ACCIÓN TERAPÉUTICA:

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de las purinas, código ATC: L01BB02

Mecanismo de acción

La 6-mercaptopurina es un análogo sulfhidirilo de la base purina
hipoxantina y actúa como un antimetabolito citotóxico.

La 6-mercaptopurina es un profármaco inactivo que actúa como
antagonista de la purina, pero que requiere captación celular y anabolismo
intracelular para convertirse en nucleótidos de tioguanina para que sea
citotóxica. Los metabolitos de la 6-mercaptopurina inhiben la síntesis de novo de las purinas y las interconversiones con nucleótidos de purina. Los nucleótidos de tioguánina se incorporan también a los ácidos nucleicos y eso contribuye a los efectos citotóxicos del principio activo.

Generalmente existe resistencia cruzada entre la 6-mercaptopurina v la 6-tioquanina.

<u>Efectos farmacodinámicos</u> El efecto citotóxico de la 6-mercaptopurina puede estar relacionado con los niveles de nucleótidos de tioguanina en los glóbulos rojos, pero no con la concentración plasmática de 6-mercaptopurina.

Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad de la 6-mercaptopurina oral muestra una variabilidad interindividual considerable, probablemente se debe a su metabolismo de primer paso (cuando se administró por vía oral a una dosis de 75 mg/m² a pacientes pediátricos, la biodisponibilidad tuvo un promedio del 16 % de a dosis administrada, con un intervalo de 5 a 37%).

Después de una administración oral de 6-mercaptopurina a dosis de 75 pespess de una administración una de Grineración popular a 14 niños con leucemia linfoblástica aguda, la $C_{\rm max}$ media fue de 0,89 µM, con un intervalo de 0,29-1,82 µM, y el $T_{\rm max}$ fue de 2,2 horas, con un intervalo de 0,5-4 horas.

un intervalo de 0,5-4 noras. La biodisponibilidad relativa media de la 6-mercaptopurina fue aproximadamente un 26% menor después de la administración con La biodisponibilidad alimentos o leche en comparación con la administración después del ayuno nocturno. La 6-mercaptopurina no es estable en la leche debido a la presencia de la xantina oxidasa (degradación del 30% en un periodo de 30 minutos) (ver sección "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN")

Las concentraciones de 6-mercaptopurina en líquido cefalorraquídeo (LCR) son bajas o insignificantes después de la administración por vía intravenosa u oral (LCR: índices plasmáticos de 0,05 a 0,27). Las concentraciones en LCR son mayores después de la administración

Biotransformación

La 6-mercaptopurina es ampliamente metabolizada en metabolitos activos inactivos a través de muchas vías metabólicas de múltiples etapas Debido al complejo metabolismo, la inhibición de una enzima no explica todos los casos de ausencia de eficacia y/o de mielosupresión pronunciada. Las enzimas predominantes responsables del metabolismo pronunciada. Las enzimas predominantes responsables del metadolismo de la 6-mercaptopurina o de sus metabolitos resultantes son: la enzima polimórfica tiopurina S-metilitransferasa (TPMT), la xantina oxidasa, la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) y la hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HPRT). Otras enzimas que intervienen en la formación de metabolitos activos e inactivos son: la quanosina monofosfato sintetasa (GMPS, que forma los TGN) y la inosina trifosfato pirolosfatasa (ITPasa). También existen varios metabolitos inactivos formados a través le otras vías metabólicas.

Existen pruebas de que los polimorfismos en los genes que codifican los diferentes sistemas enzimáticos que intervienen en el metabolismo de la contraction production production and production an

 $\begin{array}{c} \underline{\text{Eliminación}} \\ \text{En un estudio con 22 pacientes adultos, el aclaramiento medio de la} \end{array}$

6-mercaptopurina y la semivida después de la infusión intravenosa fue de 864 ml/min/m² y 0,9 horas, respectivamente. El aclaramiento renal medio notificado en 16 de estos pacientes fue de 191 ml/min/m². Unicamente alrededor del 20% de la dosis se excretó en la orina como medicamento inalterado después de la administración intravenosa. En un estudio con 7 pacientes pediátricos el aclaramiento medio y la vida media tras la administración intravenosa de 6-mercaptopurina fue de 719 (+/-610) ml/min/m2 y 0,9 (+/-0,3) horas respectivamente

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada No se han realizado estudios No se han realizado estudios específicos en población mayor de 65 años (ver sección "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

ver secución municipal de la serie de la 6-mercaptopurina han suficiencia renalizados con un profármaco de la 6-mercaptopurina han demostrado que no existen diferencias en la farmacocinética de la 6-mercaptopurina de la farmacocinética de la 6-mercaptopurina en comparación con pacientes

demostrado que no existen diferencias en la tarmacocinetica de la 6-mercaptopurina en pacientes urémicos en comparación con pacientes con trasplante renal. Existen muy pocos datos sobre los metabolitos activos de 6-mercaptopurina en la insuficiencia renal (ver sección "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN"). La 6-mercaptopurina y/o sus metabolitos se eliminan mediante hemodiálisis. Aproximadamente un 45% de metabolitos radioactivos son

nte una diálisis de 8 horas eliminados durante una dialisis de 8 noras.

Insufficiencia hepática.

Un estudio con un profármaco de la 6-mercaptopurina se llevó a cabo en 3 grupos de pacientes con trasplante renal: pacientes sin hepatopatía, pacientes con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y pacientes con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis. El estudio demostró que la exposición a la 6-mercaptopurina fue 1,6 veces superior en pacientes con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y 6 veces superior en pacientes con insuficiencia

hepática y cirrosis, en comparación con los pacientes sin hepatopatía (ver sección "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

INDICACIONES: Varimer está indicado para el tratamiento de la leucemia aguda en adultos, adolescentes y niños. Puede utilizarse en el tratamiento de la leucemialinfoblástica aguda y en la Leucemia mieloide aguda M3 (leucemia promielo; elocítica aguda)

POSOLOGÍA V FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con VARIMER debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LLA y LPA (LMA M3). La dosis se establece mediante una estrecha vigilancia de la toxicidad hematológica y se ajusta cuidadosamente en cada paciente de acuerdo con el protocolo de tratamiento utilizado. Dependiendo de la fase del tratamiento, las dosis de partida o las dosis objetivo deben ser menores en pacientes con ausencia o reducción de actividad de la enzima tiopurina netil transferasa (TPMT).

metil transferasa (TPMT). La dosis inicial usual para niños y adultos es de 2,5 mg/kg por día (100 a 200 mg en el adulto promedio y 50 mg en un niño de 5 años de edad) o 50-75 mg/m² de superficie corporal al día, pero la dosis y duración de la administración dependen de la naturaleza y la posología de otros agentes citotóxicos administrados conjuntamente con VARIMER. La posología debe ajustarse cuidadosamente para adaptarse al paciente

VARIMER ha sido utilizada en varios esquemas de terapia combinada para atamiento de la leucemia aguda y se deberán consultar nendaciones de tratamiento actuales para detalles adicionales.

Pacientes de edad avanzada: No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, es recomendable monitorear la función renal y hepática en estos pacientes y, si hay algún deterioro, debe valorarse la posibilidad de reducir la dosis de VARIMER.

No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de la 6-mercaptopurina en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se pueden hacer recomendaciones específicas sobre la dosis. Dado que la insuficiencia renal puede hacer más lenta la eliminación de mercaptopurina y sus metabolitos y, por tanto, aumentar su efecto acumulativo, se debe considerar la conveniencia de reducir la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal (CLcr inferior a 50 ml/min) o aumentar el intervalo de dosificación a cada 36 a 48 horas. Se recomienda una estrecha vigilancia de estos pacientes por si presentan reacciones adversas relacionadas cor

uficiencia hepática: No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de la 6-mercaptopurina en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se pueden hacer recomendaciones específicas sobre la dosis. Dado que la insuficiencia hepática puede hacer más lenta la eliminación de mercaptopurina, se debe considerar la conveniencia de reducir la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomi vigilancia de estos pacientes por si presentan reacciones relacionadas con la dosis.

Combinación con inhibidores de la xantina oxidasa: Cuando inhibidores de la enzima xantina oxidasa, como alopurinol, oxipurinol o tiopurinol y VARIMER se administran de forma concomitante, sólo debe administrans el 25% de la dosis habitual VARIMER, ya que los inhibidores de la xantina oxidasa disminuyen la velocidad del catabolismo de la 6-mercaptopurina. No se recomienda la administración concomitante de ot xantina oxidasa, tales como el febuxosta

Pacientes con deficiencia de TPMT: La 6-mercaptopurina es metabolizada por la enzima TPMT polimórfica. Los pacientes con ausencia o reducción de la actividad congénita de tiopurina S metiltransferasa (TPMT) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave con dosis convencionales de mercaptopurina y generalmente requieren reducciones considerables de la dosis. No se ha establecido la dosis inicial óptima para los pacientes con deficiencia homocigótica. Se puede recurrir a la genotipificación o fenotipificación de la TPMT para identificar a los pacientes con ausencia o reducción de la actividad de esta enzima. El análisis de la TPMT no puede sustituir a la vigilancia hematológica en los pacientes tratados

ites con variante NUDT15: Los pacientes con mutación heredada en Pacientes con variante NUDT 15: Los pacientes con mutación neredada en el gen NUDT15 presentan un riesgo mayor de toxicidad grave por 6-mercaptopurina. Por lo general, estos pacientes precisan de una reducción de la dosis; especialmente aquellos que son homocigotos para la variante NUDT15. Se puede considerar el uso de la genotipificación para detectar variantes de NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con 6-mercaptopurina. En cualquier caso, es necesario realizar un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos

La posología debe ajustarse cuidadosamente para adaptarse al paciente individual. VARIMER ha sido utilizada en varios esquemas de terapia combinada para el tratamiento de la leucemia aguda y se deberán consultar las recomendaciones de tratamiento actuales para detalles

Forma de administración: VARIMER puede tomarse con alimentos o con Forma de administracion: VARIMER puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben seguir siempre el mismo método de administración. La dosis no se debe tomar con leche ni otros productos lácteos. VARIMER se debe tomar al menos 1 hora antes o choras después de tomar leche u otros productos lácteos. La 6-mercaptopurina muestra variación diurna en su farmacocinética y eficacia. La administración nocturna, en comparación con la administración matutina, puede reducir el riesgo de recidiva. Por consiguiente, la dosis diaria de 6-mercaptopurina se debe tomar por la noche.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes previamente mencionados.

Uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS v PRECAUCIONES:

Dado que las drogas utilizadas en quimioterapia para el cáncer son potencialmente riesgosas, se recomienda que sólo profesionales experimentados con los riesgos de la mercaptopurina y con conocimiento de las leucemias agudas administren esta droga.

Monitorización: Debido a que la 6-mercaptopurina es un potente mielosupresor, durante la inducción de la remisión se debe realizar hemogramas completos diariamente. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante la terapia.

Citotoxicidad y controles hematologógicos: El tratamiento con 6-mercaptopurina produce mielosupresión y termina causando leucopenia, trombocitopenia y, con menos frecuencia, anemia, como cualquier combinación de éstos. Durante el tratamiento es necesaria una cuidadosa vigilancia de los

parámetros hematológicos. Los recuentos de leucocitos y plaquetas siguen descendiendo después de interrumpirse el tratamiento, por lo que, ante el primer signo de un descenso anormalmente grande en estos recuentos, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato. La mielosupresión es debe interrumpir el tratamiento de inmediato. La mielosupresión es reversible si se retira la 6-mercaptopurina suficientemente pronto.

Algunos pacientes con déficit congénito de actividad de la enzima TPMT son muy sensibles a los efectos mielosupresores de la 6-mercaptopurina y propensos a una rápida depresión de la médula ósea tras el inicio del tratamiento con 6-mercaptopurina. Este problema puede agravarse con la administración conjunta de principios activos que inhiben a la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. Algunos laboratorios ofrecen pruebas para evaluar el déficit de TPMT, si bien no se ha demostrado que

sean capaces de identificar a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por tanto, hace falta un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos. Generalmente se necesitan reducciones importantes de la dosis en pacientes con déficit de TPMT homocigótica para prevenir una mislosurpresión notarpolatemente mortal. melosupresión poeniciamente morta. Se ha notificado una posible relación entre la disminución de la actividad de TPMT y la presencia de leucemias y mielodisplasias secundarias en pacientes tratados con 6-mercaptopurina en combinación con otros citotóxicos (ver sección "REACCIONES ADVERSAS").

entre diferentes formulaciones farmacéuticas de mercaptopurina

Hepatotoxicidad: La 6-mercaptopurina es hepatotóxica en animales y en el hombre y se deben controlar las pruebas de función hepática a intervalos semanales durante el tratamiento. Los niveles plasmáticos de gamma glutamil transferasa (GGT) pueden resultar especialmente predictivos para la retirada del medicamento debido a la toxicidad hepática. Se recomienda realizar controles con mayor frecuencia en pacientes que estén recibiendo otro tratamiento potencialmente hepatotóxico o que presente alguna enfermedad hepática pre-existente.

Por lo general, la ictericia clínicamente detectable aparece temprano en el curso del tratamiento (1 a 2 meses); sin embargo, se ha informado ictericia desde 1 semana y hasta 8 años después del inicio de la mercaptopurina.

Se le debe indicar al paciente que interrumpan inmediatamente el tratamiento con 6-mercaptopurina si evidencia ictericia (ver sección "REACCIONES ADVERSAS"). Hepatotoxicidad: La 6-mercaptopurina es hepatotóxica en animales y en

Toxicidad renal: Cuando se induzca la remisión y se produzca una rápida lisis celular, se deben monitorear las concentraciones de ácido úrico en la sangre y la orina ante la posible aparición de hiperuricemia e

hiperuricosuria, con el riesgo de una nefropatía causada por el ácido úrico. La hidratación y alcalinización de la orina pueden reducir al mínimo las

Insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática: Se recomienda precaución durante la administración de la 6-mercaptopurina en pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática. Se debe considerar una reducción de la dosis en estos pacientes y realizar un estrecho control de la

Inmunosupresión: La vacunación con una vacuna de microorganismos Inmunosupresión: La vacunación con una vacuna de microorganismos vivos puede causar infección en huéspedes inmunodeprimidos. Por consiguiente, no se recomienda la administración de vacunas con microorganismos vivos. En todos los casos, no deben administrarse vacunas con microorganismos vivos a pacientes en remisión hasta que se considere que el paciente es capaz de responder a la vacuna. El intervalo entre la interrupción de la quimioterapia y la recuperación de la capacidad de respuesta del paciente a la vacuna dependerá de la intensidad y el tipo de medicamentos inmunosupresores administrados, la enfermedad subvacente v otros factores. subvacente y otros factores

Pancreatitis en el tratamiento no aprobado de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: Se ha notificado pancreatitis con una frecuencia $\geq 1/100$ a < 1/10 (frecuente) en pacientes tratados para la indicación no autorizada enfermedad inflamatoria intestinal.

Deficiencia de TPMT: Hay personas con déficit congénito de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) que pueden ser inusualmente sensibles al efecto mielosupresor de la 6-mercaptopurina y proclives a desarrollar depresión de la médula ósea después del inicio del tratamiento con 6-mercaptopurina. Individuos con una deficiencia hereditaria del enzima TPMT pueden ser extraordinariamente sensibles al efecto mielosupresor de la mercaptopurina y ser propensos a desarrollar una aplasia medular rápida tras el inicio del tratamiento con mercaptopurina. Este problema puede exacerbarse por la administración concomitante de fármacos que inhiben la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. También se inhiben la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. Tambien se ha notificado una posible asociación entre la disminución de la actividad de la TPMT y leucemias secundarias y mielodisplasias en pacientes que recibieron 6-mercaptopunina en combinación con otros citotóxicos (ver sección "REACCIONES ADVERSAS"). Aproximadamente 0,3% (1:300) de los pacientes tienen poca actividad enzimática o no detectable. Aproximadamente 10% de los pacientes tienen una baja o intermedia actividad de la enzima TPMT y casi el 90% de las personas tienen una actividad de la enzima TPMT normal. Puede haber también un grupo de aproximadamente al 2% que presentan una alta actividad de la enzima TPMT promal. aproximadamente el 2% que presentan una alta actividad de la enzima TMPT. Algunos laboratorios ofrecen análisis para detectar déficit de TPMT aunque no se ha demostrado que estos análisis identifiquen a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por tanto, sigue siendo necesaria una vigilancia estrecha de los recuentos de células sanguíneas.

Resistencia cruzada: Habitualmente existe resistencia cruzada entre la

Hipersensibilidad: En el caso de los pacientes en los cuales se sospeche Hipersensibilidad: En el caso de los pacientes en los cuales se sospeche que anteriormente han presentado una reacción de hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina, se recomienda no utilizar su profármaco azatioprina, a menos que se haya confirmado que el paciente presenta hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina mediante análisis de alergología y que los resultados de los análisis sean negativos para azatioprina. Puesto que la azatioprina es un profármaco de la 6-mercaptopurina, en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la azatioprina deberá evaluarse la hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina antes de iniciar el tratamiento.

Síndrome de activación macrofágica: El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con patologías autoimunitarias, en concreto con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (indicación no concreto con entermedad inflamatoria intestinal (EII) (indicación no autorizada) y puede haber una mayor susceptibilidad a desarrollar la patología con el uso de 6-mercaptopurina. Si se produce o se sospecha que hay SAM, la evaluación y el tratamiento deben comenzar lo antes posible y se debe suspender el tratamiento con 6-mercaptopurina. Los médicos deben estar atentos a sintomas de infección como VEB y citomegalovirus (CMV), ya que estos son desencadenantes conocidos del

Infecciones: Los pacientes tratados con 6-mercaptopurina en monoterapia o en combinación con otros agentes inmunosupresores, como los corticosteroides, han mostrado una mayor susceptibilidad frente a infecciones virales, fúngicas y bacterianas, incluyendo infecciones severas o atípicas y reactivaciones vírales. Las patologías infecciosas y las complicaciones pueden ser más severas en estos pacientes que en pacientes que no hayan recibido tratamiento. La exposición previa o la infección por el virus de la varicela zóster deben determinarse antes del inicio del tratamiento. Se puede considerar seguir las guías locales, que pueden incluir tratamiento profiláctico en caso necesario. Se debe considerar realizar análisis serológicos para la detección de la hepatitis B antes del inicio del tratamiento. Se puede considerar seguir las guías locales, que pueden incluir tratamiento profiláctico en los casos que han sido confirmados como positivos mediante los análisis serológicos. Se han notificado casos de sepsis neutropénica en pacientes que han recibido 6-mercaptopurina para la LLA. Infecciones: Los pacientes tratados con 6-mercaptopurina en monoterapia

6-mercaptopurina para la LLA.
Si el paciente si infectado durante el tratamiento deberán tomarse las medidas adecuadas, estas pueden incluir una terapia antimicrobiana adecuada y terapias de soporte.

320 mm x 220 mm

Pacientes con variante NUDT15: Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un riesgo mayor de suffir toxicidad grave por 6-mercaptopurina, 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. 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 sanguíneos. ntos sanguíneos.

Población pediátrica: Se han notificado casos de hipoglucemia sintomática en niños con LLA que habían recibido 6-mercaptopurina. La mayoría de los casos notificados fueron en niños menores de seis años o manda fuera de los casos notificados fueron en niños menores de seis años o con bajo índice de masa corporal.

Síndrome de Lesch-Nyhan: Hay pocas pruebas que indiquen que la 6-mercaptopurina o su profármaco azatioprina sean eficaces en pacientes con el trastorno hereditario llamado déficit de la hipoxantina-guanina-Exposición a la luz ultravioleta: Los pacientes tratados con 6-mercaptopurina son más sensibles al sol. Debe limitarse la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta y deberá recomendarse a los pacientes que usen ropa protectora y que utilicen un protector solar con un factor de

Anticoncepción en hombres y mujeres: Los datos sobre la teratogenia de la 6-mercaptopurina en seres humanos son contradictorios. Los hombres y las mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta por lo menos tres meses (hombres) y 6 meses (mujeres) después de recibir la última dosis. Los estudios realizados en animales indican la existencia de efectos empiridávicos y empiridateles.

Inhibidores de la xantina oxidasa: Los pacientes tratados con inhibidores de Inhibidores de la xantina oxidasa: Los pacientes tratados con inhibidores de la enzima xantina oxidasa, como alopurinol, oxipurinol o tiopurinol y la 6-mercaptopurina sólo deben recibir el 25% de la dosis habitual de 6-mercaptopurina, ya que el alopurinol disminuye la velocidad del catabolismo de la 6-mercaptopurina (ver sección "POSOLOGÍA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN") y Sección "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").

Anticoagulantes: Cuando se administren anticoagulantes orales conjuntamente con 6-mercaptopurina, se recomienda realizar un mayor control del CIN (Cociente Internacional Normalizado) (ver sección "INTERACCIÓN").

MEDICAMENTOSAS y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").

INTERACCION").
Excipientes: Este medicamento contiene 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

Uso durante el embarazo: La 6-mercaptopurina no debe administrarse en pacientes embarazadas o que puedan estarlo sin una evaluación minuciosa de su riesgos y beneficios. Se ha demostrado que existe una transmisión considerable de mercaptopurina y sus metabolitos de la madre al feto a través de la placenta y el líquido amniótico. Se han notificado an leto a traves de la piacerta y el inquito arminolico. Se riar indilitacione casos de nacimiento prematuro y bajo peso al nacer tras la exposición materna a 6-mercaptopurina. También se han notificado anomalías congénitas y abortos tras la exposición materna o paterna. Las mujeres que reciben mercaptopurina en el primer trimestre del embarazo tienen una mayor incidencia de aborto espontáneo; Se desconoce el riesgo de mayor incidencia de aborto espontaneo; se desconoce el riesgo de malformaciones en la descendencia que sobrevive a la exposición durante el primer trimestre. En una serie de 28 mujeres que recibieron mercaptopurina después del primer trimestre de embarazo, tres mujeres murieron antes de dar a luz, una dio a luz un bebé que nació muerto y otra abortó; no hubo casos de fetos de microscópicamente anormales. Se han notificado numerosas anomalías congénitas después del tratamiento materno con 6-mercatopurina en combinación con otras quimioterapias. Un informe epidemiológico más reciente sugiere que el riesgo de nacimiento prematuro, bajo peso al nacer a término o anomalías congénitas no se encuentra aumentado en mujeres expuestas a

reacimiento prematuro, pajo peso al nacer a termino o anomalías congénitas no se encuentra aumentado en mujeres expuestas a 6-mercaptopurina durante el embarazo.

Datos en animales: La mercaptopurina fue letal para los embriones y teratogénica en varias especies animales (rata, ratón, conejo y hámster) en dosis inferiores a la dosis humana recomendada.

Se recomienda vigilar a los recién nacidos de mujeres expuestas a 6-mercaptopurina durante el embarazo por si presentan alteraciones hematológicas o inmunológicas.

natológicas o inmunológicas.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: Carcinogenesis, mutagenesis, deterioro de la terrifidad:
Potencial mutagénico y carcinogénico: Los pacientes que reciben
tratamiento inmunosupresor, incluyendo mercaptopurina, presentan un
mayor riesgo de desarrollar trastomos linfoproliferativos y otros tumores
malignos, especialmente cánceres de piel (melanoma y no melanoma),
sarcomas (de Kaposi y no 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. Un tratamiento con varios inmunosupresores (incluyendo tiopurinas) se debe usar con precaución ya que puede provocar trastornos linfoproliferativos, en algunos de los cuales se han notificado muertes. Una varios inmunosupresores,

simultáneamente, aumenta el riesgo de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB). Se observaron aumentos de las aberraciones cromosómicas en los linfocitos periféricos de pacientes con leucemia, en un paciente con carcinoma de células renales tratados con una dosis no especificada de 6-mercaptopurina y en pacientes con enfermedad renal crónica tratados a dosis de 0,4-1,0 mg/kg/día. Por su efecto en el ácido desoxirribonucleico celular (ADN), la 6-mercaptopurina es potencialmente cancerígena y se debe considerar el riesgo teórico de carcinogenia con este tratamiento. Un paciente con enfermedad de Hodgkin tratado con 6-mercaptopurina y múltiples agentes citotóxicos adicionales desarrolló leucemia mielógena aguda.

Doce años y medio después del tratamiento con 6-mercaptopurina para la aniastenia grave, una paciente mujer desarrolló leucemia mieloide crónica. Se ha notificado la aparición de linfoma hepaticesplénico de células T en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal* tratados con azatioprina (el profármaco de la 6-mercaptopurina) o con 6-mercaptopurina, con o sin tratamiento concomitante con anticuerpos contra el TNF (factor de necrosis tumoral) alfa. Este tipo infrecuente de linfoma de células T cursa arresisumente y suele per moral de par tende de la factor de la COLINES. le y suele ser mortal (ver también la sección

*La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una indicación para la que no se ha obtenido autorización.

Fertilidad: Se desconoce el efecto del tratamiento de 6-mercaptopurina en la fertilidad humana, pero se han dado casos de éxito de paternidad/maternidad tras recibir tratamiento durante la infancia o la adolescencia. Se ha descrito oligospermia profunda transitoria tras la exposición a 6-mercaptopurina en combinación con corticosteroides. Se recomienda monitorear a los recién nacións de mujeres expuestas a mercaptopurina durante el embarazo por si presentan alteraciones tológicas o inmunológicas.

Uso durante la lactancia: Se ha detectado la presencia de 6-mercaptopurina en el calostro y en la leche materna de mujeres que recibían tratamiento con azatioprina y, por tanto, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con mercaptopurina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No hay datos del efecto de la 6-mercaptopurina sobre el rendimiento en conducción o la capacidad para utilizar máquinas. No puede predecirse un efecto perjudicial sobre estas actividades a partir de la farmacología de

Resumen del perfil de seguridad:
La principal reacción adversa al tratamiento con 6-mercaptopurina es la mielosupresión (supresión de la médula ósea) que termina causando

leucopenia y trombocitopenia. Existe una falta de documentación clínica moderna acerca de la 6-mercaptopurina que pueda servir como apoyo para determinar con exactitud la frecuencia de las reacciones adversas. Las categorías de frecuencias asignadas a las siguientes reacciones adversas son estimadas: para la mayoría de las reacciones, no se dispone de datos adecuados para calcular la incidencia. Las reacciones adversas pueden variar en su incidencia, en función de la dosis recibida y también cuando se administra en combinación con otros agentes terapéuticos

Tabla de reacciones adversas:

Tabla de reacciones adversas: Los siguientes acontecimientos se consideran reacciones adversas. Las reacciones adversas se presentan por clase de sistema y órgano y por orden de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a / 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.00 a < 1/100), raras (≥ 1/10.00 a < 1/1.00), muy raras (< 1/1.0.000) frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas según la clasificación por órgano,

Sistema organico	Frecuencia	Efectos secundarios
Infecciones e	Poco	Infecciones asociadas a neutropenia
infestaciones	frecuentes	·
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Neoplasias incluyendo trastornos linfoproliferativos, cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ (ver sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").
	Muy raras	Leucemia y mielodisplasia secundarias.
	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de celulas T* (ver sección "ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES")
Trastornos de la sangre y el sistema		Supresión de la médula ósea; leucopenia y trombocitopenia.
linfático	Frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Artralgia, exantema, fiebre medicamentosa
	Raras	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: edema facial
	Frecuencia no conocida	Síndrome de activación macrofágica
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas; vómitos; pancreatitis en la población con Ell (una indicación no aprobada), Estomatitis
	Raras	Úlceras bucales; pancreatitis (en las indicaciones aprobadas)
	Muy raras	Úlceras intestinales

Trastornos	Frecuentes	Estasis biliar; hepatotoxicidad
hepatobiliares	Poco	Necrosis hepática
	frecuentes	·
	Raras	Alopecia
	Frecuencia	Fotosensibilidad; Eritema nodoso
	no conocida	
Trastornos del	Frecuentes	Anorexia
metabolismo y la	Frecuencia	Hipoglucemia [#]
nutrición	no conocida	· -
Trastornos del aparato	Raras	Oligospermia temporal
reproductor y de la		
mama		

Descripción de determinadas reacciones adversas:

<u>Trastornos hepatobiliares</u>: La 6-mercaptopurina es hepatotóxica en animales y en el ser humano. Los hallazgos histológicos en el ser humano han demostrado necrosis hepática y estasis biliar. La incidencia de hepatotoxicidad varía considerablemente y puede producirse con cualquier nepatotoxicidad varia considerablemente y puede producirse con culaquier dosis, pero se produce con más frecuencia cuando se supera la dosis recomendada de 2,5 mg/kg de peso corporal al día o 75 mg/m² de superficie corporal al día. La monitorización de los análisis de la función hepática puede permitir la detección precoz de la toxicidad hepática. Los niveles plasmáticos de gamma glutamil transferasa (GGT) pueden resultar especialmente predictivos para la retirada del medicamento debido a la toxicidad hepática. Esta suele ser reversible si se interrumpe la terapia cor 6-mercaptopurina lo suficientemente pronto y no ha ocurrido daño hepático

Experiencia en ensayos clínicos: Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Según los ensayos multicéntricos de grupo cooperativo de LLA, la reacción adversa más común que se presentó en >20% de los pacientes fue la mielosupresión, que incluía anemia, neutropenia, linfopenia y trombocitopenia. Las reacciones adversas que ocurrieron en el 5% al 20% de los pacientes incluyeron anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, malestar y erupción cutánea. Las reacciones adversas que ocurrieron en <5% de los pacientes incluyeron anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, malestar y erupción cutánea. Las reacciones adversas que ocurrieron en <5% de los pacientes incluyeron unticaria, hiperunicemia, lesiones orales, aumento de transaminasas, hiperbilirrubinemia, hiperpigmentación, infecciones y pancreatitis. Las lesiones orales se asemejan a aftas más que a ulceraciones antifólicas. Las reacciones adversas tardías o tardías incluyen fibrosis hepática, hiperbilirrubinemia, alopecia, fibrosis pulmonar, oligospermia y neoplasias malignas secundarias. Se ha informado fiebre medicamentosa con mercaptopurina. Las reacciones adversas adicionales que se han informado en pacientes que han recibido mercaptopurina incluyen fotosensibilidad, hipoglucemia e hipertensión portal.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

La administración de 6-mercaptopurina con alimentos puede disminuir ligeramente la exposición sistémica, aunque es poco probable que este efecto sea clínicamente significativo. Por consiguiente, 6-mercaptopurina puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben sistematizar el método de administración. Las dosis no deben tomarse con leche ni otros productos lácteos, ya que contienen xantina oxidasa, una enzima que metaboliza a la 6-mercaptopurina y que puede, por tanto, reducir las concentraciones plasmáticas de mercaptopurina.

Efecto de otros medicamentos sobre VARIMER

Etecto de otros medicamentos sobre VARIMER
Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol y otros inhibidores de la xantina oxidasa: El alopurinol, oxipurinol y tiopurinol inhiben la actividad de la xantina oxidasa, lo cual da lugar a una reducción de la conversión del ácido 6-tioinosínico biológicamente activo a ácido 6-tioúrico biológicamente inactivo. Cuando se administre alopurinol conjuntamente con 6-mercaptopurina, es fundamental que se reduzca a la cuarta parte la dosis normal de 6-mercaptopurina, puesto que el alopurinol hace más lento el metabolismo de la 6-mercaptopurina a través de la xantina oxidasa. También otros inhibidores de la xantina oxidasa, como el febuxostat, pueden hacer más lento el metabolismo de la mercaptopurina, por lo que no se recomienda su administración concomitante ya que los datos son insuficientes para recomendar una reducción adecuada de la dosis. Si no se disminuye la fuerte posibilidad de inducir toxicidad severa.

Usualmente hay resistencia cruzada entre mercaptopurina y tioguanina.

Aminosalicilatos: Hay análisis in vitro de que los derivados del aminosalicilato (p. ej., olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT. Por consiguiente, puede ser necesario considerar la administración de dosis más bajas de 6-mercaptopurina cuando se administre de forma concomitante con derivados del aminosalicilato (ver sección "ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES")

Metotrexato: El metotrexato (20 mg/m² por vía oral) aumenta el ABC de la 6-mercaptopurina en un 3% aproximadamente y el metotrexato (2 o 5 g/m² por vía intravenosa) aumenta el ABC de la 6-mercaptopurina en un 69 y 93%, respectivamente. Por tanto, cuando la 6-mercaptopurina se administra de forma simultánea con una dosis alta de metotrexato, debe ajustarse la dosis y los recuentos de glóbulos blancos deben controlarse muy de cerca.

Infliximab: Se han observado interacciones entre azatioprina, un profármaco de la 6-mercaptopurina, e infliximab. Los pacientes que estaban en tratamiento con azatioprina presentaron elevaciones temporales de las concentraciones de 6-TGN (nucleditido 6-tioguanina, un metabolito activo de la azatioprina) y disminuciones de la cifra media de leucocitos en las primeras semanas después de la infusión de infliximab; dichas cifras volvieron a los valores previos al cabo de 3 meses. Por tanto, es necesaria una estrecha monitorización de los parámetros hematológicos si 6-mercaptopurina se administra con el tratamiento concomitante de Infliximab.

Ribavirina: La ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) dando lugar a una menor producción de nucleótidos activos 6-tioguaniaa. Se ha notificado mielosupresión intensa después de la administración concomitante de un profármaco de la mercaptopurina y ribavirina; por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de 6-mercaptopurina y ribavirina (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y sección Propierlades farmacognisticas). Propiedades farmacocinéticas)

Fármacos mielosupresores: Deberá procederse con precaución cuando se combine la 6-mercaptopurina con otros fármacos mielosupresores; es posible que sea necesario reducir la dosis en función de los controles

Trimetoprim-sulfametoxazol: Se ha observado un aumento de la supresión de la médula en algunos pacientes que también estaban recibie

Efectos de la mercaptopurina sobre otros medicamentos Vacuna contra la fiebre amarilla: La administración concomitante de la vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicada, debido al riesgo de enfermedad mortal en pacientes inmunodeprimidos. No se recomienda el uso de otras vacunas con otros organismos vivos en pacientes inmunodencimidos.

Anticoagulantes: Se ha notificado la inhibición del efecto anticoagulante de

la warfarina, cuando se administra junto con 6-mercaptopurina. Se recomienda monitorear el valor del RIN (Razón Internacional Normalizado) durante la administración concomitante con anticoagulantes orales. Antiepilépticos: Los medicamentos citotóxicos pueden reducir la absorción

intestinal de fenitorina. Se recomienda una estrecha vigilancia de las concentraciones séricas de fenitorina. Es posible también que alteren las concentraciones de otros medicamentos antiepilépticos. Durante el tratamiento con 6-mercaptopurina se recomienda una estrecha vigilancia de las concentraciones séricas de antiepilépticos y los ajustes oportunos de

Los efectos gastrointestinales náuseas, vómitos, diarrea y anorexia podrían ser síntomas precoces de que se ha producido sobredosis. El principal efecto tóxico se produce sobre la médula ósea, conduciendo a mielosupresión. Es probable que la toxicidad hematológica sea más

mielosupresión. Es probable que la toxicidad hematológica sea más profunda con la sobredosis crónica que con una ingestión única de 6-mercaptopurina. Puede producirse tambien disfunción hepática y gastroenteritis. El riesgo de sobredosis también está aumentado cuando se administra inhibidores de la xantina oxidasa simultáneamente con 6-mercaptopurina (ver sección "INTERACCIÓN MEDICAMENTOSAS y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").

Como no existe antidoto conocido, debe monitorearse estrechamente el cuadro sanguíneo y deben instaurarse medidas de apoyo generales, junto con transfusión sanguínea adecuada, si es necesario. Las medidas activas (como el uso de carbón activado) deberían no ser efectivas en caso de sobredosis de 6-mercaptopurina a menos que el procedimiento pueda llevarse a cabo dentro de los 60 minutos posteriores a la ingestión. El manejo posterior debe realizarse como esté clínicamente indicado o según recomiende el centro de toxicología nacional.

Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de

Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutlérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI). Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767. Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4309-3415-4362-6663 pix 6317. 4300-2115/4362-6063 int 6217

Envases conteniendo 25 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. CONSERVAR ENTRE 15°C Y 25°C EN LUGAR SECO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Elaborado en: LABORATORIO VARIFARMA S.A. E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar Buenos Aires - Argentina Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

VARIFARMA

Fecha última revisión: Octubre 2023