

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MERCAPTOPURINA SILVER 50 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de mercaptopurina (como monohidrato)

Excipientes con efecto conocido:

Lactosa (como monohidrato)..... 46,13 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos circulares amarillentos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Agente citotóxico.

La mercaptopurina está indicada para el tratamiento de la leucemia aguda. Puede utilizarse para inducir su remisión y está indicado especialmente para la terapia de mantenimiento en leucemia linfoblástica aguda y leucemia mielógena aguda.

Mercaptopurina está indicado en adultos, niños y adolescentes.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con mercaptopurina Silver debe ser supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con leucemia aguda.

Posología

Para adultos y niños la dosis normal de inicio de tratamiento es de 2,5 mg/kg peso corporal al día, o 25-75 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.

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

La mercaptopurina ha sido utilizada en varios esquemas de terapia combinada para el tratamiento de la leucemia aguda y deberá consultarse la literatura específica para detalles adicionales.

La 6-mercaptopurina es metabolizada por la enzima enzima tiopurina metil transferasa (TPMT) polimórfica. Los pacientes con ausencia o reducción de la actividad congénita de TPMT presentan un mayor riesgo de toxicidad grave con dosis convencionales de mercaptopurina y generalmente requieren reducciones considerables de la dosis. 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 Silver.

No se ha establecido la dosis inicial óptima para los pacientes con deficiencia homocigótica (ver sección 4.4).

Los niños con sobrepeso pueden necesitar una dosis más alta dentro del rango de dosis y por ello se recomienda realizar una estrecha monitorización de la respuesta al tratamiento (ver sección 5.2)

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

No se han realizado estudios específicos en los pacientes de edad avanzada. No obstante, 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 Mercaptopurina.

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de la 6-mercaptopurina en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se pueden hacer recomendaciones específicas sobre la dosis. Dado que la insuficiencia renal puede hacer más lenta la eliminación de mercaptopurina y sus metabolitos y, por tanto, aumentar su efecto acumulativo, se debe considerar la conveniencia de reducir la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda una estrecha vigilancia de estos pacientes por si presentan reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de la 6-mercaptopurina en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se pueden hacer recomendaciones específicas sobre la dosis. Dado que la insuficiencia hepática puede hacer más lenta la eliminación de mercaptopurina, se debe considerar la conveniencia de reducir la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda una estrecha vigilancia de estos pacientes por si presentan reacciones adversas relacionadas con la dosis (ver sección 4.4).

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 presentan de una reducción sustancial de la dosis; especialmente aquellos que son homocigotos para la variante NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con 6-mercaptopurina (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.

En general:

Cuando se administra mercaptopurina junto con inhibidores de la enzima xantina oxidasa, como el alopurinol, es necesario reducir la dosis de mercaptopurina y sólo debe administrarse el 25% de la dosis habitual de mercaptopurina, ya que los inhibidores de la xantina oxidasa disminuyen el catabolismo de mercaptopurina (ver sección 4.5).

Cambio entre diferentes formulaciones de mercaptopurina

Mercaptopurina Silver 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 Silver (ver sección 5.2)

Forma de administración

Para administración por vía oral.

Mercaptopurina Silver debe ser administrada al menos 1 hora antes o 3 horas después de la toma de alimentos, incluyendo la leche (ver sección 5.2).

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

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

La mercaptopurina es un agente citotóxico activo de que debe utilizarse solamente bajo supervisión médica especializada en el uso de estos agentes.

Ver la sección 6.6 *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*, para la manipulación segura de Mercaptopurina comprimidos.

Citotoxicidad y controles hematológicos

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. 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 6-mercaptopurina suficientemente pronto.

Puede ser necesario disminuir la pauta posológica de mercaptopurina cuando se combina con otros medicamentos cuya toxicidad primaria o secundaria es la mielosupresión (ver sección 4.5)

Individuos con una deficiencia hereditaria del enzima tiopurina metiltransferasa (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 Silver. Este problema podría exacerbarse por la administración concomitante de fármacos que inhiban la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. Asimismo se han recibido informes de una posible asociación entre la disminución de la actividad de la TPMT y leucemias secundarias y mielodisplasias en pacientes tratados con mercaptopurina en combinación con otros citotóxicos (ver sección 4.8). En algunos laboratorios se realizan análisis para la deficiencia de tiopurinametiltransferasa (TPMT), aunque estos análisis no pueden identificar a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave; por lo tanto es necesario un estrecho seguimiento del recuento sanguíneo

Se ha notificado una posible relación entre la disminución de la actividad de TPMT y la presencia de leucemias y mielodisplasias secundarias en pacientes tratados con 6-mercaptopurina en combinación con otros citotóxicos (ver sección 4.8).

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.

Toxicidad hepática

Mercaptopurina Silver produce toxicidad hepática, por lo que durante todo el tratamiento se recomiendan controles semanales de la función hepática. En los sujetos con hepatopatía previa o que estén recibiendo algún otro tratamiento que pueda producir toxicidad hepática, puede que sea conveniente aumentar la frecuencia de los controles. El paciente debe recibir instrucciones para interrumpir la administración de Mercaptopurina Silver de inmediato si empieza presentar 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 aconseja tener precaución durante la administración de mercaptopurina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. Se recomienda reducir la dosis en estos pacientes y monitorizar la respuesta hematológica (ver secciones 4.2 y 5.2)

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

Se ha notificado pancreatitis con una frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$ («poco frecuente») en pacientes tratados por enfermedad inflamatoria intestinal.

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

Infecciones

Los pacientes tratados con 6-mercaptopurina en monoterapia o en combinación con otros agentes inmunosupresores, como los corticoides, 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 el 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 notificados casos de sepsis neutropénica en pacientes que han recibido 6-mercaptopurina para la LLA.

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 sustancial 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.

Potencial mutagénico y cancerígeno

Se ha observado un aumento de las aberraciones cromosómicas en los linfocitos periféricos de pacientes con leucemia, en pacientes con carcinoma de células renales tratados con una dosis noconocida de 6-mercaptopurina y en pacientes con nefropatía crónica tratados con 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 carcinogénesis 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).

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 de 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).

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

Una paciente con miastenia gravis tratada con mercaptopurina, desarrolló leucemia mieloide crónica doce años y medio después del tratamiento.

Resistencias

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

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. Si se produce o se sospecha que hay SAM, la evaluación y tratamiento deben comenzar lo antes posible y se debe suspender el tratamiento con mercaptopurina. Los médicos deben estar atentos a síntomas de infección como VEB y citomegalovirus (CMV), ya que estos son desencadenantes conocidos del SAM.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Los análogos de las purinas (azatioprina y mercaptopurina) pueden interferir en la ruta de la niacina, lo que podría provocar un déficit de ácido nicotínico (pelagra). Se han notificado casos de pelagra con el uso de análogos de las purinas, sobre todo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Debe considerarse el diagnóstico de pelagra en pacientes con una erupción pigmentada localizada (dermatitis), gastroenteritis o déficits neurológicos, incluido el deterioro cognitivo. Debe iniciarse tratamiento farmacológico adecuado con suplementos de niacina/nicotinamida.

Interacciones

Cuando se administren anticoagulantes orales conjuntamente con 6-mercaptopurina, 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 galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) 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

Con alimentos

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 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).

Se han comunicado casos de inhibición del efecto anticoagulante de warfarina y acenocumarol en administración conjunta con mercaptopurina; por lo tanto, pueden ser necesario un ajuste de dosis de los anticoagulantes. Se recomienda monitorizar estrechamente las pruebas de coagulación cuando se administren anticoagulantes con mercaptopurina

Los medicamentos citotóxicos puede 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 se recomienda una estrecha vigilancia de las concentraciones séricas de antiepilépticos y los ajustes oportunos de la dosis.

Efectos de otros medicamentos en la mercaptopurina

Ribavirina

La ribavirina inhibe la 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 mercaptopurina y ribavirina; por lo tanto, no se aconseja la administración concomitante de ribavirina y mercaptopurina (ver sección 4.4).

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

La administración concomitante de inhibidores de la enzima xantina oxidasa, como alopurinol, oxipurinol y tiopurinol, con mercaptopurina reduce la conversión del ácido 6-tioinosinico (con actividad biológica) al ácido 6-tioúrico (sin actividad biológica); por lo tanto, es necesario administrar únicamente el 25% de la dosis habitual de mercaptopurina cuando se administren de forma concomitante.

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)

Infliximab

Se han notificado reacciones entre la azatioprina, un profármaco de la 6-mercaptopurina, y el infliximab. Los pacientes que recibían azatioprina experimentaron aumentos transitorios de los niveles de 6-TGN (6 nucleótido de tioguanina, un metabolito activo de la azatioprina) y disminuciones del recuento medio de leucocitos en las semanas iniciales tras la infusión de infliximab, que recobraron los niveles previos al cabo de tres meses.

Metotrexato

El metotrexato (20 mg/m² por vía oral) aumentó la exposición a la mercaptopurina (área bajo la curva, AUC) en aproximadamente un 31% y el metotrexato (2 o 5 g/m² por vía intravenosa) aumentó el AUC de la mercaptopurina en un 69% y un 93%, respectivamente. Cuando se administra simultáneamente con dosis altas de metotrexato, puede ser necesario ajustar la dosis de mercaptopurina para mantener un recuento adecuado de leucocitos en sangre

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 embriofetales (ver sección 5.3)

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

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

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.

Ocasionalmente se ha notificado colestasis del embarazo asociada al tratamiento con azatioprina (un profármaco de la 6-mercaptopurina). Si se confirma la colestasis del embarazo, debe realizarse una evaluación meticulosa del beneficio para la madre y del impacto sobre el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

Se desconoce el efecto del tratamiento de 6-mercaptopurina en la fertilidad humana, pero se han dado casos de éxito de paternidad/maternidad tras recibir tratamiento durante la infancia o la adolescencia. Se ha descrito oligospermia profunda transitoria tras la exposición a 6-mercaptopurina en combinación con corticosteroides.

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

No existe documentación clínica moderna sobre la mercaptopurina que pueda servir como apoyo para determinar con exactitud la frecuencia de reacciones adversas.

La principal reacción adversa al tratamiento con 6-mercaptopurina es la mielodepresión, que termina causando leucopenia y trombocitopenia

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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Muy raras: Leucemia y mielodisplasia secundarias (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Desconocida: Linfoma hepatoesplénico de células T* (ver 4.4) (en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) cuando se usa en combinación con agentes anti-TNF (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: mielodepresión: leucopenia y trombocitopenia.

Frecuentes: anemia.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han comunicado casos de reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:

Poco frecuentes: artralgia, exantema, y fiebre medicamentosa

Raras: edema facial

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: anorexia.

Desconocida: hipoglucemia (en la población pediátrica), Pelagra (ver sección 4.4).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, estomatitis, pancreatitis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (indicación no autorizada).

Poco frecuentes: pancreatitis, úlceras bucales.

Muy raras: úlceras intestinales.

Desconocida: Estomatitis, Queilitis

Trastornos hepato biliares

Frecuentes: estasis biliar, hepatotoxicidad.

Poco frecuentes: necrosis hepática.

La mercaptopurina exhibe toxicidad hepática en animales y seres humanos. Los hallazgos histológicos en seres humanos han demostrado necrosis hepática y estasis biliar.

La incidencia de hepatotoxicidad varía considerablemente y puede ocurrir con cualquier dosis pero es más frecuente cuando se supera la dosis recomendada de 2,5 mg/kg peso corporal al día ó 75 mg/m² superficie corporal al día.

La monitorización de las pruebas de función hepática puede permitir la detección precoz de la hepatotoxicidad. Esta suele ser reversible si se interrumpe la terapia con 6-mercaptopurina lo suficientemente pronto y no ha ocurrido daño hepático fatal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: alopecia.

Desconocida: Reacción de fotosensibilidad y eritema nodoso

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: oligospermia transitoria

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Infecciones bacterianas y víricas, infecciones asociadas a neutropenia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Desconocida: Inflamación de las mucosas

Exploraciones complementarias

Desconocida: Disminución de los factores de coagulación

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

Los efectos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea y anorexia, pueden ser los primeros síntomas de una sobredosis. El principal efecto tóxico afecta a la médula ósea, produciendo mielodepresión. La toxicidad hematológica es probablemente más profunda con la sobredosificación crónica que con una ingestión aislada de Mercaptopurina. Se puede producir también disfunción hepática y gastroenteritis. El riesgo de sobredosis aumenta cuando se administran inhibidores de la xantina oxidasa junto con 6-mercaptopurina (ver sección 4.5).

Tratamiento

No existe antídoto conocido, por lo que se precisa una estrecha vigilancia hematológica y la institución de medidas de apoyo general y transfusiones de sangre según sea necesario. Medidas activas como el uso de carbón activado o un lavado gástrico pueden no ser eficaces en una sobredosis de 6-mercaptopurina, a menos que el procedimiento puede realizarse en los 60 minutos siguientes a la ingestión.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

En un estudio de biodisponibilidad comparativa realizado en voluntarios adultos sanos (n=24), se demostró que Mercaptopurina Silver 50 mg comprimidos presenta una velocidad de absorción más lenta que el producto de referencia Purinethol, con un pico de concentración máxima más bajo (cociente de C_{max} entre test y referencia: 75.55%, IC del 90%: 69.92% - 92.70%), lo que provocará menor fluctuación en las concentraciones plasmáticas en estado estacionario. En este mismo estudio se comprobó que

Mercaptopurina Silver 50 mg comprimidos presenta una biodisponibilidad ligeramente menor que el producto de referencia (cociente de AUC entre test y referencia: 86.77%, IC del 90%: 79.87% - 94.27%).

La biodisponibilidad relativa media de mercaptopurina fue de aproximadamente el 26% menor tras la administración con alimentos o leche, en comparación con la administración en estado de ayuno. La mercaptopurina no es estable con la leche debido a la presencia de xantina oxidasa (30% degradación en 30 minutos) (ver en esta sección el apartado *Metabolismo*).

La mercaptopurina debe administrarse al menos 1 hora antes o 3 horas después de tomar alimentos, incluyendo la leche (ver sección 4.2)

Distribución

El volumen de distribución aparente medio de mercaptopurina es 0,9 ($\pm 0,8$) 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 mercaptopurina en el fluido cerebroespinal son bajas o insignificantes tras la administración intravenosa u oral (concentración en el fluido cerebroespinal: ratio en plasma de 0,05 a 0,27). La concentración de mercaptopurina en el fluido cerebroespinal es mayor tras la administración intratecal.

Metabolismo o Biotransformación

La mercaptopurina es ampliamente metabolizada por muchas vías a metabolitos activos e inactivos, sin predominio de ninguna enzima. Debido a su complejo metabolismo, la inhibición de una enzima no explica todos los casos de falta de eficacia y/o mielosupresión pronunciada. Las enzimas predominantes responsables del metabolismo de mercaptopurina o sus metabolitos intermedios son: la enzima polimórfica tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) (ver sección 4.4), la enzima xantina oxidasa (ver sección 4.5), la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) (ver sección 4.5), y la enzima hipoxantina guanina fosforibosiltransferasa (HPRT). Además, las enzimas involucradas en la formación de metabolitos activos e inactivos son: enzima guanosina monofosfato sintetasa (GMPS, que forma TGNs) y la enzima inosina trifosfato pirofosfatasa (ITPasa). Existen también múltiples metabolitos inactivos que se forman a través de otras rutas.

Existen evidencias de que el polimorfismo en los genes que codifican los diferentes sistemas enzimáticos involucrados en el metabolismo de mercaptopurina pueden predecir reacciones adversas del tratamiento con mercaptopurina.

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 y la vida media tras la administración intravenosa de mercaptopurina fue de 864 mL/min/m² y 0,9 horas respectivamente. El aclaramiento renal medio comunicado en 16 de estos pacientes fue de 191 mL/min/m². Solamente alrededor del 20% de la dosis fue excretada en la orina como fármaco inalterado tras la administración intravenosa.

Poblaciones especiales

Adultos mayores de 65 años

No se han llevado a cabo estudios específicos en adultos mayores de 65 años. (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.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos con mercaptopurina en pacientes con insuficiencia hepática. Se ha realizado un estudio con un profármaco de mercaptopurina en 3 grupos de pacientes con trasplante renal: pacientes sin enfermedad hepática, pacientes con insuficiencia hepática (sin cirrosis) y pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis. El estudio demostró que la exposición a la mercaptopurina fue 1,6 veces mayor en pacientes con insuficiencia hepática (sin cirrosis) y 6 veces mayor en pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis, comparado con los pacientes que no tenían enfermedad hepática. Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis de mercaptopurina en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

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.

Carcinogenicidad

Dado su potencial genotóxico, la 6-mercaptopurina es potencialmente cancerígena.

Teratogenia

La 6-mercaptopurina causa embrioletalidad y graves efectos teratógenos en ratón, rata, hámster y conejos en dosis que no son tóxicas para la madre. En todas las especies, el grado de embriotoxicidad y el tipo de malformaciones dependen de la dosis y la fase de 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

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Presentación de 24 comprimidos: 2 Blisters de Alu-PVC o ALU/PVC-PVDC de 12 comprimidos cada uno, envasados en un estuche de cartón.

Presentación de 25 comprimidos: 1 Blister de Alu-PVC o ALU/PVC-PVDC de 25 comprimidos, envasado en un estuche de cartón

Tamaño del envase: 24 o 25 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación segura

Se recomienda manipular los comprimidos de mercaptopurina siguiendo las recomendaciones locales vigentes y/o las recomendaciones para manipulación y eliminación de medicamentos 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

80.570

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

Enero 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 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.es/>