Se han demostrado anomalías cromosómicas tanto en pacientes hombres como mujeres tratados con Azatioprina. Es difícil evaluar el papel de Azatioprina en el desarrollo de estas anomalías.

**Efectos sobre la fertilidad** El alivio de la insuficiencia renal crónica por trasplante renal, que implica la administración de Azatioprina se ha visto acompañado por una mayor fertilidad en receptores de trasplantes tanto hombres como mujeres.

**Carcinogenicidad** (véase *Reacciones Adversas*) Los pacientes tratados con inmunosupresores tienen un riesgo mayor de desarrollar linfomas no-Hodgkin y otros tumores malignos, especialmente cáncer de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado. Se ha informado que la reducción o interrupción de la inmunosupresión puede estar asociados con la regresión parcial o completa de los linfomas no Hodgkin y sarcoma de Kaposi.

Los pacientes que reciben múltiples agentes inmunosupresores pueden estar en riesgo de un exceso de inmunosupresión, por lo tanto, dicho tratamiento debe mantenerse en el nivel efectivo más bajo.

La exposición a la luz solar y UV debe ser limitada y los pacientes deben usar ropa protectora y utilizar un protector solar con factor de protección alto para minimizar el riesgo de cáncer de piel y fotosensibilidad (ver *Reacciones Adversas*).

Infección por el Virus Varicela Zoster (véase *Reacciones Adversas*)

La infección por Virus Varicela Zoster (VZV, varicela y herpes zoster) 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 comprobar si el paciente tiene un historial de VZV. Las pruebas serológicas pueden ser útiles en la determinación de una exposición previa. Los pacientes que no tienen antecedentes de exposición deben evitar el contacto con personas con varicela o herpes zoster. Si el paciente se expone a VZV, se debe prestar atención especial para evitar que los pacientes desarrollen varicela o herpes zoster, y puede considerarse la inmunización pasiva con inmunoglobulina varicela-zoster (VZIG).

Si el paciente está infectado con VZV, deben tomarse medidas adecuadas, que pueden incluir terapia antiviral y atención de apoyo.

#### INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

**Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol** La actividad de la xantina oxidasa es inhibida por allopurinol, oxipurinol y tiopurinol lo que da como resultado una reducción de la conversión de ácido 6-tiouricínico biológicamente activo a ácido 6-tiourico biológicamente inactivo. Cuando el allopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol se administran simultáneamente con 6-mercaptopurina o Azatioprina, la dosis de 6-mercaptopurina y Azatioprina debe reducirse a una cuarta parte de la dosis original.

**Agentes bloqueantes neuromusculares** Azatioprina puede potenciar el bloqueo neuromuscular producido por agentes despolarizantes tales como succinilcolina y puede reducir el bloqueo producido por agentes no despolarizantes tales como tubocurarina. Existe una considerable variación en la potencia de esta interacción.

**Warfarina** Se ha informado inhibición del efecto anticoagulante de warfarina, cuando se administra con Azatioprina.

**Agentes citostáticos/mielosupresores** Siempre que sea posible, debe evitarse la administración concomitante de fármacos citostáticos o fármacos que pueden tener un efecto mielosupresor, como penicilamina. Hay informes clínicos contradictorios de interacciones entre Azatioprina y cotrimoxazol, que dan lugar a graves anomalías hematológicas. Ha habido un caso que sugiere que pueden desarrollarse anomalías hematológicas debido a la administración concomitante de Azatioprina y captopril.

Se ha sugerido que la cimetidina e indometacina pueden tener efectos mielosupresores, que puede ser potenciado por la administración concomitante de Azatioprina.

**Otras interacciones** Como hay evidencia *in vitro* de que los derivados aminosilicatos (por ejemplo, olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben

la enzima TPMT, ellos deben administrarse con precaución en pacientes que reciben terapia concurrente con Azatioprina (ver *Advertencias y Precauciones*).

Se ha demostrado que furosemida interfiere con el metabolismo de la Azatioprina por el tejido hepático humano *in vitro*. El significado clínico es desconocido.

**Vacunas** La actividad inmunosupresora de Azatioprina puede dar como resultado una respuesta atípica y potencialmente deletérea para las vacunas vivas y por lo tanto que la administración de vacunas vivas a pacientes que reciben terapia con **AZATIOPRINA RONTAG<sup>®</sup>** está contraindicada en el terreno teórico.

Es probable una disminución de respuesta a vacunas inactivadas y se ha observado dicha respuesta a la vacuna contra hepatitis B entre pacientes tratados con una combinación de **Azatioprina y corticosteroides** Un pequeño estudio clínico ha indicado que las dosis terapéuticas estándar de Azatioprina no afectan perjudicialmente a la respuesta a la vacuna antineumocócica polivalente, según la evaluación sobre la base de la concentración media de anticuerpos específicos anti-capsulares.

#### Embarazo y Lactancia

**Teratogenicidad** Los estudios en ratones, conejos y ratas preñadas usando Azatioprina en dosis de 5 a 15 mg/kg de peso corporal/día durante el período de organogénesis han mostrado diversos grados de anomalías fetales. La teratogenicidad fue evidente en conejos a 10 mg/kg de peso corporal/día.

La evidencia de la teratogenicidad de Azatioprina en el hombre es equívoca. Al igual que con toda quimioterapia citotóxica, deben advertirse precauciones anticonceptivas adecuadas cuando cualquiera de la pareja está recibiendo Azatioprina.

**Mutagenicidad** Las anomalías cromosómicas, que desaparecen con el tiempo, se han demostrado en linfocitos a partir de la descendencia de los pacientes tratados con Azatioprina. Excepto en casos extremadamente raros, no hay evidencia física manifiesta de anomalía observada en la descendencia de los pacientes tratados con Azatioprina.

La luz ultravioleta de onda larga y Azatioprina han demostrado tener un efecto sinérgico clastogénico en pacientes tratados con Azatioprina para una amplia gama de trastornos. **Uso en el embarazo y la lactancia** **AZATIOPRINA RONTAG<sup>®</sup>** no debe administrarse a pacientes que están embarazadas o que puedan quedar embarazadas sin una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio. Se han notificado casos de parto prematuro y bajo peso al nacimiento después de la exposición materna a Azatioprina, particularmente en combinación con corticosteroides. También ha habido informes de aborto espontáneo después de la exposición ya sea materna o paterna.

Azatioprina y/o sus metabolitos se han encontrado en bajas concentraciones en la sangre fetal y el líquido amniótico después de la administración materna de la Azatioprina. Se han reportado leucopenia y/o trombocitopenia en una proporción de neonatos cuyas madres tomaron Azatioprina durante su embarazo. Se recomienda cuidado especial en el control hematológico durante el embarazo.

**Lactancia** 6-mercaptopurina se ha identificado en el calostro y la leche materna de mujeres que reciben tratamiento con Azatioprina.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas** No se conocen.

#### REACCIONES ADVERSAS

Para este producto no existe documentación clínica moderna que pueda utilizarse como apoyo para determinar la frecuencia de reacciones adversas. Las reacciones adversas pueden variar en su incidencia dependiendo de la indicación. La siguiente convención ha sido utilizada para la clasificación de frecuencia: Muy frecuente,  $\geq 1/10$ ; frecuente,  $\geq 1/100$  y  $<1/10$ ; poco frecuente,  $\geq 1/1000$  y  $<1/100$ ; rara,  $\geq 1/10000$  y  $<1/1000$ ; muy rara,  $<1/10000$ .

#### Infecciones e infestaciones

**Pacientes trasplantados que reciben Azatioprina en combinación con otros inmunosupresores.**

**Muy frecuente:** Infecciones virales, micóticas y bacterianas. Otras indicaciones.

**Poco frecuente:** Infecciones virales, micóticas y bacterianas.

Los pacientes que reciben Azatioprina sola o en combinación con inmunosupresores, particularmente corticosteroides, han mostrado una mayor susceptibilidad a infecciones virales, micóticas y bacterianas, incluyendo infección grave o atípica con varicela, herpes zoster y otros agentes infecciosos (ver *Advertencias y Precauciones Especiales*).

#### Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)

**Rara:** Neoplasias incluyendo linfomas no-Hodgkin, cáncer de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ, leucemia mieloide aguda y mielodisplasia (Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

El riesgo de desarrollar linfomas no-Hodgkin y otros tumores malignos, especialmente cáncer de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ, es mayor en pacientes que reciben fármacos inmunosupresores, en particular en receptores de trasplantes que reciben tratamiento agresivo y dicho tratamiento debe mantenerse en los niveles más bajos que sean eficaces. El mayor riesgo de desarrollar linfomas no-Hodgkin en pacientes inmunosuprimidos con artritis reumatoidea en comparación con la población en general parece estar relacionado, al menos en parte, con la propia enfermedad.

Ha habido reportes raros de leucemia mieloide aguda y mielodisplasia (algunos en asociación con anomalías cromosómicas).

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

**Muy frecuente:** Depresión de función de la médula ósea, leucopenia.

**Frecuente:** Trombocitopenia.

**Poco frecuente:** Anemia, agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica, hipoplasia eritroide.

Azatioprina puede asociarse con una depresión de la función de la médula ósea dependiente de la dosis, generalmente reversible, más frecuentemente expresada como leucopenia, pero también a veces como anemia y trombocitopenia y raramente como agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica. Esto ocurre especialmente en pacientes predispuestos a mielotoxicidad, tales como aquellos con deficiencia de TPMT e insuficiencia renal o hepática y en pacientes que no reducen la dosis de Azatioprina cuando reciben tratamiento concurrente con allopurinol.

Se han producido aumentos reversibles, dependientes de la dosis, en el volumen corpuscular medio y contenido de hemoglobina de glóbulos rojos en asociación con el tratamiento con Azatioprina. También se han observado cambios megaloblásticos en la médula ósea, pero la anemia megaloblástica severa e hipoplasia eritroide son raras.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

**Muy raras:** Neumonitis reversible.

La neumonitis reversible ha sido descrita en muy raras ocasiones.

#### Trastornos gastrointestinales

**Poco frecuente:** Pancreatitis.

**Rara:** Colitis, diverticulitis y perforación intestinal reportados en la población de trasplante, diarrea severa en la población de enfermedad intestinal inflamatoria.

Una minoría de los pacientes experimentan náuseas cuando se administra por primera vez **AZATIOPRINA RONTAG<sup>®</sup>**. Esto parece ser aliviado mediante la administración de los comprimidos después de las comidas.

