



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	MERCAPTOPURINA
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	50,0 mg
Presentación:	Estuche con 3 blísteres de Al/Al con 10 tabletas cada uno. Estuche con 10 blísteres de Al/Al con 10 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL PVT. LTD., Maharashtra, India.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	GLOBELA PHARMA PVT. LTD., Gujarat, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-24-040-L01
Fecha de Inscripción:	15 de agosto de 2024
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Mercaptopurina	50,0 mg
Lactosa monohidratata	59,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Se indica para el tratamiento de leucemia aguda en adultos, adolescentes y niños.

Puede ser utilizada en:

Leucemia linfoblástica aguda (ALL);

Leucemia promielocítica aguda (APL).

Leucemia mielógena aguda M3 (AML M3).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la mercaptopurina o a cualquier otro componente de la formulación.

En vista de la seriedad de las indicaciones no hay otras contraindicaciones absolutas.

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

Precauciones:

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Mercaptopurina es un agente citotóxico activo para usar solamente bajo la dirección de médicos especializados en la administración de este tipo de agentes.

La inmunización, usando vacunas de organismos vivos tiene el potencial de causar infección en individuos inmunocomprometidos. Por lo tanto, no se recomienda en pacientes con ALL y

AML. En todos los casos, los pacientes en remisión no deben recibir inmunizaciones con vacunas con organismos vivos hasta que se considere que éstos sean capaces de responder a la vacuna.

El intervalo entre la suspensión de la quimioterapia y la restauración de la capacidad de los pacientes a responder la vacuna, depende de la intensidad y tipo de la medicación causante de la inmunodepresión usada, la enfermedad subyacente y otros factores.

No se aconseja la coadministración de ribavirina y mercaptopurina. La ribavirina puede reducir la eficacia e incrementar la toxicidad de la mercaptopurina.

Supervisión:

Debido a que este medicamento es un mielodepresor fuerte, deben hacerse conteos sanguíneos completos, diariamente durante la inducción de la remisión. Los pacientes deben vigilarse cuidadosamente durante el tratamiento.

Depresión de la médula ósea:

El tratamiento con Mercaptopurina causa depresión de la médula ósea conduciendo a leucopenia y trombocitopenia, y con menos frecuencia a anemia. Deben realizarse conteos sanguíneos completos frecuentes durante la inducción de la remisión. Durante el tratamiento de mantenimiento, deben realizarse conteos sanguíneos completos, incluyendo plaquetas, los cuales deben vigilarse regularmente y más frecuentemente si se usan dosis altas o si hay presencia de enfermedad renal severa o desórdenes hepáticos.

Se aconseja aumentar la vigilancia hematológica de los pacientes cuando hay cambio entre diferentes formulaciones farmacéuticas de mercaptopurina.

Los conteos de leucocitos y plaquetas continúan descendiendo después de detener el tratamiento, por lo cual, al primer signo de caída anormal en los conteos, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Durante la inducción de la remisión en leucemia mielógena aguda, el paciente puede tener frecuentemente un período de supervivencia de aplasia medular ósea relativa y es importante que estén disponibles instalaciones de soporte adecuadas.

La dosis debe necesitar una reducción cuando estos agentes se combinan con otros medicamentos cuya toxicidad primaria y secundaria es la mielodepresión.

Hepatotoxicidad:

Mercaptopurina es hepatotóxica, por lo que, durante el tratamiento deben supervisarse semanalmente los ensayos de la función hepática.

Los niveles de Gamma glutamil transferasa (GGT) en el plasma pueden ser particularmente predictivos de retiro debido a hepatotoxicidad.

Puede aconsejarse la vigilancia más frecuente en aquellos con enfermedad hepática preexistente o que reciben otros tratamientos potencialmente hepatotóxicos. El paciente debe instruirse para discontinuar inmediatamente la terapia con Mercaptopurina si se observa ictericia.

Síndrome de lisis tumoral:

Durante la inducción de la remisión, cuando ocurre una rápida lisis celular, deben monitorearse los niveles de ácido úrico en sangre y orina, ya que la hiperuricaemia y la hiperuricosuria pueden desarrollarse con el riesgo de nefropatía úrica.

Deficiencia de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT)

Hay individuos con una deficiencia heredada de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) que pueden ser inusualmente sensibles a los efectos mielosupresores de la mercaptopurina y propensos a desarrollar una depresión ósea rápida después del inicio del tratamiento. Este

problema puede exacerbarse por coadministración con fármacos que inhiban TPMT, tales como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina.

También se han reportado una posible asociación entre la actividad TPMT disminuida y leucemias secundarias y mielodisplasia en individuos que reciben mercaptopurina en asociación con otros citostáticos. Aproximadamente el 0,3 % (1:300) de los pacientes tienen una actividad enzimática pequeña o no detectable. Aproximadamente el 10 % de los pacientes tienen actividad TPMT baja o intermedia y el 90 % de los individuos tiene actividad TPMT normal. Puede haber también un grupo de 2 % que tienen actividad TPMT muy alta. Algunos laboratorios ofrecen test para determinar la deficiencia de actividad TPMT, a pesar de que estos test no han mostrado identificar todos los pacientes con riesgo severo de toxicidad.

Pacientes con variante NUDT15:

Los pacientes con mutación heredada del gen NUDT15 tienen mayor riesgo de toxicidad a la mercaptopurina, tales como leucopenia temprana y alopecia, con tratamiento con dosis convencionales de tiopurina. Ellos generalmente requieren reducción de dosis, particularmente aquellos que son homocigotos a la variante HUD15. La frecuencia de NUDT15 c. 415C > T tiene variabilidad genética de aproximadamente 10 % en asiáticos del este, 4 % en hispanos, 0,2 % en europeos y 0 % en africanos. En cualquier caso, se necesita vigilancia cerrada de los conteos sanguíneos.

Resistencia cruzada:

Existe resistencia cruzada entre 6-mercaptopurina y tioguanina.

Hipersensibilidad:

No se recomienda el uso de azatioprina en los pacientes que sospechan haber tenido reacción de hipersensibilidad anteriormente al mercaptopurina, a menos que el paciente haya sido confirmado como hipersensible a la mercaptopurina con pruebas de alergia y test negativo a la azatioprina. Como la Azatioprina es un profármaco de la 6-mercaptopurina, los pacientes con historia anterior de hipersensibilidad a ella, deben ser valorados por hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina antes de comenzar el tratamiento.

Insuficiencia renal y/o hepática:

Debe tenerse precaución durante la administración de mercaptopurina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. Debe considerarse la reducción de la dosis en estos pacientes y monitorear cuidadosamente la respuesta hematológica.

Mutagenicidad y carcinogenicidad:

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluyendo mercaptopurina, tienen un mayor riesgo de desarrollo de desórdenes proliferativos y otras malignidades, notablemente cáncer de la piel (melanoma y no melanoma), sarcomas de Kaposi y no Kaposi y cáncer cervicouterino in situ. El riesgo incrementado parece estar relacionado al grado y duración de la inmunodepresión. Se ha reportado que la interrupción de la misma, puede proporcionar regresión parcial del desorden linfoproliferativo.

Un régimen de tratamiento que contiene múltiples inmunosupresores (incluyendo tiopurinas) debe usarse con precaución ya que este podría conllevar a desórdenes linfoproliferativos, algunos reportados con fatalidades. Una combinación de varios inmunosupresores, administrados concomitantemente, incrementa el riesgo del virus Epstein Barr asociado a los desórdenes proliferativos.

Se observó el incremento de aberraciones cromosómicas en los linfocitos periféricos de pacientes leucémicos, en un paciente hipernefoma quien recibió una dosis no declarada de mercaptopurina y un paciente con enfermedad renal crónica tratado con dosis de 0,4 a 1,0 mg/kg/día.

Fueron documentados dos casos de la ocurrencia de leucemia no linfática en paciente que recibieron mercaptopurina en combinación con otros medicamentos, para enfermedades no neoplásicas. se reportó un caso único donde un paciente fue tratado por pioderma gangrenoso con mercaptopurina y más tarde desarrolló leucemia no linfática, pero no está claro si esto fue parte de una historia natural de la enfermedad o si la mercaptopurina jugó un rol causal.

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

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

Se han recibido reportes de linfoma hepatoesplénico de células T en la enfermedad inflamatoria intestinal en la población (indicación sin licencia) cuando se usa mercaptopurina en combinación con inhibidores del TNF.

Síndrome de activación macrofágica:

El Síndrome de activación macrofágica (MAS) es un trastorno conocido, con peligro para la vida que puede desarrollarse en pacientes con condiciones autoinmunes, en particular con enfermedad inflamatoria del intestino (indicación no autorizada) y podría incrementarse potencialmente la susceptibilidad para desarrollar la patología con el uso de mercaptopurina. Si ocurre o se sospecha Síndrome de activación macrofágica, debe iniciarse la evaluación y tratamiento tan pronto como sea posible y debe interrumpirse el tratamiento con mercaptopurina.

Los médicos deben estar atentos a cualquier signo de infección, tales como el virus de Epstein Barr y citomegalovirus (CMC), los cuales se conocen que son desencadenantes de Síndrome de activación macrofágica.

Población pediátrica:

Se han reportado casos de hipoglicemia en niños que reciben mercaptopurina con ALL. La mayoría de los casos reportados fueron en niños con menos de 6 años o con un índice de masa corporal bajo.

Infecciones:

Los pacientes tratados con mercaptopurina sola o con otros inmunodepresores, incluyendo corticosteroides, han mostrado una mayor sensibilidad a infecciones virales, fúngicas y bacterianas, incluyendo infecciones atípicas o severas y reactivación viral. Las enfermedades infecciosas y complicaciones pueden ser más severas en estos pacientes, que en los pacientes no tratados.

Antes de iniciar el tratamiento, debe tomarse en consideración la exposición anterior o a la infección con herpes zóster. Las directivas locales pueden considerarse, incluyendo el tratamiento profiláctico si es necesario.

Deben considerarse el análisis serológico con respecto a la hepatitis B. Las directivas locales pueden considerarse, incluyendo el tratamiento profiláctico para casos que se hayan confirmado por el examen serológico. Se han reportado casos de sepsis neutropénica en pacientes que reciben mercaptopurina para Leucemia linfocítica aguda (ALL)

Síndrome de Lesch- Nyan:

Las evidencias limitadas sugieren que ni mercaptopurina, ni su profármaco azatioprina son efectivos en pacientes con la rara condición heredada de la deficiencia completa de hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (Síndrome de Lesch- Nyan). No se recomienda su uso en estos pacientes.

Exposición a UV:

Los pacientes tratados con mercaptopurina son más sensibles al sol. Debe limitarse la exposición a la luz solar o a la luz UV y debe recomendarse a los pacientes el uso de vestuario protector y de un protector solar con alto factor de protección.

Lactosa:

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia completa a la lactosa o malabsorción galactosa-glucosa no deben usar este medicamento.

Pacientes con diabetes mellitus.

Inhibidores de xantina oxidasa:

Los pacientes tratados con inhibidores de xantina oxidasa, como alopurinol, oxipurinol o tiopurinol, y mercaptopurina solo deben recibir el 25 % de la dosis usual de mercaptopurina debido a que el alopurinol disminuye la velocidad del catabolismo de mercaptopurina.

Anticoagulantes:

Se ha reportado la inhibición del efecto anticoagulante de warfarina y acenocumarol cuando se coadministra con mercaptopurina, por lo tanto pueden necesitarse dosis más altas del anticoagulante.

Efectos indeseables:

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

Las categorías de frecuencias asignadas a las reacciones adversas estimadas se encuentran debajo: Para la mayor reacción no se dispone de datos para el cálculo de la incidencia. Las reacciones adversas pueden variar en sus incidencias dependiendo de la dosis recibida y también cuando se administra en combinación con otros medicamentos.

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

Lista tabulada de reacciones adversas:

La convención ha utilizado para la clasificación de las frecuencias siguientes:

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 $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$)

No conocida (no puede estimarse la frecuencia de los datos disponibles).

Sistema de órganos	Frecuencia	Efectos adversos
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infecciones viral y bacteriana, infecciones asociadas con neutropenia.
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (se incluyen quistes y pólipos).	Rara	Neoplasmas, como trastornos linfoproliferativos, cáncer de piel (melanomas y no melanomas), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer cervical in situ.
	Muy rara	Leucemia secundaria y linfoma hepatoesplénico de células T en la enfermedad inflamatoria intestinal (indicación no autorizada) cuando se usa en combinación con agentes anti TNF

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Depresión de la médula ósea: leucopenia y trombocitopenia.
	Frecuente	Anemia.
Trastornos del sistema inmune	Rara	Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Artralgia; rash cutáneo; fiebre medicamentosa.
	Muy rara	Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Edema facial.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poco frecuente	Anorexia.
	No conocida	Hipoglicemia#.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náusea, vómito, pancreatitis en la población con enfermedad inflamatoria intestinal (indicación no autorizada).
	Rara	Ulceración oral, pancreatitis (en las indicaciones autorizadas).
Desórdenes hepatobiliares	Frecuente	Éxtasis biliar y hepatotoxicidad.
	Rara	Necrosis hepática.
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rara	Alopecia
	No conocida	Fotosensibilidad
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Muy rara	Oligospermia transitoria.

En la población pediátrica.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Trastornos hepatobiliares:

Mercaptopurina es hepatotóxica en los animales y en el hombre. La histología encontrada en el hombre mostró necrosis hepática y éxtasis biliar. La incidencia de hepatotoxicidad varía considerablemente y puede ocurrir a cualquier dosis, pero más frecuentemente cuando la dosis excede 2,5 mg/kg de peso corporal o 75 mg/m² (área de superficie corporal) diarios. El monitoreo de la función hepática puede permitir la detección temprana de hepatotoxicidad. Los niveles de Gamma glutamil transferasa (GGT) en el plasma pueden predecir particularmente la interrupción debida a hepatotoxicidad, la cual es reversible si se detiene el tratamiento lo más pronto posible, excepto si ha ocurrido daño hepático severo.

Posología y modo de administración:

Vía de administración: Sólo para uso oral.

Posología

El tratamiento con mercaptopurina debe ser supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con leucemia ALL y APL (AML M3).

Puede tomarse con alimento o con el estómago vacío, pero los pacientes deben estandarizar el método de administración. La dosis no debe tomarse con leche o productos lácteos, debe tomarse al menos una hora antes o dos horas después de consumir esos productos.

Adultos y niños:

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 ajustarse e individualizarse 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.

Los estudios realizados en los niños con leucemia linfoblástica sugieren que la administración de la mercaptopurina en la noche, disminuye el riesgo de recaída comparado con la administración en la mañana.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

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

Insuficiencia renal:

Debe considerarse la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Debe considerarse la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Interacciones medicamentosas:

Cuando se administran concomitantemente mercaptopurina con inhibidores de xantina oxidasa, como alopurinol, oxipurinol y tiopurinol, es esencial que solo se administre el 25 % de la dosis usual de mercaptopurina, ya que pueden disminuir el metabolismo de la mercaptopurina. Debe evitarse la administración concomitante de los inhibidores de xantina oxidasa, tales como febuxostat.

Deficiencia de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT):

Los pacientes con una deficiencia heredada de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) tienen un mayor riesgo a toxicidad severa con dosis convencionales de mercaptopurina y generalmente requieren reducción de la dosis.

No se ha establecido la dosis inicial óptima para pacientes homocigotos con la deficiencia.

La mayoría de los heterocigotos con deficiencia TPMT pueden tolerar la dosis recomendada de mercaptopurina, pero a veces pueden requerir reducción de la dosis.

Pacientes con variante NUDT15:

Los pacientes con mutación heredada del gen NUDT15 tienen mayor riesgo de toxicidad a la mercaptopurina. Ellos generalmente requieren reducción de dosis, particularmente aquellos que son homocigotos a la variante HUD15. Pueden considerarse pruebas de genotipado de las variantes NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con mercaptopurina. En cualquier caso, se necesita vigilancia cerrada de los conteos sanguíneos.

Forma de administración

Para administración por vía oral.

Mercaptopurina debe administrarse al menos 1 hora antes o 3 horas después de la toma de alimentos, incluyendo la leche y sus derivados.

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.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se recomienda la inmunización usando vacunas de organismos vivos en individuos inmunocomprometidos. La administración de mercaptopurina con alimento puede disminuir ligeramente la exposición sistémica. El medicamento puede tomarse con alimento o con el estómago vacío, pero los pacientes deben estandarizar el método de administración para evitar gran variabilidad en la exposición. No debe tomarse con leche o productos lácteos ya que ellos contienen xantina oxidasa, una enzima que metaboliza la 6-mercaptopurina y podría conducir a concentraciones plasmáticas reducidas de mercaptopurina.

Efectos de medicamentos concomitantes en mercaptopurina:

Ribavirina:

La ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa, conduciendo a una producción más baja del activo mononucleótido de la 6-tioguanina. Se ha reportado mielodepresión severa después de la administración concomitante de un profármaco de mercaptopurina y ribavirina, por lo tanto, no se aconseja el uso concomitante de ribavirina y mercaptopurina.

Mielosupresores:

Debe tenerse precaución cuando se combina mercaptopurina con otros mielosupresores; puede necesitarse reducción de la dosis basado en el monitoreo hematológico.

Alopurinol / oxipurinol / tiopurinol y otros inhibidores de xantina:

La actividad de xantina oxidasa se inhibe por el alopurinol, oxipurinol y tiopurinol, los cuales resultan en conversión reducida del ácido 6-tioinosínico activo biológicamente al inactivo biológicamente 6- ácido tioúrico.

Cuando se administran concomitantemente mercaptopurina con alopurinol, oxipurinol y tiopurinol, es esencial que solo se administre el 25 % de la dosis usual de mercaptopurina.

Otros inhibidores de xantina como febuxostat, pueden disminuir el metabolismo de la mercaptopurina. La administración concomitante no se recomienda debido a que los datos son insuficientes para determinar una adecuada reducción de la dosis.

Aminosalicilatos:

Existen evidencias *in vivo* e *in vitro* de que los derivados aminosalicilatos (olsalaxina, masalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT. Por consiguiente, puede considerarse la necesidad de dosis más bajas cuando se administran concomitantemente con derivados salicilatos.

Metotrexato:

Metotrexato (20 mg/m² oralmente) incrementó la AUC de mercaptopurina por aproximadamente 31 % y el metotrexato (2 o 5 mg/m² intravenosamente) incrementó la AUC de mercaptopurina por 69 %, respectivamente. Por tal motivo, cuando se administra mercaptopurina con altas dosis de metotrexato, la dosis debe ajustarse para mantener un adecuado conteo de leucocitos.

Infliximab:

Se observan interacciones entre azatioprina un profármaco de la mercaptopurina e infliximab. Los pacientes recibiendo azatioprina experimentaron incrementos transitorios en los niveles de 6- TGN (nucleótido de la 6- tioguanina, un metabolito activo de azatioprina) y

disminución en el conteo medio de leucocitos en las primeras semanas seguidas a la infusión de infliximab, la cual retornó a los niveles anteriores después de tres meses.

Efectos de mercaptopurina en otros medicamentos:

Anticoagulantes:

Se ha reportado la inhibición del efecto anticoagulante de warfarina y acenocumarol cuando se coadministra con mercaptopurina, por lo tanto pueden necesitarse dosis más altas del anticoagulante. Se recomienda una vigilancia estrecha de los tests de coagulación cuando se administran concomitantemente con mercaptopurina.

Uso en Embarazo y lactancia:

Fertilidad:

Se desconoce el efecto de Mercaptopurina en la fertilidad humana. Hay reportes de maternidad/paternidad exitosa después de recibir tratamiento durante la infancia o adolescencia.

Se ha reportado oligospermia transitoria después de la exposición con mercaptopurina.

Embarazo:

Se ha mostrado que ocurre transmisión sustancial transamniótica y transplacentar de mercaptopurina y sus metabolitos de la madre al feto. El uso debe evitarse cuando sea posible durante el embarazo, particularmente durante el primer trimestre. En cualquier caso individual, el potencial daño al feto tiene que balancearse con el beneficio esperado en la madre. Como con todas las quimioterapias citotóxicas, deben aconsejarse precauciones anticonceptivas adecuadas si cualquiera de la pareja está recibiendo mercaptopurina tabletas, durante el tratamiento y por tres meses después de haber recibido la última dosis, como mínimo. Los estudios de mercaptopurina en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es ampliamente desconocida.

Exposición materna:

Ha nacido descendencia normal después del tratamiento con mercaptopurina administrada como quimioterapia única durante el embarazo humano, particularmente cuando se administró antes de la concepción o después del primer trimestre.

Se han reportado abortos y prematuridad después de la exposición materna. Se han reportado múltiples anomalías congénitas después del tratamiento materno de mercaptopurina en combinación con otros agentes de quimioterapia.

Exposición paterna:

Se han reportado anomalías congénitas y abortos espontáneos después de la exposición paterna a la mercaptopurina.

Lactancia:

Ha sido detectada la presencia de mercaptopurina en la leche materna de pacientes con trasplante renal recibiendo terapia inmunosupresora con un profármaco de mercaptopurina. No se recomienda la lactancia a las madres que reciben este medicamento.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No hay datos en el efecto de la mercaptopurina en la conducción y la capacidad de operar máquinas. No puede predecirse un detrimento de estas actividades según la farmacología de este medicamento.

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 (alopurinol).

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 pueda realizarse en los 60 minutos siguientes a la ingestión. Deben hacerse gestiones posteriores según sean clínicamente indicadas como se recomiendan por el Centro de medicamentos, donde se disponga.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01BB02

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

Mecanismo de acción:

La 6-mercaptopurina es el análogo sulfhidrilo de la base purina hipoxantina y actúa como un antimetabolito citotóxico.

La 6-mercaptopurina es un profármaco inactivo, el cual actúa como antagonista de la purina, pero requiere una respuesta celular y anabolismo intracelular de nucleótidos de tioguanina para generar citotoxicidad. Los metabolitos de la mercaptopurina inhiben la síntesis *novo* de la purina y las interconversiones de sus nucleótidos. Los nucleótidos de tioguanina también son incorporados a los ácidos nucleicos y esto contribuye a los efectos citotóxicos del fármaco.

Efectos farmacodinámicos:

El efecto citotóxico de la mercaptopurina puede relacionarse con los niveles de los glóbulos rojos en los derivados de los nucleótidos de tioguanina, pero no en la concentración de mercaptopurina en el plasma.

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

Absorción:

La biodisponibilidad de la mercaptopurina es muy variable entre los individuos. Cuando se administró la dosis de 75 mg/m² a 7 pacientes pediátricos, la biodisponibilidad promedió 16 % de la dosis administrada, con un rango del 5 al 37 %. La biodisponibilidad variable probablemente resulta del metabolismo de una parte significativa de mercaptopurina durante el primer paso del metabolismo hepático.

Después de la administración de 75 mg/m² a 14 niños pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica, la C_{máx} fue de 0,89 μM, con un rango de 0,29 a 1,82 μM y el T_{máx} fue de 2,2 horas con un margen de 0,5 a 4 horas.

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).

Distribución:

Las concentraciones de mercaptopurina en el fluido cerebroespinal son bajas o insignificantes tras la administración intravenosa u oral (Concentración en el fluido cerebroespinal: relación en el plasma de 0,05 a 0,27). La concentración de mercaptopurina en el fluido cerebroespinal es mayor tras la administración intratecal.

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), la enzima xantina, la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) 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.

Hay evidencias de que el polimorfismo en los genes que codifican los diferentes sistemas enzimáticos involucrados en el metabolismo de mercaptopurina puede predecir reacciones adversas del tratamiento con mercaptopurina. Por ejemplo, individuos con deficiencia TPMT desarrollan muy altas concentraciones del mononucleótidos de guanina citotóxicos.

Eliminación:

En un estudio con 22 pacientes adultos, el aclaramiento medio y la semivida tras la administración intravenosa de mercaptopurina fueron de 864 ml/min/m² y 0,9 horas respectivamente. El aclaramiento renal medio reportado 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. En un estudio con 7 pacientes pediátricos, el aclaramiento medio y la semivida fueron de 719 (± 610) ml/min/m² y 0,9 (± 0,3) horas, respectivamente.

Poblaciones especiales

Adultos mayores de 65 años:

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

Insuficiencia renal

Los estudios con un profármaco de mercaptopurina mostraron que no hay diferencias en la farmacocinética de la mercaptopurina en pacientes urémicos, comparados con los pacientes trasplantados. Desde poco se conoce sobre los metabolitos activos de mercaptopurina en insuficiencia renal.

Mercaptopurina y sus metabolitos se eliminan por hemodiálisis, con aproximadamente 45 % de los metabolitos radioactivos durante 8 horas de diálisis.

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 enfermedad hepática.

Datos de seguridad preclínica:

Carcinogénesis y mutagénesis:

La mercaptopurina, al igual que otros antimetabolitos, es potencialmente mutágena en el hombre y se han reportado daños cromosómicos en ratones, ratas y en el hombre.

En vista de esta acción en el ácido desoxirribonucleico celular (ADN) la mercaptopurina es potencialmente carcinógena y debe considerarse el riesgo teórico de carcinogénesis con este tratamiento.

Teratogenicidad:

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.

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

No procede

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 15 de agosto de 2024.