

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mercaptopurina Aspen 50 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de mercaptopurina monohidrato.

#### 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 LLA y LPA (LMA M3).

#### Posología

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 metil transferasa (TPMT) (ver sección 4.4).

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*

No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de la mercaptopurina monohidrato 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. Se recomienda una estrecha vigilancia de estos pacientes por si presentan reacciones adversas relacionadas con la dosis.

### *Insuficiencia hepática*

No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de la mercaptopurina monohidrato 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 (ver sección 4.4 y sección 5.2).

### *Cambio de comprimidos a suspensión oral y viceversa*

La mercaptopurina monohidrato está también disponible en suspensión oral. Las dos formulaciones de la mercaptopurina monohidrato (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 (ver sección 5.2).

### *Combinación con inhibidores de la xantina oxidasa*

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 mercaptopurina monohidrato, ya que los inhibidores de la xantina oxidasa disminuyen la velocidad del catabolismo de la mercaptopurina monohidrato. 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*

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

#### Forma de administración

Mercaptopurina 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 se debe tomar al menos 1 hora antes o 2 horas después de tomar leche u otros productos lácteos.

La mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato se debe 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**

mercaptopurina monohidrato es un agente citotóxico activo y debe ser usado sólo bajo la dirección de médicos experimentados en la administración de dichos agentes.

#### 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 mercaptopurina monohidrato produce mielodepresión y termina causando leucopenia, trombocitopenia y, con menos frecuencia, anemia. Durante el tratamiento es necesaria una cuidadosa vigilancia de los parámetros hematológicos. Los recuentos de leucocitos y plaquetas siguen descendiendo después de interrumpirse el tratamiento, por lo que ante el primer signo de un descenso anormalmente grande en estos recuentos, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato. La mielodepresión es reversible si se retira la mercaptopurina monohidrato suficientemente pronto.

Algunos pacientes con déficit congénito de actividad de la enzima TPMT son muy sensibles a los efectos mielosupresores de la mercaptopurina monohidrato y propensos a una rápida depresión de la médula ósea tras el inicio del tratamiento con mercaptopurina monohidrato. 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 mielodepresión 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 mercaptopurina monohidrato en combinación con otros citotóxicos (ver sección 4.8).

Se recomienda aumentar el control hematológico del paciente al cambiar entre diferentes formulaciones farmacéuticas de mercaptopurina.

#### 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.

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.

#### Toxicidad hepática

La mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato 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 insuficiencia hepática

Se recomienda precaución durante la administración de la mercaptopurina monohidrato en pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática (ver sección 4.2 y sección 5.2).

Se debe considerar una reducción de la dosis en estos pacientes y realizar un estrecho control de la respuesta hematológica.

#### Pancreatitis en el tratamiento no aprobado de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Se ha notificado pancreatitis con una frecuencia  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  («frecuente») en pacientes tratados para la indicación no autorizada enfermedad inflamatoria intestinal.

#### Deficiencia de TPMT:

Hay personas con déficit congénito de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) que pueden ser inusualmente sensibles al efecto mielosupresor de la mercaptopurina monohidrato y proclives a desarrollar depresión de la médula ósea después del inicio del tratamiento con mercaptopurina monohidrato. 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 mercaptopurina monohidrato 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.

### Resistencia cruzada

Habitualmente existe resistencia cruzada entre la mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato, se recomienda no utilizar su profármaco azatioprina, a menos que se haya confirmado que el paciente presenta hipersensibilidad a la mercaptopurina monohidrato mediante pruebas de alergología y que los resultados de las pruebas sean negativos para azatioprina. Puesto que la azatioprina es un profármaco de la mercaptopurina monohidrato, en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la azatioprina deberá evaluarse la hipersensibilidad a la mercaptopurina monohidrato antes de iniciar el tratamiento.

### Potencial mutagénico y carcinogénico

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluyendo 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)

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 mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato es potencialmente cancerígena y se debe considerar el riesgo teórico de carcinogénica con este tratamiento.

Un paciente con enfermedad de Hodgkin tratado con mercaptopurina monohidrato y múltiples agentes citotóxicos adicionales desarrolló leucemia mielógena aguda.

Doce años y medio después del tratamiento con mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato) o con mercaptopurina monohidrato, 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).

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

### 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 mercaptopurina monohidrato. 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 mercaptopurina monohidrato. Los médicos deben estar atentos a síntomas de infección como VEB y citomegalovirus (CMV), ya que estos son desencadenantes conocidos del SAM.

### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

La administración de análogos de las purinas, azatioprina y mercaptopurina, puede interferir con la vía de la niacina, lo que puede provocar una deficiencia de ácido nicotínico (pelagra). Se han descrito unos pocos casos con el uso de azatioprina y mercaptopurina, especialmente en pacientes con EII (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Debe considerarse el diagnóstico de pelagra en un paciente que presente erupción pigmentada localizada (dermatitis); gastroenteritis (diarrea); o déficits neurológicos, incluido el deterioro cognitivo (demencia). Debe iniciarse una atención médica adecuada con suplementos de niacina/nicotinamida, y se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción de la administración de azatioprina.

### Infecciones

Los pacientes tratados con mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato para la LLA.

Si el paciente es infectado durante el tratamiento deberán tomarse las medidas adecuadas, estas pueden incluir una terapia antimicrobiana adecuada y terapias de soporte.

### Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un riesgo mayor de sufrir toxicidad grave por mercaptopurina monohidrato, 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.

#### 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.

#### Síndrome de Lesch-Nyhan

Hay pocas pruebas que indiquen que la mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato 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.

#### Interacciones

##### Inhibidores de la xantina oxidasa

Los pacientes tratados con inhibidores de la enzima xantina oxidasa, como alopurinol, oxipurinol o tiopurinol y la mercaptopurina monohidrato sólo deben recibir el 25% de la dosis habitual de mercaptopurina monohidrato, ya que el alopurinol disminuye la velocidad del catabolismo de la mercaptopurina monohidrato (ver sección 4.2 y Sección 4.5).

#### Anticoagulantes

Cuando se administren anticoagulantes orales conjuntamente con mercaptopurina monohidrato, se recomienda realizar un mayor control del CIN (Cociente Internacional Normalizado) (ver sección 4.5)

#### Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

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

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

## Efectos de la mercaptopurina sobre otros medicamentos

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).

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

### Anticoagulantes

Se ha notificado la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina, cuando se administra junto con mercaptopurina monohidrato. Se recomienda vigilar el valor del INR (Cociente 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 mercaptopurina monohidrato se recomienda una estrecha vigilancia de las concentraciones séricas de antiepilépticos y los ajustes oportunos de la dosis.

## **Efecto de otros medicamentos en Mercaptopurina Aspen**

### Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol y otros inhibidores de la xantina oxidasa

El alopurinol, oxipurinol y tiopurinol inhiben la actividad de la xantina oxidasa, lo cual da lugar a una reducción de la conversión del ácido 6-tioinosínico biológicamente activo a ácido 6-tioúrico biológicamente inactivo.

Cuando se administre alopurinol conjuntamente con mercaptopurina monohidrato, es fundamental que se reduzca a la cuarta parte la dosis normal de mercaptopurina monohidrato, puesto que el alopurinol hace más lento el metabolismo de la mercaptopurina monohidrato a través de la xantina oxidasa. También otros inhibidores de la xantina oxidasa, como el febuxostat, pueden hacer más lento el metabolismo de la mercaptopurina, por lo que no se recomienda su administración concomitante ya que los datos son insuficientes para recomendar una reducción adecuada de la dosis.

### Aminosalicilatos

Hay pruebas *in vitro* de que los derivados del aminosalicilato (p. ej., olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT. Por consiguiente, puede ser necesario considerar la administración de dosis más bajas de mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato en un 31 % aproximadamente y el metotrexato (2 o 5 g/m<sup>2</sup> por vía intravenosa) aumenta el AUC de la mercaptopurina monohidrato en un 69 y 93 %, respectivamente. Por tanto, cuando la mercaptopurina monohidrato se administra de forma simultánea con una dosis alta de metotrexato, debe ajustarse la dosis y los recuentos de glóbulos blancos deben controlarse muy de cerca.

### Infliximab

Se han observado interacciones entre azatioprina, un profármaco de la mercaptopurina monohidrato, 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. Por tanto, es necesaria una estrecha monitorización de los parámetros hematológicos si mercaptopurina monohidrato se administra con el tratamiento concomitante de Infliximab.

### Ribavirina

La ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) dando lugar a una menor producción de nucleótidos activos 6-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 mercaptopurina monohidrato y ribavirina (ver sección 4.5 y sección 5.2).

### Fármacos mielosupresores

Deberá procederse con precaución cuando se combine la mercaptopurina monohidrato con otros fármacos mielosupresores; es posible que sea necesario reducir la dosis en función de los controles hematológicos (ver sección 4.4).

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

### Anticoncepción en hombres y mujeres

Los datos sobre la teratogenia de la mercaptopurina monohidrato 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).

### Embarazo

Mercaptopurina monohidrato no debe administrarse a pacientes embarazadas o que puedan estarlo sin una evaluación minuciosa de sus riesgos y beneficios.

Se ha demostrado que existe una transmisión considerable de mercaptopurina y sus metabolitos de la madre al feto a través de la placenta y el líquido amniótico.

Se han notificado casos de nacimiento prematuro y bajo peso al nacer tras la exposición materna a mercaptopurina monohidrato. 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.

Un informe epidemiológico más reciente sugiere que no aumenta el riesgo de nacimiento prematuro, bajo peso al nacer a término o anomalías congénitas en mujeres expuestas a mercaptopurina durante el embarazo.

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 la presencia de mercaptopurina monohidrato en el calostro y en la leche materna de mujeres que recibían tratamiento con azatioprina y, por tanto, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con mercaptopurina.

### Fertilidad

Se desconoce el efecto del tratamiento de mercaptopurina monohidrato en la fertilidad humana, pero se han dado casos de éxito de paternidad/maternidad tras recibir tratamiento durante la infancia o la adolescencia. Se ha descrito oligospermia profunda transitoria tras la exposición a mercaptopurina monohidrato en combinación con corticosteroides

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

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No hay datos del efecto de la mercaptopurina monohidrato 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**

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

Existe una falta de documentación clínica moderna acerca de la mercaptopurina monohidrato 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 ( $\geq 1/10$ ),

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 ( $< 1/10.000$ )

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema orgánico	Frecuencia	Efectos secundarios
------------------	------------	---------------------

Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones asociadas a neutropenia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Raras	Neoplasias incluyendo trastornos linfoproliferativos, cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino <i>in situ</i> (ver sección 4.4).
	Muy raras	Leucemia y mielodisplasia secundarias.
	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T* en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (una indicación no autorizada) cuando se utiliza en combinación con agentes anti-TNF (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	Poco frecuentes	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Artralgia, exantema, fiebre medicamentosa
	Raras	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: edema facial
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas; vómitos; pancreatitis en la población con EII (una indicación no aprobada), Estomatitis,
	Raras	Úlceras bucales; pancreatitis (en las indicaciones aprobadas)
	Muy raras	Úlceras intestinales
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Estasia biliar; hepatotoxicidad
	Poco frecuentes	Necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Alopecia
	Frecuencia no conocida	Fotosensibilidad Eritema nodoso
	Frecuentes	Anorexia
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuencia no conocida	Hipoglucemia <sup>#</sup> Pelagra (ver sección 4.4)
	Raras	Oligospermia temporal

# En la población pediátrica

\* En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), una indicación para la que no se ha obtenido autorización.

## **Descripción de determinadas reacciones adversas**

### **Trastornos hepatobiliares**

La mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato. Pueden producirse también disfunción hepática y gastroenteritis.

El riesgo de sobredosis también está aumentado cuando se administra inhibidores de la xantina oxidasa simultáneamente con mercaptopurina monohidrato (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 mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato es un análogo sulfhidrilo de la base purina hipoxantina y actúa como un antimetabolito citotóxico.

La mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato inhiben la síntesis de novo de las purinas y las interconversiones 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 mercaptopurina monohidrato y la 6-tioguanina.

Efectos farmacodinámicos:

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

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad de la mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato fue aproximadamente un 26 % menor después de la administración con alimentos o leche en comparación con la administración después del ayuno nocturno. La mercaptopurina monohidrato 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

Las concentraciones de mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato podrían predecir reacciones adversas al fármaco en el tratamiento con mercaptopurina monohidrato. Las personas con deficiencia de la enzima TPMT desarrollan una mayor concentración de nucleótidos de tioguanina citotóxicos (ver sección 4.4).

#### Eliminación

En un estudio con 22 pacientes adultos, el aclaramiento medio de la mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato fue de 719 (+/-610) ml/min/m<sup>2</sup> y 0,9 (+/-0,3) horas respectivamente.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

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 mercaptopurina monohidrato han demostrado que no existen diferencias en la farmacocinética de la mercaptopurina monohidrato en pacientes urémicos en comparación con pacientes con trasplante renal. Existen muy pocos datos sobre los metabolitos activos de mercaptopurina monohidrato en la insuficiencia renal (ver sección 4.2).

La mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato 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 mercaptopurina monohidrato 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 Posología y forma de administración).

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

#### Genotoxicidad

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

#### Carcinogenia

Dado su potencial genotóxico, la mercaptopurina monohidrato es potencialmente cancerígena.

#### Teratogenia

La mercaptopurina monohidrato causa embrioletalidad y efectos teratógenos 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

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

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

5 años

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

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

### **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 mercaptopurina monohidrato se manipulen siguiendo las recomendaciones y/o normas locales correspondientes para la manipulación y eliminación de fármacos citotóxicos.

Toda persona que manipule Mercaptopurina Aspen se debe lavar las manos antes y después de administrar una dosis. Para reducir el riesgo de exposición, padres y cuidadores deben utilizar guantes desechables cuando manipulen Mercaptopurina Aspen.

Se debe evitar el contacto de Mercaptopurina Aspen y con la piel o las mucosas. Si Mercaptopurina Aspen entra en contacto con la piel o las mucosas, se debe lavar inmediatamente y con abundante agua y jabón.

Las mujeres que estén embarazadas, que tengan previsto quedarse embarazadas o que estén en periodo de lactancia no deben manipular Mercaptopurina Aspen. (Ver sección 4.6).

Se recomienda a padres / cuidadores y pacientes mantener Mercaptopurina Aspen fuera del alcance y de la vista de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingesta accidental puede ser mortal para los niños.

Mercaptopurina es 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 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**

Diciembre 2024

*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/>*