

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	MERCAPTOPURINA
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	50 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC ámbar/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):	BIOZENTA LIFESCIENCE PVT. LTD. Pradesh, India. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	M-25-008-L01
Fecha de Inscripción:	14 de abril de 2025.
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Mercaptopurina	50,0 mg
Manitol	75,780 mg
Metilparabeno sódico	0,200 mg
Propilparabeno sódico	0,020 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

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

Puede utilizarse en:

Leucemia linfoblástica aguda (LLA);

Leucemia promielocítica aguda (APL)/Leucemia mieloide aguda M3 (AML M3))

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante con vacuna contra la fiebre amarilla.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La mercaptopurina es un agente citotóxico activo y debe utilizarse únicamente bajo la dirección de un médico con experiencia en la administración de dichos agentes.

Supervisión

Dado que la 6-mercaptopurina es fuertemente mielosupresora, se deben realizar hemogramas completos diariamente durante la inducción de la remisión. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento.

Citotoxicidad y seguimiento hematológico.

El tratamiento con 6-mercaptopurina provoca supresión de la médula ósea, lo que provoca leucopenia y trombocitopenia y, con menos frecuencia, anemia. Durante el tratamiento se debe realizar una monitorización cuidadosa de los parámetros hematológicos. Los recuentos de leucocitos y plaquetas continúan disminuyendo después de suspender el tratamiento, por lo que ante el primer signo de una caída anormalmente grande en los recuentos, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente. La supresión de la médula ósea es reversible si se retira la mercaptopurina lo suficientemente rápido.

Hay personas con una deficiencia hereditaria de la actividad de la enzima TPMT que son muy sensibles al efecto mielosupresor de la 6-mercaptopurina y propensas a desarrollar una rápida depresión de la médula ósea tras el inicio del tratamiento con mercaptopurina. Este problema podría verse agravado por la coadministración con sustancias activas que inhiben la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. Algunos laboratorios ofrecen pruebas para detectar la deficiencia de TPMT, aunque no se ha demostrado que estas pruebas identifiquen a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por lo tanto, es necesaria una estrecha vigilancia de los recuentos sanguíneos. Generalmente se requieren reducciones sustanciales de la dosis en pacientes con deficiencia de TPMT homocigótica para evitar el desarrollo de una supresión de la médula ósea que pone en peligro la vida.

Se ha informado de una posible asociación entre la disminución de la actividad de TPMT y leucemias secundarias y mielodisplasia en individuos que reciben 6-mercaptopurina en combinación con otros citotóxicos.

Se recomienda una mayor monitorización hematológica del paciente al cambiar entre diferentes formulaciones farmacéuticas de mercaptopurina.

Inmunosupresión.

La inmunización utilizando una vacuna de organismos vivos tiene el potencial de causar infección en huéspedes inmunocomprometidos. Por lo tanto, no se recomiendan las inmunizaciones con vacunas de organismos vivos.

En todos los casos, los pacientes en remisión no deben recibir vacunas de organismos vivos hasta que se considere que el paciente puede responder a la vacuna. El intervalo entre la interrupción de la quimioterapia y el restablecimiento de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende de la intensidad y el tipo de medicamentos que causan inmunosupresión utilizados, la enfermedad subyacente y otros factores.

No se recomienda la administración concomitante de ribavirina y 6-mercaptopurina. La ribavirina puede reducir la eficacia y aumentar la toxicidad de la mercaptopurina.

Durante la inducción de la remisión en la leucemia mielógena aguda, es posible que el paciente tenga que sobrevivir con frecuencia a un período de aplasia relativa de la médula ósea y es importante que se disponga de instalaciones de apoyo adecuadas.

Es posible que sea necesario reducir la dosis de mercaptopurina cuando este agente se combina con otros medicamentos cuya toxicidad primaria o secundaria sea la mielosupresión.

Hepatotoxicidad.

La mercaptopurina es hepatotóxica y se deben controlar semanalmente las pruebas de función hepática durante el tratamiento. Los niveles de gamma glutamil transferasa (GGT) en plasma pueden ser particularmente predictivos de abstinencia debido a hepatotoxicidad. Puede ser recomendable una monitorización más frecuente en personas con enfermedad hepática preexistente o que reciben otra terapia potencialmente hepatotóxica. Se debe indicar al paciente que suspenda la mercaptopurina inmediatamente si se manifiesta ictericia.

Toxicidad renal.

Durante la inducción de la remisión, cuando se produce una lisis celular rápida, se deben controlar los niveles de ácido úrico en sangre y orina, ya que se puede desarrollar hiperuricemia y/o hiperuricosuria, con riesgo de nefropatía por ácido úrico. La hidratación y la alcalinización de la orina pueden minimizar las posibles complicaciones renales.

Insuficiencia renal y/o hepática.

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

Mutagenicidad y carcinogenicidad.

Los pacientes que reciben terapia inmunosupresora, incluida mercaptopurina, tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos y otras neoplasias malignas, en particular cánceres de piel (melanoma y no melanoma) sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino *in situ*. El mayor riesgo parece estar relacionado con el grado y la duración de la inmunosupresión.

Se ha informado que la Interrupción de la Inmunosupresión puede proporcionar una regresión parcial del trastorno linfoproliferativo. Por lo tanto, se debe utilizar con precaución un régimen de tratamiento que contenga múltiples inmunosupresores (incluidas tiopurinas), ya que esto podría provocar trastornos linfoproliferativos, algunos de los cuales se han reportado muertes. Una combinación de múltiples inmunosupresores, administrados concomitantemente, aumenta el riesgo de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB).

Se observaron aumentos en las aberraciones cromosómicas en los linfocitos periféricos de pacientes leucémicos, en un paciente con carcinoma de células renales que recibió una dosis no especificada de 6-mercaptopurina y en pacientes con enfermedad renal crónica tratados con dosis de 0,4-1,0 mg/kg/día. En vista de su acción sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN) celular, la mercaptopurina es potencialmente cancerígena y se debe tener en cuenta el riesgo teórico de carcinogénesis con este tratamiento.

Se han documentado dos casos de aparición de leucemia no linfática aguda en pacientes que recibieron mercaptopurina, en combinación con otros medicamentos, para trastornos no neoplásicos.

Se ha notificado un solo caso en el que un paciente fue tratado por pioderma gangrenoso con 6-mercaptopurina y posteriormente desarrolló leucemia no linfática aguda, pero no está claro si esto fue parte de la historia natural de la enfermedad o si la 6-mercaptopurina jugó un papel importante, un papel causal.

Un paciente con enfermedad de Hodgkin tratado con 6-mercaptopurina y múltiples agentes citotóxicos adicionales desarrolló leucemia mielógena aguda.

Doce años y medio después del tratamiento con 6-mercaptopurina para la miastenia gravis, una paciente desarrolló leucemia mieloide crónica.

Se ha notificado linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal* tratados con azatioprina (el profármaco de la mercaptopurina) o mercaptopurina, con o sin tratamiento concomitante con anticuerpo anti-TNF alfa. Este tipo poco común de linfoma de células T tiene un curso agresivo y suele ser mortal.

*en la enfermedad mamaria intestinal (EII) es una indicación no autorizada.

Síndrome de activación de macrófagos

El síndrome de activación de macrófagos (MAS) es un trastorno conocido y potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con enfermedades autoinmunes, en particular con enfermedad intestinal mamaria (EII) (Indicación no autorizada), y podría haber potencialmente una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad con el uso de mercaptopurina. Si se produce o se sospecha MAS, se debe iniciar la evaluación y el tratamiento lo antes posible y se debe suspender el tratamiento con mercaptopurina. Los médicos deben estar atentos a los síntomas de infección como el VEB y el citomegalovirus (CMV), ya que son desencadenantes conocidos del MAS.

Infecciones.

Los pacientes tratados con 6-mercaptopurina sola o en combinación con otros agentes inmunosupresores, incluidos los corticosteroides, han mostrado una mayor susceptibilidad a infecciones virales, fúngicas y bacterianas, incluidas infecciones graves o atípicas, y reactivación viral. La enfermedad infecciosa y las complicaciones pueden ser más graves en estos pacientes que en los pacientes no tratados.

Se debe tener en cuenta la exposición previa o la infección por el virus varicela zóster antes de comenzar el tratamiento. Se pueden considerar las pautas locales, incluida la terapia profiláctica si es necesario. Se deben considerar las pruebas serológicas antes de comenzar el tratamiento con respecto a la hepatitis B. Se pueden considerar las pautas locales, incluida la terapia profiláctica para los casos que han sido confirmados positivos mediante pruebas serológicas. Se han notificado casos de sepsis neutropénica en pacientes que recibieron, 6-mercaptopurina para la LLA. Si el paciente se infecta durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas, que pueden incluir antibióticos adecuados.

Terapia y cuidados de apoyo.

Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con gen NUDT15 mutado heredado tienen un mayor riesgo de sufrir toxicidad grave por 6-mercaptopurina como leucopenia temprana y alopecia, debido a dosis convencionales de tratamiento con tiopurina. Generalmente requieren una reducción de la dosis, en particular aquellos que son homocigotos, variante NUDT15. La frecuencia de NUDT15 c.415C>T tiene una variabilidad étnica de aproximadamente el 10 % en los asiáticos orientales, el 4 % en los hispanos, el 0,2 % en los europeos y el 0 % en los africanos. En cualquier caso, es necesaria una estrecha vigilancia de los recuentos sanguíneos.

Población pediátrica

Se han notificado casos de hipoglucemia sintomática en niños con LLA que recibieron 6-mercaptopurina. La mayoría de los casos notificados se produjeron en niños menores de seis años o con un índice de masa corporal bajo.

Contiene manitol, puede provocar un ligero efecto laxante.

Contiene Propilparabeno, puede provocar reacciones alérgicas posiblemente retardadas) y excepcionalmente, sensación repentina de ahogo.

Efectos indeseables:

Lista tabulada de reacciones adversas.

Los siguientes eventos han sido identificados como reacciones adversas. Las reacciones adversas se muestran por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia:

muy frecuente ($\geq 1/10$), (frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) muy raras ($< 1/10.000$) y

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

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema corporal		Efectos secundarios
Infecciones e infestaciones	Poco común	Infecciones bacterianas y virales, infecciones asociadas con neutropenia.
	Extraña	Neoplasias que incluyen trastornos linfoproliferativos, cánceres de piel (melanomas y no melanomas), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Muy rara	Leucemia secundaria y mielodisplasia.
	Desconocida	Linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes con enfermedad intestinal (EII) (una orizada) cuando se usa en combinación con agentes anti-TNF.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy común	Supresión de la médula ósea; leucopenia y trombocitopenia
	Común	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco común	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Artralgia; erupción cutánea; fiebre medicamentosa.
	Extraño	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Edema facial
Trastornos del metabolismo y la nutrición.	Poco común	Anorexia
	No conocida	Hipoglucemia
Desórdenes gastrointestinales	Común	Náuseas; vómitos; pancreatitis
	Poco común	Ulceración oral; pancreatitis
	Extraño	Ulceración intestinal
Trastornos hepatobiliares	Común	Estasis biliar; hepatotoxicidad
	Poco común	Necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común	Alopecia
	Desconocido	Fotosensibilidad, eritema nudoso
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama.	Muy raro	Oligospermia transitoria

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Trastornos hepatobiliares

La mercaptopurina es hepatotóxica en animales y en el hombre. Los hallazgos histológicos en el hombre han mostrado necrosis hepática y estasis biliar.

La incidencia de hepatotoxicidad varía considerablemente y puede ocurrir con cualquier dosis, pero con mayor frecuencia cuando se excede la dosis recomendada de 2,5 mg/kg de peso corporal al día o 75 mg/m² de superficie corporal al día.

La monitorización de las pruebas de función hepática puede permitir la detección temprana de hepatotoxicidad. Los niveles de gamma glutamil transferasa (GGT) en plasma pueden ser particularmente predictivos de abstinencia debido a hepatotoxicidad. Esto suele ser reversible si se interrumpe el tratamiento con 6-mercaptopurina lo suficientemente rápido pero se ha producido un daño hepático mortal.

Posología y modo de administración:

Terapia de inducción

Las tabletas de mercaptopurina se administran por vía oral. La dosis eficaz y tolerable varía de un paciente a otro y, por lo tanto, es necesaria una titulación cuidadosa para obtener el efecto terapéutico óptimo sin que se produzca una toxicidad excesiva no deseada.

La dosis inicial habitual para pacientes pediátricos y adultos es de 2.5 mg/kg de peso corporal al día (100 a 200 mg en el adulto medio y 50 mg en el niño medio de 5 años). Los pacientes pediátricos con leucemia aguda han tolerado esta dosis sin dificultad, en la mayoría de los casos; ésta puede continuarse diariamente durante varias semanas o más en algunos pacientes.

Si después de 4 semanas en este momento no hay mejoría clínica y no hay evidencia definitiva de depresión leucocitaria y plaquetaria, la dosis puede aumentarse hasta 5 mg/kg <diarios. Una dosis de 2.5 mg/kg/día puede dar lugar a una rápida caída del recuento de glóbulos blancos en el plazo de 1 a 2 semanas en algunos adultos con leucemia linfocítica aguda y recuentos elevados de glóbulos blancos totales.

El total de dos días se puede administrar de una sola vez. Se calcula al multiplicador de 25 más cercano.

La dosis de tabletas de mercaptopurina debe reducirse entre un tercio y un cuarto de la dosis habitual si se administra alopurinol de forma concomitante. Dado que el fármaco puede tener un efecto tardío, se debe suspender su administración al primer signo de una caída rápida o notoria del recuento de glóbulos blancos o plaquetas. Si posteriormente el recuento de leucocitos o plaquetas permanece constante durante 2 o 3 días o aumenta, se puede reanudar el tratamiento.

Terapia de mantenimiento:

Una vez que se ha obtenido una remisión hematológica completa, se considera esencial la terapia de mantenimiento. Las dosis de mantenimiento varían de un paciente a otro. La dosis de mantenimiento habitual de las tabletas de mercaptopurina es de 1.5 a 2.5 mg/kg/día en dosis única. Cabe destacar que en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda en remisión, se han obtenido mejores resultados cuando los comprimidos de mercaptopurina se han combinado con otros agentes (con mayor frecuencia metotrexato) para el mantenimiento de la remisión. Muy raramente se debe confiar en las tabletas de mercaptopurina como el único agente para el mantenimiento de las remisiones inducidas en la leucemia aguda.

Procedimientos para la manipulación y eliminación adecuadas de los fármacos anticancerígenos: No existe un acuerdo general sobre si todos los procedimientos recomendados en las directrices son necesarios o apropiados.

Posología en caso de trastorno renal:

Se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Posología en caso de trastornos hepáticos:

Se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes con trastornos de la función hepática.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Inhibidores de la xantina oxidasa

Los pacientes tratados con inhibidores de la xantina oxidasa alopurinol, oxipurinol o tiopurinol y mercaptopurina solo deben recibir el 25 % de la dosis habitual de mercaptopurina, ya que el alopurinol disminuye la tasa de catabolismo de la mercaptopurina.

Anticoagulantes

Cuando se coadministran anticoagulantes orales con mercaptopurina, se recomienda una monitorización reforzada del INR (Índice Internacional Normalizado).

Deficiencia de TPMT

Hay personas con una deficiencia hereditaria de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) que pueden ser inusualmente sensibles al efecto mielosupresor de la 6-mercaptopurina y propensas a desarrollar una rápida depresión de la médula ósea después del inicio del tratamiento con 6-mercaptopurina. Este problema podría verse exacerbado por la coadministración con medicamentos que inhiben la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. También se ha informado de una posible asociación entre la disminución de la actividad de TPMT y las leucemias secundarias y la mielodisplasia en personas que reciben 6-mercaptopurina en combinación con otros citotóxicos. Aproximadamente el 0,3 % (1:300) de los pacientes tienen poca o ninguna actividad enzimática detectable. Aproximadamente el 10 % de los pacientes tienen una actividad de TPMT baja o intermedia y el 90 % de los individuos tienen una actividad de TPMT normal. También puede haber un grupo de aproximadamente el 2 % que tenga una actividad de TPMT muy alta. Algunos laboratorios ofrecen pruebas para detectar la deficiencia de TPMT, aunque no se ha demostrado que estas pruebas identifiquen a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por lo tanto, sigue siendo necesaria una estrecha vigilancia de los recuentos sanguíneos.

Resistencia cruzada

Generalmente existe resistencia cruzada entre 6-mercaptopurina y 6-tioguanina.

Hipersensibilidad

A los pacientes que se sospecha que han presentado previamente una reacción de hipersensibilidad a la mercaptopurina no se les debe recomendar el uso de su profármaco azatioprina, a menos que se haya confirmado que el paciente es hipersensible a la mercaptopurina con pruebas alérgicas y la prueba de azatioprina haya sido negativa. Como la azatioprina es un profármaco de 6-mercaptopurina, los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la azatioprina deben ser evaluados para detectar hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina antes de iniciar el tratamiento.

Síndrome de Lesch-Nyhan

La evidencia limitada sugiere que ni la mercaptopurina ni su profármaco azatioprina son eficaces en pacientes con la rara enfermedad hereditaria, deficiencia completa de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (síndrome de Lesch-Nyhan). No se recomienda el uso de mercaptopurina o azatioprina en estos pacientes.

Exposición a los rayos ultravioleta

Los pacientes tratados con mercaptopurina son más sensibles al sol. Se debe limitar la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta y se debe recomendar a los pacientes que usen ropa protectora y un protector solar con un factor de protección alto.

Manipulación segura de tabletas de 6-mercaptopurina.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en personas mayores.

Insuficiencia renal

Los estudios con un profármaco de 6-mercaptopurina no han mostrado diferencias en la farmacocinética de 6-mercaptopurina en pacientes urémicos en comparación con pacientes con trasplante renal, dado que se sabe poco acerca de los metabolitos activos de la mercaptopurina en la función renal.

La mercaptopurina y/o sus metabolitos se eliminan mediante hemodiálisis, y aproximadamente el 45 % de los metabolitos radiactivos se eliminan durante la diálisis de 8 horas.

Deterioro hepático

Se realizó un estudio con un profármaco de mercaptopurina en tres grupos de pacientes con trasplante renal: aquéllos sin enfermedad hepática, aquellos con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y aquellos con insuficiencia hepática y cirrosis. El estudio demostró que la exposición a mercaptopurina fue 1,6 veces mayor en pacientes con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y 6 veces mayor en pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis, en comparación con pacientes sin enfermedad hepática. Interacción.

La administración de mercaptopurina con alimentos puede disminuir ligeramente la exposición sistémica. La mercaptopurina se puede tomar con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben estandarizar el método de administración para evitar una gran variabilidad en la exposición. La dosis no debe tomarse con leche o productos lácteos ya que contienen xantina oxidasa, una enzima que metaboliza la mercaptopurina y, por lo tanto, podría provocar una reducción de 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 inmunocomprometidos. No se recomiendan las vacunas con otras vacunas de organismos vivos en personas inmunocomprometidas.

Anticoagulantes

Se ha informado Inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina cuando se administra con mercaptopurina. Se recomienda la monitorización del valor INR (Índice Normalizado Internacional) durante la administración concomitante con anticoagulantes orales.

Antiepilépticos

Los agentes citotóxicos pueden disminuir la absorción Intestinal de fenitoína. Se recomienda un control cuidadoso de los niveles séricos de fenitoína. Es posible que también se alteren los niveles de otros medicamentos antiepilépticos. Los niveles séricos de antiepilépticos deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con mercaptopurina, realizando ajustes de dosis según sea necesario.

Efectos de otros medicamentos sobre la mercaptopurina.

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

La actividad de la xantina oxidasa es inhibida por al alopurinol, oxipurinol y tiopurinol, lo que da como resultado una conversión reducida del ácido tiopurínico biológicamente activo en ácido tiourico biológicamente inactivo.

Cuando se administran concomitantemente alopurinol y mercaptopurina, es esencial que sólo se administre una cuarta parte de la dosis habitual de mercaptopurina ya que el alopurinol disminuye la tasa de metabolismo de la mercaptopurina a través de la xantina oxidasa. Además, otros inhibidores de la xantina oxidasa; como febuxostat pueden disminuir el metabolismo de la mercaptopurina y no se recomienda la administración concomitante ya que los datos son insuficientes para determinar una reducción adecuada de la dosis.

Aminosalicilatos

Existe evidencia *in vitro* de que los derivados de aminosalicilato (p. ej., olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT. Por lo tanto, pueda ser necesario considerar dosis más bajas de mercaptopurina cuando se administran concomitantemente con derivados de aminosalicilato.

Metotrexato.

El metotrexato (20 mg/m² por vía oral) aumentó el AUC de mercaptopurina en aproximadamente un 31 % y el metotrexato (2 o 5 g/m² por vía intravenosa) aumentó el AUC de mercaptopurina en un 69 y 93 %, respectivamente. Por lo tanto, cuando se administra mercaptopurina concomitantemente con dosis altas de metotrexato, se debe ajustar la dosis y controlar muy de cerca los recuentos de glóbulos blancos.

Infliximab.

Se han observado interacciones entre azatioprina, un profármaco de mercaptopurina, e Infliximab. Los pacientes que recibieron azatioprina en curso experimentaron aumentos transitorios en los niveles de TGN (nucleótido de tioguanina, un metabolito activo de la azatioprina) y disminuciones en el recuento medio de leucocitos en las semanas iniciales después de la infusión de Infliximab, que volvieron a los niveles anteriores después de 3 meses. Por lo tanto, es necesaria una estrecha monitorización de los parámetros hematológicos si se administra mercaptopurina con tratamiento concomitante con Infliximab.

Ribavirina.

La ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), lo que lleva a una menor producción de los nucleótidos de tioguanina activos. Se ha informado mielosupresión grave después de la administración concomitante de un profármaco de mercaptopurina y ribavirina; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de ribavirina y mercaptopurina.

Cuando se combina mercaptopurina con otros agentes mielosupresores se debe tener precaución; pueden ser necesarias reducciones de dosis basadas en el control hematológico.

Uso en Embarazo y lactancia:

Anticoncepción en hombres y mujeres.

La evidencia de la teratogenicidad de la mercaptopurina en humanos es equivoca. Tanto los hombres como las mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos tres meses después de recibir la última dosis. Los estudios en animales indican efectos embriotóxicos y embrioletales.

Embarazo

No se debe administrar mercaptopurina a pacientes embarazadas o con probabilidad de quedar embarazadas sin una evaluación cuidadosa del riesgo versus beneficio.

Se ha demostrado que se produce una transmisión transplacentaria y transamniótica sustancial de mercaptopurina y sus metabolitos de la madre al feto.

Ha habido informes de parto prematuro y bajo peso al nacer después de la exposición materna a mercaptopurina.

También ha habido informes de anomalías congénitas y abortos espontáneos después de la exposición materna o paterna. Se han informado múltiples anomalías congénitas después del tratamiento materno con mercaptopurina en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Un informe epidemiológico más reciente sugiere que no existe un mayor riesgo de partos prematuros, bajo peso al nacer a término o anomalías congénitas en mujeres expuestas a la mercaptopurina durante el embarazo.

Se recomienda que los recién nacidos de mujeres expuestas a mercaptopurina durante el embarazo sean monitoreados para detectar alteraciones hematológicas y del sistema inmunológico.

Lactancia

Se ha identificado mercaptopurina en el calostro y la leche materna de mujeres que reciben tratamiento con azatioprina y, por tanto, las mujeres que reciben mercaptopurina no deban amamantar.

Fertilidad Se desconoce el efecto del tratamiento con mercaptopurina sobre la fertilidad humana, pero existen informes de paternidad/maternidad exitosa después de recibir tratamiento durante la infancia o la adolescencia.

Se ha informado oligospermia profunda transitoria después de la exposición a mercaptopurina en combinación con corticosteroides.

Exposición materna:

Han nacido crías normales después de la terapia con mercaptopurina administrada como agente quimioterapéutico único durante el embarazo humano, particularmente cuando se administra antes de la concepción o después del primer trimestre.

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

Exposición paterna

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

Mecanismo de acción

La mercaptopurina es un análogo sulfhidrilo de las bases purínicas, adenina e hipoxantina y actúa como un antimetabolito citotóxico.

La mercaptopurina es un profármaco inactivo que actúa como antagonista de las purinas, pero requiere captación celular y anabolismo intracelular de los nucleótidos de tioguanina para producir citotoxicidad. Los metabolitos de mercaptopurina inhiben la síntesis de novo de purina y las interconversiones de nucleótidos de purina. Los nucleótidos de tioguanina también se incorporan a los ácidos nucleicos y esto contribuye a los efectos citotóxicos del principio activo. Generalmente existe resistencia cruzada entre la mercaptopurina y la tioguanina.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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.

Sobredosis:

Los efectos gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos, diarrea y anorexia, pueden ser los primeros síntomas de una sobredosis. El principal efecto tóxico se produce en la médula ósea, lo que provoca mielosupresión. Es probable que la toxicidad hematológica sea más profunda con una sobredosis crónica que con una sola ingestión de mercaptopurina. También pueden producirse distensión hepática y gastroenteritis.

El riesgo de sobredosis también aumenta cuando se administran inhibidores de la xantina oxidasa concomitantemente con mercaptopurina.

Tratamiento de urgencia

Como no existe un antídoto conocido, se deben controlar estrechamente los recuentos sanguíneos y, si es necesario, instaurar medidas generales de apoyo, junto con una transfusión de sangre adecuada. Las medidas activas (como el uso de carbón activado) pueden no ser efectivas en caso de sobredosis de mercaptopurina a menos que el procedimiento pueda realizarse dentro de los 60 minutos posteriores a la ingestión.

El tratamiento adicional debe ser el que esté clínicamente indicado o recomendado por el centro nacional de toxicología, cuando esté disponible.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01BB02

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L02: Agentes antineoplásicos, L01B: Antimetabolitos, L01BB: Análogos de las purinas.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Los estudios clínicos han demostrado que la absorción de una dosis oral de mercaptopurina en humanos es incompleta y variable, con un promedio de aproximadamente el 50% de la dosis administrada. Se desconocen los factores que influyen en la absorción. La administración intravenosa de una preparación de mercaptopurina en investigación reveló un tiempo de semidesaparición plasmática de 21 minutos en pacientes pediátricos y de 47 minutos en adultos. El volumen de distribución generalmente excedió el del agua corporal total.

Tras la administración oral de 35S-6-Mercaptopurina a un sujeto, se encontró un total del 46% de la dosis en la orina (en forma de metabolitos parentales) en las primeras 24 horas. Se encontraron metabolitos de mercaptopurina en la orina dentro de las 2 horas posteriores a la administración. Se puede encontrar radiactividad (en forma de sulfato) en la orina semanas después. La entrada de mercaptopurina en el líquido cefalorraquídeo es insignificante.

La unión a las proteínas plasmáticas promedia el 19% en el rango de concentración de 10 a 50 mcg/mL (una concentración que sólo se logra mediante la administración intravenosa de mercaptopurina en dosis superiores a 5 a 10 mg/kg).

El control de los niveles plasmáticos de mercaptopurina durante el tratamiento es de valor cuestionable. Existe una dificultad técnica para determinar las concentraciones plasmáticas, que rara vez superan los 1 a 2 mcg/ml después de un tratamiento oral de dos meses. Más importante aún, la mercaptopurina entra rápidamente en las vías anabólicas y catabólicas de las purinas, y los metabolitos intracelulares activos tienen una vida media apreciablemente más larga que el fármaco original. Los efectos bioquímicos de una dosis única de mercaptopurina son evidentes mucho después de que el fármaco original haya desaparecido del plasma. Debido al rápido metabolismo de la mercaptopurina a derivados intracelulares activos, no se espera que la hemodiálisis reduzca apreciablemente la toxicidad de Phannac. No se conocen antagonistas farmacológicos de la acción de la mercaptopurina in vivo.

La mercaptopurina se combina con la hipoxantina y la guanina para formar la enzima hipoxantina-guanina.

La fosforribosiltransferasa (HGPRTasa) se convierte a su vez en ácido tiioinosínico (TIMP). Este nucleótido intracelular inhibe varias reacciones que involucran al ácido inosínico (IMP), incluida la conversión de IMP en ácido xantílico (XMP) y la conversión de IMP en ácido adenílico (AMP) a través del adenilosuccinato (SAMP). Además, el 6-metilthioinosinato (MTIMP) se forma por metilación de TIMP. Se ha informado que tanto TIMP como MTIP inhiben la glutamina-5-fosforribosil pirofosfato amidotransferasa, la primera enzima de los Estados Unidos para la vía novo de la síntesis de ribonucleótidos de purina.

Los experimentos indican que la mercaptopurina radiomarcada se puede recuperar del ADN en un Desoxitioguanosina. Una parte de la mercaptopurina se convierte en derivados nucleotídicos de la 6-tioguanina.

(6-TG) por acciones secuenciales de la hidrogenasa inosinato (IMP) y la xantilato (XMP) aminasa, convirtiendo TIMP en ácido tioguanílico (TGMP).

Los tumores animales resistentes a la mercaptopurina generalmente han perdido la capacidad de convertir la mercaptopurina en TIMP. Sin embargo, está claro que la resistencia a la mercaptopurina también puede adquirirse por otros medios, en particular en las leucemias humanas.

No se sabe con exactitud cuál o cuáles de los efectos bioquímicos de la mercaptopurina son directa o principalmente responsable de la muerte celular.

El catabolismo de la mercaptopurina y sus metabolitos es complejo. En humanos, tras la administración oral de 35S-6-mercaptopurina, la orina contiene mercaptopurina intacta, ácido tiolórico (formado por oxidación directa de la xantina oxidasa, probablemente vía 6-mercpto-8-hidroxiurina) y una concentración de tiopurinas 6-metiladas. Las metiltiopurinas producen cantidades apreciables de sulfato inorgánico. La importancia del metabolismo de la xantina oxidasa se refiere al hecho de que el alopurinol inhibe esta enzima y enlentece el catabolismo de la mercaptopurina y sus metabolitos activos. Una reducción significativa en la dosis de mercaptopurina es obligatoria si se utilizan simultáneamente en el paciente un inhibidor potente de la xantina oxidasa y mercaptopurina.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS:

Mecanismo de acción

La 6-mercaptopurina es un análogo sulfhidrido de las bases purínicas, adenina e hipoxantina y actúa como un antimetabolito citotóxico.

La 6-mercaptopurina es un profármaco inactivo que actúa como antagonista de las purinas, pero requiere la captación celular y el anabolismo intracelular de los nucleótidos de tioguanina para su citotoxicidad. Los metabolitos de la 6-mercaptopurina inhiben la síntesis de novo de purinas y las interconversiones de nucleótidos de purina. Los nucleótidos de tioguanina también se incorporan a los ácidos nucleicos, lo que contribuye a los efectos citotóxicos de la sustancia activa.

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

Absorción

La biodisponibilidad de la mercaptopurina oral muestra una considerable variabilidad interindividual, que probablemente se debe a su metabolismo de primer paso. Cuando se administró por vía oral en una dosis de 75 mg/m² a siete pacientes pediátricos, la biodisponibilidad promedió el 16% de la dosis administrada, con un rango del 5 al 37%.

Después de la administración oral de 6-mercaptopurina 75 mg/m² a 14 niños con leucemia linfoblástica aguda, la C_{max} media fue de 0,89 µM, con un rango de 0,29 -1,82 µM y el T_{max} fue de 2,2 horas con un rango de 0,5 -4 horas. La biodisponibilidad relativa media de 6-mercaptopurina fue aproximadamente un 26 % menor después de la administración con alimentos y leche en comparación con un ayuno nocturno. La 6-mercaptopurina no es estable en la leche debido a la presencia xantina oxidasa (30 % de degradación en 30 minutos).

Distribución

Las concentraciones de mercaptopurina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son bajas o insignificantes después de la administración intravenosa u oral (proporciones LCR; plasma

de 0,05 a 0,27). Las concentraciones en el LCR son mayores después de la administración intratecal.

Biotransformación

La 6-mercaptopurina se metaboliza ampliamente mediante muchas vías de múltiples pasos hacia metabolitos activos e inactivos. Debido al 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 la 6-mercaptopurina o sus metabolitos posteriores son: la enzima polimórfica tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), xantina oxidasa, inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) e hipoxantina guanina fosfribosiltransferasa (HPRT). Las enzimas adicionales involucradas en la formación de metabolitos activos e inactivos son: guanosina monofosfato sintetasa (GMPS, que forma TGN) y inosina trifosfato pirofosfatasa (ITPasa). También hay múltiples metabolitos inactivos formados a través de otras vías. Existe evidencia de que los polimorfismos en los genes que codifican los diferentes sistemas enzimáticos implicados en el metabolismo de la 6-mercaptopurina pueden predecir reacciones adversas al tratamiento con 6-mercaptopurina. Por ejemplo, los individuos con deficiencia de TPMT desarrollan concentraciones muy altas de nucleótidos de tioguanina citotóxicos.

Eliminación

En un estudio con 22 pacientes adultos, el aclaramiento medio de 6-mercaptopurina y la vida media después de la infusión intravenosa fue de 864 ml/min/m² y 0,9 horas, respectivamente. El aclaramiento renal medio informado en 16 de estos pacientes fue de 191 ml/min/m². Sólo alrededor del 20 % de la dosis se excretó en la orina como medicamento intacto después de la administración intravenosa. En un estudio con 7 pacientes niños, el aclaramiento y la vida media media de 6-mercaptopurina después de la infusión intravenosa fue de 719 (+/-610) ml/min/m² y 0,9 (+/-0,3) horas respectivamente.

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

Seguir las instructivas regionales vigentes para el uso de agentes contra el cáncer.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 14 de abril de 2025.