

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mercaptopurina Silver Pharma 50 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de mercaptopurina (como monohidrato)

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 46,13 mg de lactosa (como monohidrato)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Comprimidos redondos amarillo pálido de 6 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Mercaptopurina está indicada para el tratamiento de la leucemia aguda en adultos, adolescentes y niños...

Puede utilizarse en:

- Leucemia promielocítica aguda (LPA)/Leucemia mieloide aguda M3 (LMA M3)

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con 6-mercaptopurina debe ser supervisado por un médico u otro profesional sanitario con experiencia en el manejo de pacientes con LPA (LMA M3).

Adultos y población pediátrica

Para adultos y niños la dosis normal de inicio de tratamiento recomendada es de 2,5 mg/kg peso corporal al día, o 50-75 mg/m² área de superficie corporal al día, pero la dosis y duración de la administración depende de la naturaleza y dosis de otros agentes citotóxicos administrados al mismo tiempo que Mercaptopurina.

Se recomienda la ingesta de la dosis diaria por la noche (ver “Forma de administración” en esta sección).

La dosis deberá ser ajustada e individualizada cuidadosamente para cada paciente.

Los niños con sobrepeso pueden necesitar una dosis próxima a la dosis diaria máxima y, por ello, se recomienda realizar una estrecha monitorización de la respuesta al tratamiento (ver sección 5.2)

La 6-mercaptopurina se ha utilizado en varios programas de terapia combinada para la leucemia aguda y se debe consultar la literatura y las guías de tratamiento aplicables para obtener más detalles.

Pacientes de edad avanzada:

Se aconseja vigilar la función renal y hepática en estos pacientes y, si existe algún deterioro, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de 6-mercaptopurina.

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, y la 6-mercaptopurina se administran de forma concomitante, sólo debe administrarse el 25% de la dosis habitual de 6-mercaptopurina ya que alopurinol disminuye la velocidad del catabolismo de la 6-mercaptopurina (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 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, pero es posible que algunos necesiten una reducción de dosis (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

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 requieren una reducción sustancial 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.

6-Mercaptopurina puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben seguir siempre el mismo método de administración.

Este medicamento no se debe tomar con leche ni otros productos lácteos (ver sección 4.5). Mercaptopurina 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. Estudios realizados en niños con leucemia linfoblástica aguda sugirieron que la administración nocturna de 6-mercaptopurina, en comparación con la administración matutina, reducía el riesgo de recidiva. Por consiguiente, la dosis diaria de 6-mercaptopurina se recomienda tomar por la noche.

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.

Manipulación segura de los comprimidos de 6-mercaptopurina

Ver sección 6.6 para una manipulación segura de los comprimidos.

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 y después del tratamiento.

El tratamiento con 6-mercaptopurina produce mielosupresión y termina causando leucopenia, trombocitopenia y, con menos frecuencia, anemia. Deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos totales durante la inducción de la remisión. 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 insuficiencia hepática y/o renal grave.

La 6-mercaptopurina está también disponible en suspensión oral. Las dos formulaciones de la 6-mercaptopurina (suspensión oral y comprimidos) no son bioequivalentes en lo que respecta a la concentración plasmática máxima, por lo que se recomienda intensificar la vigilancia hematológica en los pacientes que cambien de una formulación a otra.

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 medular 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 del enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) que pueden ser inusualmente sensibles al efecto mielosupresor de la 6-mercaptopurina y proclives a desarrollar mielosupresión después del inicio del tratamiento con 6-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 tempranas, 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 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.

No se recomienda la administración concomitante de 6-mercaptopurina y ribavirina. La ribavirina puede reducir la eficacia y aumentar la toxicidad de 6-mercaptopurina (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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 ictericia.

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.

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 $\geq 1/100$ a $< 1/10$ (“frecuente”) en pacientes tratados por enfermedad inflamatoria intestinal (indicación no autorizada).

Insuficiencia renal y/o hepática

Se recomienda precaución durante la administración de la 6-mercaptopurina en pacientes con insuficiencia renal y/o 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).

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.

Se han documentado dos casos de aparición de leucemia no linfática aguda en pacientes que recibieron 6-mercaptopurina en combinación con otros medicamentos para trastornos no neoplásicos. Se ha informado un solo caso en el que un paciente fue tratado de pioderma gangrenoso con 6-mercaptopurina y luego desarrolló leucemia no linfática aguda, pero no está claro si esto era parte del desarrollo natural de la enfermedad o si la 6-mercaptopurina jugó un papel causal.

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 desarrolló leucemia mieloide crónica.

Se ha notificado la aparición de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (indicación no autorizada) cuando han recibido 6-mercaptopurina en un tratamiento concomitante con agentes anti-TNF (ver sección 4.8).

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, incluyendo corticoides, han mostrado una mayor susceptibilidad a infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, incluyendo infecciones graves o atípicas y reactivaciones víricas. Las patologías infecciosas y las complicaciones pueden ser más graves en estos pacientes que en pacientes que no hayan recibido el tratamiento.

La exposición previa o la infección por el virus de la varicela zóster deben tenerse en cuenta 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 notificados casos de sepsis neutropénica en pacientes que han recibido 6-mercaptopurina para la LLA.

Si el paciente se infecta durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas, que pueden incluir terapia antiviral y tratamientos complementarios.

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). El uso de 6-mercaptopurina o azatioprina no está recomendado en estos pacientes.

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 Posología y forma de administración y sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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 galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio"

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda el uso de otras vacunas con otros organismos vivos en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.4).

La administración de 6-mercaptopurina con alimentos puede disminuir ligeramente la exposición sistémica. La 6-mercaptopurina 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.

Efectos del uso concomitante de otros medicamentos en 6-mercaptopurina

Ribavirina

La ribavirina inhibe el enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), dando lugar a una menor producción de nucleótidos de 6-tioguanina activos. Se han comunicado casos de mielosupresión grave tras la administración concomitante de un profármaco de 6-mercaptopurina y ribavirina; por lo tanto, no se aconseja la administración concomitante de ribavirina y mercaptopurina (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y sección 5.2).

Agentes mielosupresores

Se recomienda tener precaución cuando se combina mercaptopurina con otros agentes mielosupresores; puede ser necesario una reducción de la dosis en base a la monitorización hematológica (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

Existen evidencias procedentes de datos de estudios in vitro e in vivo de que los derivados de aminosalicilatos (por ejemplo: olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT. Por lo tanto, se recomienda disminuir la dosis de mercaptopurina cuando se administre de manera conjunta con derivados de aminosalicilatos (ver sección 4.4)

Metotrexato

El metotrexato, administrado por vía oral (20 mg/m²), aumenta el AUC de mercaptopurina aproximadamente un 31% y cuando se administra por vía intravenosa (2 o 5 g/m²), aumenta el AUC de mercaptopurina en aproximadamente un 69% y un 93% respectivamente; por lo tanto, en la administración conjunta de mercaptopurina y metotrexato a altas dosis, deberá ajustarse la dosis para mantener un recuento adecuado de leucocitos en sangre.

Infliximab

Se han observado interacciones entre la azatioprina y el infliximab. Los pacientes tratados con azatioprina sufrieron aumentos transitorios de los niveles de 6-TGN (6-tioguaninnucleotido, un metabolito activo de la azatioprina) y disminuciones del número medio de leucocitos en las primeras semanas tras la infusión de infliximab, que volvieron a los niveles anteriores al cabo de 3 meses.

Efecto de 6-mercaptopurina 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Al igual que con toda la quimioterapia citotóxica, se debe recomendar precauciones anticonceptivas adecuadas si cualquiera de las partes está recibiendo comprimidos 6-mercaptopurina. Los hombres y mujeres sexualmente activos deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos tres meses después de recibir la última dosis.

Los estudios realizados en animales indican la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El riesgo potencial en los humanos es en gran medida desconocido.

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

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.

Lactancia

Se ha detectado la presencia de 6-mercaptopurina en la leche materna de mujeres con trasplante renal que recibían tratamiento inmunosupresor con un pro-fármaco de la 6-mercaptopurina y, por tanto, no se recomienda utilizar este medicamento durante la lactancia.

Fertilidad

Se desconoce el efecto del tratamiento de 6-mercaptopurina en la fertilidad humana.

Se han dado casos de éxito de paternidad/maternidad tras recibir tratamiento durante la infancia o la adolescencia.

Se ha descrito oligospermia transitoria tras la exposición a 6-mercaptopurina.

Exposición materna :

Se han dado nacimientos sin alteraciones después de terapia con 6-mercaptopurina administrada como un único agente quimioterápico durante el embarazo, particularmente cuando se administra antes de la concepción o después del primer trimestre.

Se han notificado casos abortos y de nacimientos prematuros tras la exposición materna. También se han notificado anomalías congénitas después del tratamiento materno con 6-mercaptopurina en combinación con otras quimioterapias.

Exposición paterna:

Se han notificado anomalías congénitas y abortos tras exposición paterna a 6-mercaptopurina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La farmacología del principio activo no permite predecir un efecto perjudicial sobre estas actividades.

4.8. Reacciones adversas

Existe una falta de documentación clínica actual 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 mielosupresión, que termina causando leucopenia y trombocitopenia.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente convención se ha utilizado para la clasificación de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); Muy raras ($< 1/10,000$) y Frecuencia no conocida

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Infecciones bacterianas y víricas, infecciones asociadas a neutropenia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
Muy raras	Leucemia y mielodisplasia secundarias (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).
Frecuencia no conocida	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)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Mielosupresión; leucopenia y trombocitopenia
Frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Artralgia, exantema, fiebre medicamentosa
Muy raras	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Edema facial
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	Anorexia
Frecuencia no conocida	Hipoglucemia (En la población pediátrica.)
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas; vómitos; estomatitis, diarrea pancreatitis en la población con EII (una indicación no aprobada)
Raras	Pancreatitis, úlceras bucales (En las indicaciones autorizadas)
Muy raras	Úlceras intestinales
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Estasis biliar, hepatotoxicidad
Raras	Necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Raras	Alopecia
Frecuencia no conocida	Reacción de fotosensibilidad; eritema nodoso
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Muy raras	Oligospermia transitoria

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Trastornos hepatobiliares

La 6-mercaptopurina es hepatotóxica en animales y seres humanos. Los hallazgos histológicos en seres humanos han demostrado necrosis hepática y estasis biliar.

La incidencia de toxicidad hepática varía considerablemente y puede aparecer con cualquier dosis, pero 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 vigilancia de las pruebas de la función hepática permite la detección precoz de 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 pero se producen daños hepáticos fatales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos:

Los 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.

Efectos farmacodinámicos

El efecto citotóxico de 6-mercaptopurina puede estar relacionado con los niveles de nucleótidos de tioguanina derivados de 6-mercaptopurina en glóbulos rojos, pero no con la concentración plasmática de 6-mercaptopurina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad de la 6-mercaptopurina oral muestra una variabilidad interindividual considerable. Cuando se administró por vía oral en dosis de 75 mg/m² a 7 niños, la biodisponibilidad media fue del 16 % de la dosis administrada, con un intervalo del 5 al 37 %. La variabilidad de la biodisponibilidad es probablemente resultado del metabolismo hepático de primer paso de una porción significativa de 6-mercaptopurina.

Después de la administración oral de 6-mercaptopurina a dosis de 75 mg/m² a 14 niños con leucemia linfoblástica aguda, la C_{máx} media fue de 0,89 µM, con un intervalo de 0,29–1,82 µM, y el T_{máx} 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 un 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 del enzima TPMT desarrollan una mayor concentración de nucleótidos de tioguanina citotóxicos (ver sección 4.4).

Tiopurina S-Metiltransferasa (TPMT)

La actividad del 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 del 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 del 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 del 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/m² y 0,9 horas, respectivamente. El aclaramiento renal medio notificado 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.

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 , por lo tanto, se debe considerar reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver 4.2 Posología y forma de administración).

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

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 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 sean 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 potencialmente mutágena en el hombre y se ha informado de aberraciones cromosómicas en ratones, ratas, y en el hombre.

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 embrioletalidad y efectos teratogénos graves 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

Celulosa microcristalina

Povidona

Croscarmelosa sódica

Lactosa monohidrato

Estearato magnésico

Ácido esteárico

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

2 Blisters de Alu-PVC de 12 comprimidos cada uno, envasados en un estuche de cartón.

Tamaño del envase: 24 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación segura

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.

Eliminación

Citotóxico. 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Silver Pharma S.L
Avda. Camino de lo Cortao 16,
28703 San Sebastián de los Reyes (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2022

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