

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mercaptopurina Aspen 50 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de 6-mercaptopurina.

#### Excipientes con efecto conocido

59 mg de lactosa por comprimido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos de color amarillo pálido, redondos, biconvexos, ranurados en un lado, con la grabación PT por encima de la ranura y 50 por debajo de la ranura y sin marcas en el otro lado.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Agente citotóxico.

Mercaptopurina Aspen está indicada 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).

#### 4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con Mercaptopurina Aspen debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con leucemia aguda.

#### Posología

##### *Adultos y población pediátrica:*

Para adultos y niños, la dosis inicial habitual es de 2,5 mg/kg de peso corporal al día o 50–75 mg/m<sup>2</sup> 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 Mercaptopurina Aspen.

La posología debe ajustarse cuidadosamente para adaptarse al paciente individual.

Mercaptopurina Aspen 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.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada:*

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, es aconsejable vigilar la función renal y hepática en estos pacientes y, si hay algún deterioro, debe valorarse la posibilidad de reducir la dosis de Mercaptopurina Aspen.

#### *Insuficiencia renal:*

Debe valorarse la posibilidad de reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática:*

Debe valorarse la posibilidad de reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

#### Interacciones del medicamento:

Cuando inhibidores de la enzima xantina oxidasa, como alopurinol, oxipurinol o tiopurinol y la Mercaptopurina Aspen se administran de forma concomitante, sólo debe administrarse el 25% de la dosis habitual de 6-mercaptopurina, 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 (ver sección 4.5).

#### *Pacientes con deficiencia de TPMT*

Los pacientes con ausencia o reducción congénita de la actividad de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave por 6-mercaptopurina con dosis convencionales de Mercaptopurina Aspen y generalmente requieren una reducción considerable de la dosis. No se ha establecido la dosis inicial óptima para los pacientes con deficiencia homocigota.

La mayoría de pacientes con deficiencia heterocigota de TPMT puede tolerar las dosis recomendadas de Mercaptopurina Aspen, pero es posible que algunos necesiten una reducción de dosis (ver sección 4.4 y sección 5.2).

#### *Pacientes con variante NUDT15*

Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un riesgo mayor de toxicidad grave por 6-mercaptopurina (ver sección 4.4). Por lo general, estos pacientes precisan de una reducción de la dosis; especialmente aquellos que son homocigotos para la variante NUDT15 (ver sección 4.4). Se puede considerar el uso de la genotipificación para detectar variantes de NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con 6-mercaptopurina. En cualquier caso, es necesario realizar un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

#### Forma de administración

Para administración por vía oral.

Mercaptopurina Aspen 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 (ver sección 4.5). Mercaptopurina Aspen se debe tomar al menos 1 hora antes o 2 horas 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.

## Cambio entre diferentes formulaciones de mercaptopurina

Mercaptopurina Aspen no ha demostrado ser bioequivalente con otras mercaptopurinas comercializadas en Europa, por lo que se recomienda una monitorización hematológica estrecha del paciente cuando se realice el cambio entre distintas formulaciones y Mercaptopurina Aspen (ver sección 5.2).

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5).

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

6-mercaptopurina es un agente citotóxico activo para uso sólo bajo la dirección de médicos experimentados en la administración de dichos agentes.

Ver la sección 6.6 (Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones), para la manipulación segura de los comprimidos de Mercaptopurina Aspen:

#### Citotoxicidad y controles hematológicos

Dado que la 6-mercaptopurina tiene un efecto mielosupresor potente, durante la inducción de la remisión deberán realizarse hemogramas completos regularmente. Los pacientes deben ser vigilados minuciosamente durante el tratamiento.

El tratamiento con 6-mercaptopurina produce mielodepresión y termina causando leucopenia, trombocitopenia y, con menos frecuencia, anemia. Durante el tratamiento es necesaria una cuidadosa vigilancia de los parámetros hematológicos. Deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos totales durante la remisión de la inducción. Durante la terapia de mantenimiento, se deben realizar, de forma periódica, recuentos sanguíneos completos que incluyan recuento de plaquetas y, con mayor frecuencia, si se administran altas dosis o si se presenta una disfunción hepática y/o renal grave.

Los recuentos de leucocitos y plaquetas siguen descendiendo después de interrumpirse el tratamiento, por lo que al primer signo de un descenso anormalmente grande en los recuentos, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

La mielosupresión es reversible si la 6-mercaptopurina se retira de manera suficientemente precoz.

Durante la inducción de la remisión en la leucemia mielógena aguda, es posible que con frecuencia el paciente padezca un período de aplasia relativa de la médula ósea y es importante que se disponga de instalaciones de asistencia adecuadas.

Puede ser necesario reducir la dosis de 6-mercaptopurina cuando se combina con otros fármacos cuya toxicidad primaria o secundaria es la mielosupresión (ver sección 4.5).

### 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 podría 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 4.8). 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 pruebas para detectar déficit de TPMT, aunque no se ha demostrado que estas pruebas identifiquen a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por tanto, sigue siendo necesaria una vigilancia estrecha de los recuentos de células sanguíneas.

### Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un riesgo mayor de sufrir 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 (ver sección 4.2). La frecuencia de NUDT15 c.415C>T presenta una variabilidad étnica de aproximadamente el 10% en personas de Asia Oriental, del 4% en hispanos, del 0,2% en europeos y del 0% en africanos. En cualquier caso, es necesario realizar un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

### Inmunodepresión

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.

La inmunización usando una vacuna con un organismo vivo tiene potencial para causar infección en huéspedes inmunodeprimidos. Por tanto, no se recomiendan las inmunizaciones con vacunas de organismos vivos en pacientes con LLA o LMA. En todos los casos, no deben administrarse vacunas con microorganismos vivos en 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.

### Toxicidad hepática

La 6-mercaptopurina es hepatotóxica y deben vigilarse las pruebas de función hepática semanalmente 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. Podría ser aconsejable un control más frecuente en aquellos pacientes con hepatopatía preexistente o que reciben otro tratamiento potencialmente hepatotóxico. Debe instruirse al paciente para que interrumpan inmediatamente el tratamiento con 6-mercaptopurina si se aprecia una ictericia (ver sección 4.8).

### Toxicidad renal

Cuando se induzca la remisión y se produzca una rápida lisis celular, se deben vigilar 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 posibles complicaciones renales.

### Insuficiencia renal y/o hepática

Se recomienda precaución durante la administración de la 6-mercaptopurina en pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática. Debe valorarse la posibilidad de reducir la dosis en estos pacientes y deberá vigilarse estrechamente la respuesta hematológica (ver sección 4.2 y sección 5.2).

### 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 pruebas de alergología y que los resultados de las pruebas 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.

### 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 por enfermedad inflamatoria intestinal.

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

### Potencial mutagénico y carcinogénico

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 carcinogénica con este tratamiento.

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 4.8).

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 miastenia grave, una paciente mujer desarrolló leucemia mieloide crónica.

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluyendo 6-mercaptopurina presentan un mayor riesgo de desarrollar trastornos 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 combinación de varios inmunosupresores, administrados simultáneamente, aumenta el riesgo de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB).

### Síndrome de activación macrofágica.

El síndrome de activación macrofágica (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 víricas, fúngicas y bacterianas, incluyendo infecciones graves o atípicas y reactivaciones víricas. Las patologías infecciosas y las complicaciones pueden ser más graves en estos pacientes que en pacientes que no hayan recibido 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 pruebas serológicas 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 las pruebas serológicas. Se han notificado casos de sepsis neutropénica en pacientes que han recibido 6-mercaptopurina para la LLA.

### 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-fosforribosil-transferasa (síndrome de Lesch-Nyhan).

### 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 protección alto.

### 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 4.2 y Sección 4.5).

### Anticoagulantes

Se ha notificado la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina y acenocumarol, cuando se administra junto con 6-mercaptopurina, por lo tanto, pueden ser necesarias dosis más altas del anticoagulante (ver Sección 4.5).

### Población pediátrica

Se han notificado casos de hipoglucemia sintomática en niños con LLA que habían recibido 6-mercaptopurina (ver sección 4.8). La mayoría de los casos notificados fueron en niños menores de seis años o con bajo índice de masa corporal.

### Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

No se recomiendan vacunaciones con organismos vivos en personas inmunodeprimidas (ver sección 4.4).

### Con alimentos

La administración de 6-mercaptopurina con alimentos puede disminuir ligeramente la exposición sistémica, 6-mercaptopruina puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben sistematizar el método de administración para evitar una gran variabilidad de la exposición. 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 Mercaptopurina Aspen sobre otros medicamentos

#### Anticoagulantes

Se ha notificado la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina y del acenocumarol cuando se han administrado de forma conjunta con 6-mercaptopurina; por consiguiente, pueden ser necesarias dosis más altas de anticoagulante. Se recomienda un estrecho control de las pruebas de coagulación cuando se administren anticoagulantes de forma concomitante con 6-mercaptopurina.

#### Citotóxicos

Los medicamentos citotóxicos pueden reducir la absorción intestinal de algunos medicamentos anticonvulsivos. Se recomienda una estrecha vigilancia de las concentraciones séricas. Durante el tratamiento con mercaptopurina, se recomienda una estrecha vigilancia de las concentraciones séricas de antiepilépticos y los ajustes oportunos de la dosis.

#### Vacunas

La administración concomitante de la vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicada debido al riesgo de enfermedad mortal en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.3).

### Efecto de otros medicamentos en Mercaptopurina Aspen

#### 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 mercaptopurina y ribavirina; por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de 6-mercaptopurina y ribavirina (ver sección 4.5 y sección 5.2).

### 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 (ver sección 4.4).

### 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 en ácido 6-tioúrico biológicamente inactivo. Cuando se administran simultáneamente alopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol y 6-mercaptopurina, es esencial que se administre solo una cuarta parte de la dosis habitual de 6-mercaptopurina porque el alopurinol disminuye el ritmo del catabolismo de la 6-mercaptopurina (ver sección 4.2).

Otros inhibidores de la xantina oxidasa, como el febuxostat, pueden disminuir el metabolismo de la 6-mercaptopurina. No se recomienda la administración concomitante puesto que los datos son insuficientes para establecer una reducción adecuada de la dosis.

### Aminosalicilatos

Como hay pruebas *in vitro* de que los derivados del aminosalicilato (p. ej., olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT, 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 4.4).

### Metotrexato

El metotrexato (20 mg/m<sup>2</sup> por vía oral) aumenta el AUC de la 6-mercaptopurina en un 31 % aproximadamente y el metotrexato (2 o 5 g/m<sup>2</sup> por vía intravenosa) aumenta el AUC 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 para mantener una cifra adecuada de leucocitos.

### 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 (nucleótido 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.

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

Los estudios con mercaptopurina realizados en animales han mostrado toxicidad reproductora (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos es en gran parte desconocido.

### 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 después de recibir la última dosis. Los estudios realizados en animales indican la existencia de efectos embriotóxicos y embrioletales (ver sección 5.3)

## Fertilidad

Se desconoce en gran medida el efecto del tratamiento con 6-mercaptopurina en la fertilidad humana, si bien ha habido informes de paternidad/maternidad satisfactoria después de recibir tratamiento durante la infancia o la adolescencia. Se ha descrito oligospermia profunda transitoria después de la exposición a 6-mercaptopurina en combinación con corticosteroides.

## Embarazo

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.

La 6-mercaptopurina es potencialmente teratógena. Debe evitarse el uso de 6-mercaptopurina siempre que sea posible durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. En cualquier caso individual, el posible peligro para el feto debe sopesarse con el beneficio esperado para la madre.

Se han notificado 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. Se han notificado numerosas anomalías congénitas después del tratamiento materno con 6-mercaptopurina en combinación con otras quimioterapias.

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

## Lactancia:

Se ha detectado 6-mercaptopurina en el calostro y en la leche materna de pacientes con trasplantes renales que recibieron terapia inmunosupresora con azatioprina, un profármaco de la 6-mercaptopurina y, por tanto, las madres que reciben 6-mercaptopurina no deben dar la lactancia materna.

### **4.7. 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 del fármaco.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

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.

La principal reacción adversa al tratamiento con 6-mercaptopurina es la mielodepresión (supresión de la médula ósea) que termina causando leucopenia y trombocitopenia.

#### **Tabla de reacciones adversas**

En la siguiente tabla, las reacciones adversas se han agrupado en base al “orden de importancia

acordado internacionalmente” Sistema de Clasificación por Órganos (SOC) de Clasificación MedDRA. En cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la frecuencia con la que ocurren. En cada clase de frecuencia los efectos adversos se reportan de acuerdo a un orden decreciente de gravedad.

Muy frecuentes  $\geq 1/10$  personas,

Frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  personas,

Poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$  personas,

Raras  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$  personas,

Muy raras  $< 1/10.000$  personas,

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema orgánico	Frecuencia	Efectos secundarios
Infecciones bacterianas y víricas	Poco frecuentes	Infecciones asociadas a neutropenia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Muy raras	Leucemia y mielodisplasia secundarias (ver sección 4.4); linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes con EII (una indicación no aprobada) cuando se usa en combinación con agentes anti-TNF (ver sección 4.4).
	Raras	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 4.4).
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Supresión de la médula ósea; leucopenia y trombocitopenia.
	Frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: artralgias; erupción cutánea; fiebre medicamentosa
	Muy raras	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: edema facial
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas; vómitos; pancreatitis en la población con EII (una indicación no aprobada)
	Raras	Úlceras bucales; pancreatitis (en las indicaciones aprobadas)
	Muy raras	Úlceras intestinales
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Estasia biliar; hepatotoxicidad
	Raras	Necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Alopecia
	Frecuencia no conocida	Fotosensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poco frecuentes	Anorexia
	Frecuencia no	Hipoglucemia <sup>#</sup>

	conocida	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Oligospermia temporal

# En la población pediátrica

## Descripción de determinadas reacciones adversas

### Trastornos hepatobiliares

La 6-mercaptopurina es hepatotóxica en animales y en el ser humano. Los hallazgos histológicos en el ser humano han demostrado necrosis hepática y estasia biliar.

La incidencia de hepatotoxicidad varía considerablemente y puede producirse con cualquier 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/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día.

La monitorización de las pruebas de 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 con 6-mercaptopurina lo suficientemente pronto y no ha ocurrido daño hepático fatal.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <http://www.notificaram.es>

## 4.9. Sobredosis

### Síntomas y signos:

Los efectos gastrointestinales, como 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 profunda con la sobredosis crónica que con una ingestión única de 6-mercaptopurina. Pueden producirse también disfunción hepática y gastroenteritis.

El riesgo de sobredosis también está aumentado cuando se administra alopurinol simultáneamente con 6-mercaptopurina (ver sección 4.5).

### Tratamiento:

Como no existe antídoto conocido, debe vigilarse 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) podrían 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.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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 requiere captación celular y anabolismo intracelular para convertirse en nucleótidos tioguanina para que sea citotóxica. Los nucleótidos tioguanina y otros metabolitos de la 6-mercaptopurina (por ej., ribonucleótidos 6-metilmercaptopurina) inhiben la síntesis *de novo* de las purinas y las interconversiones con nucleótidos de purina. Los nucleótidos de tioguanina también se incorporan a los ácidos nucleicos y esto contribuye a los efectos citotóxicos del fármaco.

Generalmente existe resistencia cruzada entre la 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad de la 6-mercaptopurina oral muestra una variabilidad interindividual considerable, que probablemente se debe a su metabolismo de primer paso (cuando se administró por vía oral a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> a 7 pacientes pediátricos, la biodisponibilidad tuvo un promedio del 16 % de la dosis administrada, con un intervalo de 5 a 37 %).

Después de la administración oral de 6-mercaptopurina a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> a 14 niños con leucemia linfoblástica aguda, la C<sub>máx</sub> media fue de 0,89 µM, con un intervalo de 0,29–1,82 µM, y el T<sub>máx</sub> 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 periodo de 30 minutos) (ver sección 4.2).

Distribución

El volumen de distribución aparente medio de mercaptopurina es 0,9 (±0,8) L/Kg, aunque este dato puede estar subestimado porque la mercaptopurina tiene un aclaramiento a través del organismo (no sólo a través del hígado).

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 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-fosforribosiltransferasa (HPRT). Otras enzimas que intervienen en la formación de metabolitos activos e inactivos son: la guanosina monofosfato sintetasa (GMPS, que forma los TGN) y la inosina trifosfato pirofosfatasa (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 4.4).

#### *Tiopurina S-Metiltransferasa (TPMT)*

La actividad de la enzima TPMT está inversamente relacionada con la concentración en los glóbulos rojos de los nucleótidos derivados de tioguanina; una mayor concentración de nucleótidos de tioguanina da lugar a un mayor descenso en el recuento de glóbulos blancos y neutrófilos. Las personas con deficiencia de la enzima TPMT desarrollan una mayor concentración de nucleótidos de tioguanina citotóxicos. Las pruebas de genotipos pueden determinar el patrón de alelos de un paciente. Actualmente, 3 alelos- TPMT\*2, TPMT\*3A y TPMT\*3C- cuentan con alrededor del 95% de las personas con niveles reducidos de la actividad de la enzima TPMT. Aproximadamente 0,3% (1:300) de los pacientes tienen dos alelos no funcionales (deficiencia homocigótica) del gen de la enzima TPMT y tienen poca actividad enzimática o no detectable. Aproximadamente el 10% de los pacientes tienen un alelo de la enzima TPMT no funcional (heterocigótico) dando lugar a una baja o intermedia actividad de la enzima TPMT y el 90% de las personas tienen una actividad de la enzima TPMT normal con los dos alelos funcionales. Puede haber también un grupo de aproximadamente el 2% que presentan una alta actividad de la enzima TPMT. Las pruebas de fenotipos determinan el nivel de nucleótidos de tiopurina o la actividad TPMT en los glóbulos rojos y pueden también ser informativas (ver sección 4.4).

#### Eliminación

En un estudio con 22 pacientes, el aclaramiento medio de la 6-mercaptopurina y la semivida después de la infusión intravenosa fue de 864 ml/min/m<sup>2</sup> y 0,9 horas, respectivamente. El aclaramiento renal medio notificado en 16 de estos pacientes fue de 191 ml/min/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> y 0,9 (+/-0,3) horas respectivamente.

#### **Poblaciones especiales**

##### Pacientes mayores de 65 años

No se han realizado estudios específicos en población mayor de 65 años (ver sección 4.2).

##### 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 4.2).

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

##### Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos con mercaptopurina en pacientes con 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. Por lo tanto, debe valorarse la posibilidad de reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

## Niños con sobrepeso

En un estudio clínico realizado en Estados Unidos, 18 niños (entre 3 y 14 años) fueron uniformemente divididos en dos grupos; ya sea relación peso/altura por encima o por debajo del percentil 75. Cada niño estaba en tratamiento de mantenimiento con mercaptopurina a una dosis calculada en base a su superficie corporal. La mediana del AUC (0-∞) de mercaptopurina en el grupo de niños con percentil por encima del percentil 75 fue 2,4 veces menor que en el grupo por debajo del percentil 75.

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

#### Genotoxicidad

La 6-mercaptopurina, al igual que otros antimetabolitos, es mutágena y causa aberraciones cromosómicas *in vitro* e *in vivo* en ratones y ratas.

#### Carcinogénesis

En vista de su acción sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN) celular, la 6-mercaptopurina es potencialmente carcinógena y debe prestarse atención al riesgo teórico de carcinogénesis con este tratamiento.

#### Teratogenia

La 6-mercaptopurina causa embriofetalidad y efectos teratogénos intensos en el ratón, la rata, el hámster y el conejo a dosis que son no tóxicas para la madre. En todas las especies, el grado de embriotoxicidad y el tipo de malformación dependen de la dosis y etapa de la gestación en el momento de la administración.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Almidón de maíz modificado  
Ácido esteárico  
Estearato magnésico  
Agua purificada

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

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

5 años

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

Conservar a una temperatura inferior a 25 °C. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

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

Frascos de vidrio de color ámbar con cierres de polietileno de alta densidad a prueba de niños con revestimientos sellados al calor por inducción.

Tamaño del envase: 25 comprimidos.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación y eliminación seguras:

Se recomienda que los comprimidos de 6-mercaptopurina se manipulen siguiendo las recomendaciones y/o normas locales correspondientes para la manipulación y eliminación de fármacos citotóxicos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local para agentes citotóxicos.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Deposite los envases y los medicamentos que no necesita en el Punto  SIGRE de la farmacia. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive,  
Citywest Business Campus  
Dublín 24, Irlanda

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

34565

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

Fecha de la primera autorización: 01 de noviembre de 1960

Fecha de la última renovación: 01 de noviembre de 2004

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2021

*La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>*