

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	MERCAPTOPURINA 50 mg
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	50 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	SAMARTH LIFE SCIENCES PVT, LTD., Nalagarh, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-13-024-L01
Fecha de Inscripción:	25 de febrero de 2013.
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Mercaptopurina	51,0 mg
*Se añade un 2 % de exceso	
Lactosa monohidrato	140,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

La Mercaptopurina está indicada para la terapia de mantenimiento de la leucemia linfática aguda (linfocítica, linfoblástica), como parte de un régimen de combinación.

La respuesta a este agente depende de la subclasificación particular de la leucemia linfática aguda y la edad del paciente (pediátrico o adulto).

La Mercaptopurina no es efectiva para la profilaxis o el tratamiento de la leucemia del sistema nervioso central.

La Mercaptopurina no es efectiva en la leucemia mielógena aguda, la leucemia linfática crónica, los linfomas (incluyendo la enfermedad de Hodgkin) ni los tumores sólidos.

Contraindicaciones:

La Mercaptopurina no debe usarse en pacientes cuya enfermedad haya demostrado previamente ser resistente a esta droga.

En animales y en humanos, usualmente ocurre una completa resistencia cruzada entre la Mercaptopurina y la tioguanina.

No debe usarse mercaptopurina en pacientes que tengan hipersensibilidad a la mercaptopurina o a cualquiera de los componentes de la formulación.

Contiene lactosa, no administrar a pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

El uso seguro y efectivo de la Mercaptopurina demanda un estrecho monitoreo del conteo sanguíneo completo (CBC) y del status clínico del paciente. Luego de la selección de una programación inicial de la dosificación, la terapia requerirá frecuentemente de modificación, dependiendo de la respuesta del paciente y las manifestaciones de toxicidad. Es probablemente aconsejable iniciar con una dosificación más baja en pacientes con deterioro de la función renal, debido a la eliminación más lenta de la droga y sus metabolitos y a un mayor efecto acumulativo.

Pruebas de Laboratorio:

Se recomienda que la evaluación de la hemoglobina o del hematocrito, el conteo total de glóbulos blancos y el conteo del diferencial, así como el conteo cuantitativo de las plaquetas, se obtenga semanalmente mientras el paciente esté recibiendo terapia con Mercaptopurina. También puede ser útil el examen de la médula ósea, para la evaluación del status de la médula.

La decisión de incrementar, reducir, continuar o discontinuar una dosificación dada de Mercaptopurina debe basarse en el grado de severidad y la rapidez con la cual estén ocurriendo los cambios. En muchas ocasiones, particularmente durante la fase de inducción de la leucemia aguda, se necesitará realizar CBCs con más frecuencia que una vez por semana, a fin de evaluar el efecto de la terapia. Si un paciente presenta evidencia clínica o de laboratorio de toxicidad severa en la médula ósea, particularmente mielosupresión, debe considerarse realizar pruebas de la TPMT.

Pruebas de la TPMT

Se tienen disponibles pruebas genotípicas y fenotípicas del status de la TPMT. Las pruebas genotípicas pueden determinar el patrón de alelos de un paciente.

En el presente, 3 alelos: TPMT*2, TPMT*3A y TPMT*3C, constituyen cerca del 95% de los individuos que tienen niveles reducidos de actividad de la TPMT.

Los individuos homocigóticos para estos alelos son TPMT - deficientes, y los que son heterocigóticos para estos alelos tienen actividad variable de la TPMT (baja o intermedia).

La prueba fenotípica determina el nivel de nucleósidos de tiopurina o actividad de la TPMT en los eritrocitos, y puede ser informativa también.

Debe ejercerse precaución con la determinación de fenotipos, ya que la coadministración de algunas drogas puede influenciar la medición de la actividad de la TPMT en la sangre, y las transfusiones de sangre recientes pueden representar erróneamente la actividad real de la TPMT de un paciente.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Toxicidad para la Médula Ósea: La toxicidad más consistente, relacionada con la dosis, es la supresión de la médula ósea. Esto puede manifestarse en la forma de anemia, leucopenia, trombocitopenia, o cualquier combinación de éstas. Cualquiera de estos hallazgos puede reflejar también una progresión de la enfermedad subyacente. En muchos pacientes con depresión severa de los elementos que conforman la sangre, causada por Mercaptopurina, la médula ósea parece sufrir de hipoplasia al aspirarla o realizar una biopsia, mientras que en otros casos, aparenta ser normocelular. Los cambios cualitativos en los elementos eritroides hacia la serie megaloblástica, vistos característicamente con los antagonistas del ácido fólico y algunos otros antimetabolitos, no se observan con esta droga.

Se han observado infecciones que implican riesgo para la vida, así como hemorragias, como consecuencia del surgimiento de granulocitopenia y trombocitopenia inducidas por Mercaptopurina. En razón de que la Mercaptopurina puede tener un efecto tardío, es importante retirar el medicamento temporalmente al primer signo de una inesperada caída

fuerte de cualquiera de los elementos de la sangre, si ello no es atribuible a otra droga o al proceso de una enfermedad.

Los individuos que son homocigóticos debido a un defecto heredado en el gene TPMT (tiopurina-S-metiltransferasa) son inusualmente sensibles a los efectos mielosupresores de la Mercaptopurina y son propensos a desarrollar una rápida supresión de la médula ósea luego del inicio del tratamiento.

Existen pruebas de laboratorio disponibles, tanto genotípicas como fenotípicas, para determinar el status de la TPMT.

Generalmente se requieren reducciones sustanciales de las dosis para los pacientes con deficiencia de homocigotos -TPMT (dos alelos no funcionales) a fin de evitar el desarrollo de una supresión de la médula ósea que amenace la vida

Si bien los pacientes heterocigóticos con actividad intermedia de la TPMT pueden sufrir un incremento en la toxicidad de la Mercaptopurina, esto es variable, y la mayoría de los pacientes toleran las dosis normales de Mercaptopurina.

Si un paciente presenta evidencia clínica o de laboratorio de toxicidad severa, particularmente mielosupresión, debe considerarse llevar a cabo pruebas de la TPMT.

En los pacientes que exhiben mielosupresión excesiva debido a la 6-Mercaptopurina, puede ser posible ajustar la dosis de Mercaptopurina y administrar la dosificación usual de otra terapia mielosupresora según se requiera para el tratamiento.

La toxicidad en la médula ósea puede ser más profunda en pacientes tratados con Alopurinol concomitantemente. Este problema puede ser exacerbado por la coadministración con drogas que inhiben la TPMT, tales como Olsalazina, Mesalazina o Sulfasalazina.

Hepatotoxicidad: La Mercaptopurina es hepatotóxica en animales y humanos. Se ha reportado un pequeño número de fallecimientos que podrían haberse atribuido a necrosis hepática causada por la administración de Mercaptopurina. El daño al hígado puede ocurrir con cualquier dosificación, pero parece ocurrir con más frecuencia cuando se exceden las dosis de 2.5 mg/kg/día.

El patrón histológico de la hepatotoxicidad de la Mercaptopurina incluye aspectos tanto de colestasis intra-hepática como de necrosis de las células parenquimales, cualquiera de los cuales puede predominar. No está claro cuánto daño hepático se debe a la toxicidad directa de la droga, y cuánto puede deberse a una reacción de hipersensibilidad.

En algunos pacientes, la ictericia ha desaparecido luego del retiro de la Mercaptopurina, y ha reaparecido al introducirla. Informes que han sido publicados han citado ampliamente variadas incidencias de hepatotoxicidad patente. En una amplia serie de pacientes con diversas enfermedades neoplásicas, se administró Mercaptopurina oralmente en dosis desde 2.5 mg/kg hasta 5.0 mg/kg sin evidencia de hepatotoxicidad. Los autores hicieron notar que no pudo adjudicarse a la droga ninguna evidencia clínica definida de daño hepático, aunque sí ocurrió algún caso ocasional de hepatitis sérica en pacientes que recibieron 6-MP, que previamente habían recibido transfusiones. En reportes sobre grupos más pequeños de pacientes con leucemia, adultos y pediátricos, la incidencia de hepatotoxicidad abarcó de 0% a 6%. En un reporte aislado por Einhorn y Davidsohn, se observó ictericia más frecuentemente (40%), especialmente cuando las dosis excedieron 2.5 mg/kg. Usualmente, la ictericia clínicamente detectable aparece temprano en el curso del tratamiento (1 a 2 meses). Sin embargo, se ha reportado ictericia tan temprano como 1 semana, y tan tarde como 6 años luego del inicio del tratamiento con Mercaptopurina. La hepatotoxicidad ha sido asociada en algunos casos con anorexia, diarrea, ictericia y ascitis. Ha ocurrido encefalopatía hepática.

El monitoreo de los niveles de transaminasa sérica, fosfatasa alcalina, y bilirrubina, puede permitir la detección temprana de la hepatotoxicidad. Es aconsejable monitorear estas

pruebas sobre la función hepática a intervalos semanales cuando se inicie la terapia, y luego a intervalos mensuales.

Puede ser aconsejable realizar las pruebas de la función hepática más frecuentemente en pacientes que estén recibiendo Mercaptopurina con otras drogas hepatotóxicas o que sufran una enfermedad hepática pre-existente, conocida. El inicio de ictericia clínica, hepatomegalia, o anorexia con sensibilidad en el hipocondrio derecho, son indicaciones inmediatas para la suspensión de la Mercaptopurina hasta que pueda identificarse la etiología exacta. Asimismo, cualquier evidencia de deterioro en los estudios sobre la función hepática, hepatitis tóxica, o estasis biliar, debe acelerar la discontinuación de la droga y la búsqueda de una etiología de la hepatotoxicidad.

La administración concomitante de Mercaptopurina con otros agentes hepatotóxicos requiere especialmente un cuidadoso monitoreo clínico y bioquímico de la función hepática. La terapia de combinación involucrando Mercaptopurina con otras drogas no consideradas hepatotóxicas debe, no obstante, realizarse con precaución. Se reportó que la combinación de Mercaptopurina con Doxorubicina fue hepatotóxica en 19 de 20 pacientes que recibían terapia de inducción a la remisión de la leucemia, resistente a una terapia previa.

Inmunosupresión: Los receptores de Mercaptopurina pueden manifestar una hipersensibilidad celular reducida, así como una reducción del rechazo a los injertos alógenos o aloinjertos. La inducción de la inmunidad ante los agentes infecciosos o ante las vacunas será subnormal en este paciente; el grado de inmunosupresión dependerá de la dosis de antígeno y la relación temporal con la droga. Este efecto inmunosupresor debe ser cuidadosamente considerado con respecto a las infecciones intercurrentes y al riesgo de una neoplasia subsecuente.

La Mercaptopurina es una droga potente. No debe usarse a menos que se haya establecido adecuadamente un diagnóstico de leucemia linfática aguda, y el médico responsable tenga experiencia en cuanto a los riesgos de la Mercaptopurina y sea bien versado en cuanto a evaluar la respuesta a la quimioterapia.

Efectos indeseables:

Los efectos tóxicos principales y potencialmente serios de la Mercaptopurina son la toxicidad para la médula ósea y la hepatotoxicidad.

Hematológicos: La reacción adversa más seria de la Mercaptopurina es la mielosupresión. La inducción de una completa remisión de la leucemia linfática aguda está frecuentemente asociada con la hipoplasia de la médula.

Los pacientes que no tienen actividad enzimática TPMT {homocigoto - deficientes) son particularmente susceptibles a sufrir toxicidad hematológica y algunos pacientes con actividad enzimática TPMT baja o intermedia, son más susceptibles a sufrir toxicidad hematológica que los pacientes con actividad normal de la TPMT, aunque estos últimos también pueden experimentar toxicidad severa.

El mantenimiento de la remisión involucra por lo general regímenes de múltiples drogas cuyos agentes componentes causan mielosupresión. Frecuentemente se observan anemia, leucopenia y trombocitopenia. Las dosificaciones, así como la programación de las mismas, se ajustan para prevenir la ocurrencia de citopenias que amenacen te vida.

Renales: Pueden ocurrir hiperuricemia y/o hiperuricosuria en pacientes que reciben Mercaptopurina como consecuencia de la rápida lisis celular que acompaña al efecto antineoplásico. Los efectos renales adversos pueden minimizarse mediante un incremento en la hidratación, alcalinización de la orina, y la administración profiláctica de un inhibidor de la xantina oxidasa tal como el Alopurinol. La dosificación de Mercaptopurina debería reducirse a un tercio o un cuarto de la dosis usual si se administra Alopurinol concurrentemente.

Gastrointestinales: Se ha reportado la ocurrencia de úlceras intestinales. La náusea, los vómitos y la anorexia son poco comunes durante la administración inicial, pero pueden incrementarse con la administración continuada. Ocasionalmente se han observado diarrea leve y síntomas similares a los del espuere, pero por el momento es difícil atribuir los mismos a la medicación.

Las lesiones orales se observan raramente, y cuando ocurren, se parecen más a las aftas que a las ulceraciones antifólicas.

Misceláneos: La administración de Mercaptopurina ha sido asociada con erupciones en la piel e hiperpigmentación. Se ha reportado la ocurrencia de alopecia.

Raramente, se ha reportado la presencia de fiebre causada por la droga, con el uso de Mercaptopurina. Antes de atribuir una fiebre a la Mercaptopurina, deben realizarse todos los pasos necesarios para excluir causas más comunes de la pirexia, tales como una sepsis, en pacientes con leucemia aguda.

Se ha reportado la ocurrencia de oligospermia.

Posología y modo de administración:

Terapia de Mantenimiento:

Una vez que se haya obtenido una remisión hematológica completa, la terapia de mantenimiento se considera esencial.

Las dosis de mantenimiento variarán de paciente a paciente.

La dosis diaria usual de mantenimiento de Mercaptopurina es de 1.5 a 2.5 mg/kg/día como dosis única.

Debe enfatizarse que en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda en remisión, se han obtenido resultados superiores cuando la Mercaptopurina se ha combinado con otros agentes (más frecuentemente, Metotrexato) para el mantenimiento de la remisión.

Muy raramente se debe confiar en la Mercaptopurina como agente único para el mantenimiento de remisiones inducidas en la leucemia aguda.

Deben tomarse en consideración los procedimientos para el manejo adecuado y la disposición de drogas anticancerosas. No se tiene un acuerdo general en cuanto a que todos los procedimientos recomendados en los lineamientos sean necesarios o apropiados.

Dosificación con Alopurinol concomitante:

Cuando se administran concomitantemente Alopurinol y Mercaptopurina, la dosis de Mercaptopurina debe reducirse a un tercio o un cuarto de la dosis usual, para evitar toxicidad severa.

Dosificación en Pacientes TPMT - deficientes:

Los pacientes con poca o ninguna actividad heredada de la tiopurina S-metiltransferasa se encuentran en riesgo incrementado de sufrir toxicidad severa de la Mercaptopurina a partir de dosis convencionales de Mercaptopurina, y generalmente requiere una reducción sustancial de la dosis.

La dosis inicial óptima para pacientes con deficiencia de homocigotos no ha sido establecida. La mayoría de los pacientes con deficiencia de heterocigotos TPMT toleraron las dosis recomendadas de Mercaptopurina, pero algunos requirieron reducciones de las dosis.

Se tienen disponibles pruebas genotípicas y fenotípicas del status de la TPMT.

Dosificación en el Deterioro Renal y Hepático:

Es aconsejable empezar con dosificaciones más bajas en los pacientes con deterioro de la función renal, debido a la eliminación más lenta de la droga y sus metabolitos, y a un mayor efecto acumulativo.

Debe considerarse la reducción de la dosificación en los pacientes con función hepática deteriorada.

Vía de administración:

Oral.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Cuando se administran Alopurinol y Mercaptopurina conjuntamente, la dosis de Mercaptopurina debe reducirse a un tercio o un cuarto de la dosis usual, para evitar toxicidad severa.

Usualmente, hay una completa resistencia cruzada entre la Mercaptopurina y la tioguanina.

La dosificación de la Mercaptopurina puede requerir una reducción cuando este agente se combina con otras drogas cuya toxicidad primaria o secundaria es la mielosupresión.

Se ha notado una ampliación de la supresión de la médula en algunos pacientes que recibían también Trimetoprima-sulfametoxazol.

Se ha reportado la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina, cuando se administra con la Mercaptopurina.

En vista de que existe evidencia *in vitro* de que los derivados de los aminosalicilatos (e.j., Olsalazina, Mesalazina o Sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT, los mismos deben administrarse con precaución a pacientes que reciben una terapia concurrente con Mercaptopurina.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Categoría D: Mercaptopurina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Las mujeres que reciben Mercaptopurina en el primer trimestre del embarazo presentan un incremento en la incidencia de abortos, el riesgo de malformación en los fetos que sobreviven a la exposición durante el primer trimestre del embarazo no se conoce con exactitud.

En una serie de 26 mujeres que recibieron Mercaptopurina luego del primer trimestre de embarazo, 3 madres fallecieron antes del alumbramiento, una alumbró un bebé natimuerto, y 1 abortó. No hubo casos de fetos macroscópicamente anormales.

En razón de que tal experiencia no puede excluir la posibilidad de daño fetal, Mercaptopurina debería usarse en el embarazo solamente si el beneficio claramente justifica el posible riesgo para el feto, y debe ejercerse precaución particular en cuanto al uso de Mercaptopurina en el primer trimestre del embarazo.

No se cuenta con estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Si esta droga se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma la droga, debe informarse a la paciente del peligro potencial para el feto.

Debe aconsejarse a las mujeres con potencial de quedar embarazadas, que eviten un embarazo.

Madres Lactantes:

No se sabe si esta droga se excreta en la leche humana. En razón de que muchas drogas se excretan en la leche humana, y en vista del potencial de que surjan reacciones adversas

serias debidas a la Mercaptopurina en infantes lactantes, debe tomarse una decisión en cuanto a discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad:

La Mercaptopurina causa aberraciones cromosómicas en animales y humanos e induce mutaciones dominantes - letales en los ratones machos. En ratones, las camadas hembras sobrevivientes de madres que recibieron dosis crónicas bajas de Mercaptopurina durante la preñez resultaron ser estériles, o en el caso de quedar preñadas, tuvieron camadas más pequeñas y más fetos muertos, en comparación con los animales de control.

Existe potencial carcinógeno en humanos, pero se desconoce el alcance del riesgo.

El efecto de Mercaptopurina sobre la fertilidad humana se desconoce, tanto para las mujeres como para los hombres.

Uso Pediátrico: Ver Posología y Administración.

Uso Geriátrico: Los estudios clínicos de Mercaptopurina no incluyeron números suficientes de sujetos en edades de 65 años y mayores, para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

Otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes.

En general la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser precavida, usualmente empezando en el extremo más bajo del rango de la dosificación, reflejando así la mayor frecuencia de reducción de las funciones hepática, renal o cardiaca y de la presencia de una enfermedad concomitante u otra terapia con drogas.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Los signos y síntomas de una sobredosificación pueden ser inmediatos (anorexia, náuseas, vómitos, y diarrea), o demorados (mielosupresión, disfunción hepática, y gastroenteritis).

No puede esperarse que la diálisis elimine la Mercaptopurina. Se piensa que la hemodiálisis es de uso marginal, debido a la rápida incorporación intracelular de la Mercaptopurina a la forma de metabolitos activos con larga persistencia. Se determinó que la LD50 oral de Mercaptopurina es 480 mg/kg en el ratón y 425 mg/kg en la rata.

No existe ningún antagonista farmacológico conocido de la Mercaptopurina.

La droga debe discontinuarse inmediatamente si ocurre toxicidad no intencional durante el tratamiento.

Si se atiende un paciente inmediatamente después de una sobredosificación accidental de la droga, puede ser útil inducir la émesis.

Propiedades Farmacodinámicas:

Código L01BB02

Grupo farmacoterapéutico: L-Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01- Agentes antineoplásicos, L01B- Antimetabolitos, L01BB- Análogos de las purinas.

Mecanismo de Acción

La mercaptopurina (6-MP) compite con la hipoxantina y la guanina por la enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRTasa) y ella misma es convertida a ácido tiosínico (TIMP). Este nucleósido intracelular inhibe varias reacciones que involucran el ácido inosínico (IMP), incluyendo la conversión del IMP a ácido xantílico (XMP) y la

conversión del IMP a ácido adenílico (AMP) vía el adenilosuccinato (SAMP). Además, se forma el 6-metiliosinato (MTIMP) por la mutilación del TIMP. Se ha reportado que tanto el TIMP como el MTIMP inhiben la glutamina-5-fosforibosilpirofosfato aminotransferasa, la primera enzima que es única para encaminar de nuevo la síntesis de la purina ribonucléotido. Los experimentos realizados indican que la Mercaptopurina marcada con radio puede recuperarse desde el ADN en la forma de desoxitioguanosina. Cierta cantidad de Mercaptopurina es convertida a derivados nucleósidos de la S-tioguanina (6-TG) por las acciones secuenciales de la deshidrogenasa inosinato (IMP) y la xantilato aminasa (XMP) convirtiendo así el TIMP en ácido tioguanílico (TGMP).

Los tumores animales que son resistentes a la Mercaptopurina a menudo han perdido la habilidad de convertir la Mercaptopurina en TMP. Sin embargo, está claro que la resistencia a la Mercaptopurina puede ser adquirida también por otros medios, particularmente en las leucemias humanas.

No se sabe exactamente cuál entre uno o más de los efectos bioquímicos de la Mercaptopurina y sus metabolitos son directamente o predominantemente responsables de la muerte celular.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Los estudios clínicos han mostrado que la absorción de una dosis oral de Mercaptopurina en humanos es incompleta y variable, promediando aproximadamente el 50% de la dosis administrada. Los factores que influyen a la absorción se desconocen.

La administración intravenosa de una preparación hecha para investigación de Mercaptopurina reveló un tiempo de semi-desaparición del plasma de 21 minutos en pacientes pediátricos y 47 minutos en adultos. El volumen de distribución usualmente excedió el del agua corporal total.

Luego de la administración oral de 35S-6-Mercaptopurina en un sujeto, se encontró un total de 46% de la dosis en la orina (como metabolitos de la droga madre) en las primeras 24 horas. La entrada de Mercaptopurina en el fluido cerebroespinal es insignificante.

La unión a las proteínas plasmáticas promedia un 19% sobre el rango de concentración de 10 a 50 mcg/mL (una concentración solamente lograda por la administración intravenosa de Mercaptopurina a dosis que exceden de 5 a 10 mg/kg).

Se requiere una reducción de la dosificación de Mercaptopurina si los pacientes están recibiendo Mercaptopurina y Alopurinol.

Metabolismo y Polimorfismo Genético.

La variabilidad en el metabolismo de la Mercaptopurina es una de las principales causas de las diferencias entre individuos en cuanto a la exposición sistémica a la droga y sus metabolitos activos. La activación de la Mercaptopurina ocurre vía la hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa (HGPRT) y varias enzimas, para formar nucleósidos 6-tioguanina (6-TGNs). La citotoxicidad de la Mercaptopurina se debe, en parte, a la incorporación de la 6-TGN al ADN. La Mercaptopurina es desactivada por la vía de dos rutas mayores. Una es la tiol mediación, la cual es catalizada por la enzima polimérica tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), para formar el metabolito inactivo metil-6-MP. La actividad de la TPMP es altamente variable en los pacientes, debido a un polimorfismo del gene de la TPMT. Entre los Caucásicos y los Afroamericanos, aproximadamente el 0.3% (1:300) tienen alelos no funcionales (homocigoto deficientes) en el gene de la TPMT y poseen muy poca - o no detectable - actividad enzimática. Aproximadamente el 10% de los pacientes tienen un alelo (heterocigoto) de la TPMT no funcional, lo que conduce a una actividad baja o intermedia de la TPMT y 90% de los individuos tienen una actividad normal de la TPMT con dos alelos funcionales. Los pacientes homocigoto - deficientes (dos alelos no funcionales), si reciben

las dosis usuales de Mercaptopurina, acumulan concentraciones celulares excesivas de nucleósidos de tioguanina activos, lo que los predispone a la toxicidad de la Mercaptopurina.

Los pacientes heterocigóticos con actividad baja o intermedia de la TPMT acumulan mayores concentraciones de nucleósidos activos de tioguanina que las personas con actividad normal de la TPMT, y es más probable que experimenten toxicidad por parte de la Mercaptopurina. Los genotipos o fenotipos TPMT (actividad de la TPMT en los glóbulos rojos) pueden identificar los pacientes que son homocigoto - deficientes o que tienen una actividad baja o intermedia de la TPMT. Otra vía de desactivación es la oxidación, la cual es catalizada por la Xantina oxidasa (XO) y forma ácido 6-tioúrico. La Xantina oxidasa es inhibida por la Mercaptopurina y el Alopurinol. El uso concomitante de Alopurinol con Mercaptopurina reduce el catabolismo de la Mercaptopurina y sus metabolitos activos, conduciendo a que surja toxicidad de la Mercaptopurina. Por lo tanto, se requiere una reducción de la dosificación de Mercaptopurina si los pacientes están recibiendo las dos drogas, Mercaptopurina y Alopurinol.

Luego de la administración oral de S-6-Mercaptopurina, la orina contiene Mercaptopurina intacta, ácido tioúrico (formado por oxidación directa por la xantina oxidasa, probablemente vía la 6-mercapto-8 hidroxipurina), y un número de tiopurinas 6-metiladas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Se deberá evitar fraccionar o partir las tabletas para evitar la contaminación de las manos y la inhalación del fármaco.

Deben tomarse en consideración los procedimientos para el manejo adecuado y la disposición de fármacos anticancerosos. No existe un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en los lineamientos sean necesarios o apropiados.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de julio de 2024.