

VARIMER 50 mg

6-MERCAPTOPYURINA

Comprimidos ranurados

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido ranurado contiene:	
6-Mercaptopurina	50,00 mg
Lactosa Pharmedos 450M	33,81 mg
Celulosa Microcristalina PH101	32,48 mg
Almidón Glicolato sódico	4,00 mg
Hidropropilmetilcelulosa E-15	1,22 mg
Estearato de magnesio	1,25 mg
Dioxidio de silicio coloidal	1,24 mg
Etanol 96°	0,042 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente Citotóxico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico. Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de las purinas, código ATC: L01B02

Mecanismo de acción

La 6-mercaptopurina es un análogo sulfhidrilo 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 nuevo de las purinas y las interconvierten con nucleótidos de purina. Los nucleótidos de tioguanina 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 y la 6-tioguanina.

Efectos farmacodinámicos

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

Absorción

La biodisponibilidad de la 6-mercaptopurina oral muestra una variabilidad interindividual considerable, probablemente se deba a su metabolismo de primer paso (cuando se administró por vía oral a una dosis de 75 mg/m² a 7 pacientes pediátricos, la biodisponibilidad tuvo un promedio del 16 % de la dosis administrada, con un intervalo de 5 a 37%). Después de una administración oral de 6-mercaptopurina a dosis de 75 mg/m² a 14 niños con leucemia linfoblástica aguda, la C_{max} media fue de 0,89 µM, con un intervalo de 0,29-1,82 µM, y el T_{max} fue de 2,2 horas, con un intervalo de 0,5-4 horas.

La biodisponibilidad relativa media de la 6-mercaptopurina fue aproximadamente un 26% menor después de la administración con 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 período de 30 minutos) (ver sección "POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

Distribución

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 concnentraciones en LCR son mayores después de la administración intratecal.

Biotransformación

La 6-mercaptopurina es ampliamente metabolizada en metabolitos activos e 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 de la 6-mercaptopurina o de sus metabolitos resultantes son: la enzima polimórfica tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), la xantina oxidasa, la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) y la hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HPRPT). Otras enzimas que intervienen en la formación de metabolitos activos e inactivos son: la guanosina monofostato sintetasa (GMPs, que forma los TGN) y la inosina trifosfato profostatasa (ITPasa). También existen varios metabolitos inactivos formados a través de 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 6-mercaptopurina podrían predecir reacciones adversas al fármaco en el tratamiento con 6-mercaptopurina. Las personas con deficiencia de la enzima TPMT desarrollan una mayor concentración de nucleótidos de tioguanina citotóxicos (ver sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Eliminación

En un estudio con 22 pacientes adultos, el aclaramiento medio de la

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 medido en 16 de estos pacientes fue de 191 ml/min/m². Únicamente 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.

Polblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

Los estudios realizados con un profármaco de la 6-mercaptopurina han demostrado que no existen diferencias en la farmacocinética 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 "POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

La 6-mercaptopurina y/o sus metabolitos se eliminan mediante hemodíálisis. Aproximadamente un 45% de metabolitos radioactivos son eliminados durante una diálisis de 8 horas.

Insuficiencia 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 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 "POSOLÓGIA 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 leucemia linfoblástica aguda y en la Leucemia mieloide aguda M3 (leucemia promielocítica aguda).

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con VARIMER debe ser superado 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 metiltransferasa (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 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 adicionales.

Polblaciones especiales:

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. **Insuficiencia renal:** 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 con la insuficiencia renal.

Insuficiencia 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 recomienda una estrecha vigilancia de estos pacientes por si presentan reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Combinación con inhibidores de la xantina oxidasa: Cuando inhibidores de la enzima xantina oxidasa, como allopurinol, oxipurinol o tiopurinol y VARIMER se administran de forma concomitante, sólo debe administrarse 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 otros inhibidores de la xantina oxidasa, tales como el febuxostat.

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 6-mercaptopurina y generalmente requieren reducciones considerables de la

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 lo tanto, la dosis de 6-mercaptopurina debe ser reducida en pacientes con deficiencia de la actividad de la enzima ADH1A, la 6-mercaptopurina es potencialmente cancerígena y se debe considerar el riesgo teórico de carcinogénesis con este tratamiento. Un paciente con enfermedad de Hodgkin tratado con 6-mercaptopurina y múltiples agentes citotóxicos adicionales desarrolló leucemia mieloégena aguda.

Doce años y medio después del tratamiento con 6-mercaptopurina para la miastenia grave, una paciente mujer desarrolló leucemia mieloide crónica. Se ha notificado la aparición de linfoma hepatoesplénico 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 agresivamente y suele ser mortal (ver también la sección "REACCIONES ADVERSAS").

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una indicación para la que no se ha obtenido autorización. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una indicación para la que no se ha obtenido autorización. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una indicación para la que no se ha obtenido autorización. 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. Los hombres que han dado a luz a hijos 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 nacidos de mujeres expuestas a 6-mercaptopurina durante el embarazo por si presentan alteraciones hematológicas 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, por lo 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 la capacidad de conducir o la conducción o la capacidad para utilizar máquinas. No puede predecirse un efecto perjudicial sobre estas actividades a partir de la farmacología del fármaco.

REACCIONES ADVERSAS:

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:

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 (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) frecuencia no conocida (no puede estimarse la dosis 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 y frecuencia

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

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 con mercaptopurina.

Pacientes con variante NUDT15: Los pacientes con mutación heredada 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 adicionales.

Forma de administración: 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 2 horas después de tomar leche u otros productos lácteos. La 6-mercaptopurina puede tomarse con o sin alimentos, 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 Y 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 hematológicos: El tratamiento con 6-mercaptopurina produce mielosupresión y termina causando leucopenia, trombocitopenia y anemia. Los niveles plasmáticos de gamma globulinas pueden ser reducidos. 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 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 mielosupresión potencialmente mortal. 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"). Se recomienda aumentar el control hematológico del paciente al cambiar 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 otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de toxicidad hepática 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 ha notificado que los pacientes que presentan ictericia durante el tratamiento con 6-mercaptopurina si evidencia ictericia (ver sección "REACCIONES ADVERSAS").

Toxicidad renal: Cuando se induzca la remisión y se produzca una rápida las células adictivas, se debe monitorizar la concentración 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 posibles complicaciones renales.

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 respuesta hematológica.

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 subyacente y otros factores.

Pancreatitis en el tratamiento no aprobado de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: Se ha notificado pancreatitis con una frecuencia ≥ 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 propiaves a desarrollar depresión de la médula ósea después del inicio del tratamiento con 6-mercaptopurina. Individuos con una deficiencia hereditaria de la 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 ha notificado una posible asociación entre la disminución de la actividad de la TPMT y leucemias secundarias y mielodisplasias en pacientes que recibieron 6-mercaptopurina 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 el 2% que presentan una alta actividad de la enzima TPMT. 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 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina.

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 alergia 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 macrológica: El síndrome de activación macrológica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con patologías autoinmunitarias, en concreto con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (indicación no autorizada) y puede haber una mayor susceptibilidad a desarrollar la patología con el uso de 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 síntomas de infección como VEB y citomegalovirus (CMV), ya que estos son desencadenantes conocidos del SAM.

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 elevaciones atópicas y reactivaciones virales. 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 antes del tratamiento elevan el riesgo de infección durante el tratamiento. Se puede considerar seguir las guías locales, que pueden incluir tratamiento profiláctico en pacientes que han sido confirmados como positivos mediante los análisis serológicos. Se han notificado casos de sepsis neutrófila en pacientes que han recibido 6-mercaptopurina para la LLA. Si el paciente es infectado durante el tratamiento deberán tomarse las medidas adecuadas. Estos pueden incluir una terapia antimicrobiana adecuada y terapias de soporte.

Infliximab: Se han observado interacciones entre azatioprina, un profármaco de la 6-mercaptopurina, e infliximab. Los pacientes que estaban en tratamiento con azatioprina deben detenerse antes del inicio del tratamiento. Se puede considerar seguir las guías locales, que pueden incluir tratamiento profiláctico en pacientes que han sido confirmados como positivos mediante los análisis serológicos. Se han notificado casos de sepsis neutrófila en pacientes que han recibido 6-mercaptopurina para la LLA. Si el paciente es infectado durante el tratamiento deberán tomarse las medidas adecuadas. Estos pueden incluir una terapia antimicrobiana adecuada y terapias de soporte.

Ribavirina: La ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) dando lugar a una menor producción de nucleótidos activos 6-tioguanina. Se ha notificado mielosupresión intensa después de la administración concomitante de un profármaco de la 6-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 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 hematológicos.

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

Efectos de la mercaptopurina sobre otros medicamentos

La interacción de la mercaptopurina con otros fármacos puede ser adversa, ya que 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 inmunodeprimidos.

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 fenitoína. Se recomienda una estrecha vigilancia de las concentraciones séricas de fenitoína. 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 la dosis.

SOBREDOSIS:

Los efectos gastrointestinales náuseas, vómitos, diarrea y anorexia podrían ser síntomas precursores 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 profunda con la sobredosis crónica que con una ingestión única de 6-mercaptopurina. Puede producirse también 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 "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN"). Como no existe antídoto conocido, debe monitorizarse estrechamente el cuadro sanguíneo y deben instaurarse medidas de apoyo generales, junto con transfusión sanguínea adecuada, si es necesario. Las medidas activas contra la sobredosis crónica que con una ingestión única de 6-mercaptopurina, pueden ser más limitadas. 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 Toxicología: **Hospital de Posadas, Centro Nacional de Intoxicaciones** 0800-333-0160 **Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"**, Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI). **Hospital de Aguados "J. A. Fernández"**, División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767. **Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"**, Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 25 comprimidos.

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

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.004

Laborado en: LABORATORIO VARIFARMA S.A. E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Bécar Buenos Aires, Argentina **Directora Técnica:** Silvina A. Gosis - Farmacéutica

Fecha última revisión: Octubre 2023



VI3-MA024 - 512-000-463