



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-121122564-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-121122564-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VARIMER 50 mg / 6-MERCAPTOPURINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS / 50 mg; aprobado por Certificado N° 47.004.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada VARIMER 50 mg / 6-MERCAPTOPURINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS / 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-10439376-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-10439469-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.004, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-121122564-APN-DGA#ANMAT

Flb

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.02.07 09:59:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.07 09:59:11 -03:00

	VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados	Proyecto de prospecto
---	--	----------------------------------

VARIMER 50mg
6-MERCAPTOPURINA
COMPRIMIDOS RANURADOS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido ranurado contiene:

6-Mercaptopurina.....	50,00 mg
Lactosa Pharmatose 450M.....	33,81 mg
Celulosa Microcristalina PH101.....	32,48 mg
Almidón Glicolato sódico.....	4,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E-15.....	1,22 mg
Estearato de magnesio.....	1,25 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	1,24 mg
Etanol 96°.....	0,042 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente Citotóxico.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de las purinas, código ATC: L01BB02

Mecanismo de acción

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

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

	<p style="text-align: center;">VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados</p>	<p style="text-align: center;">Proyecto de prospecto</p>
---	---	---

La biodisponibilidad de la 6-mercaptopurina oral muestra una variabilidad interindividual considerable, probablemente se debe a su metabolismo de primer paso (cuando se administró por vía oral a una dosis de 75 mg/m² a 7 pacientes pediátricos, la biodisponibilidad tuvo un promedio del 16 % de la dosis administrada, con un intervalo de 5 a 37%).

Después de una administración oral de 6-mercaptopurina a dosis de 75 mg/m² a 14 niños con leucemia linfoblástica aguda, la C_{máx} media fue de 0,89 µM, con un intervalo de 0,29–1,82 µM, y el T_{máx} fue de 2,2 horas, con un intervalo de 0,5–4 horas.

La biodisponibilidad relativa media de la 6-mercaptopurina fue aproximadamente un 26% menor después de la administración con alimentos o leche en comparación con la administración después del ayuno nocturno. La 6-mercaptopurina no es estable en la leche debido a la presencia de la xantina oxidasa (degradación del 30 % en un periodo de 30 minutos) (ver sección "**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**").

Distribución

Las concentraciones de 6-mercaptopurina en líquido cefalorraquídeo (LCR) son bajas o insignificantes después de la administración por vía intravenosa u oral (LCR: índices plasmáticos de 0,05 a 0,27). Las concentraciones en LCR son mayores después de la administración intratecal.

Biotransformación

La 6-mercaptopurina es ampliamente metabolizada en metabolitos activos e inactivos a través de muchas vías metabólicas de múltiples etapas. Debido al complejo metabolismo, la inhibición de una enzima no explica todos los casos de ausencia de eficacia y/o de mielosupresión pronunciada. Las enzimas predominantes responsables del metabolismo de la 6-mercaptopurina o de sus metabolitos resultantes son: la enzima polimórfica tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), la xantina oxidasa, la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) y la hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HPRT). Otras enzimas que intervienen en la formación de metabolitos activos e inactivos son: la guanosina monofosfato sintetasa (GMPS, que forma los TGN) y la inosina trifosfato pirofosfatasa (ITPasa). También existen varios metabolitos inactivos formados a través de otras vías metabólicas.

Existen pruebas de que los polimorfismos en los genes que codifican los diferentes sistemas enzimáticos que intervienen en el metabolismo de la 6-mercaptopurina podrían predecir reacciones adversas al fármaco en el tratamiento con 6-mercaptopurina. Las personas con deficiencia de la enzima TPMT desarrollan una mayor concentración de nucleótidos de tioguanina citotóxicos (ver sección "**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**").

Eliminación

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

	<p style="text-align: center;">VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados</p>	<p style="text-align: center;">Proyecto de prospecto</p>
---	---	---

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en población mayor de 65 años (ver sección “**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**”).

Insuficiencia renal

Los estudios realizados con un profármaco de la 6-mercaptopurina han demostrado que no existen diferencias en la farmacocinética de la 6-mercaptopurina en pacientes urémicos en comparación con pacientes con trasplante renal. Existen muy pocos datos sobre los metabolitos activos de 6-mercaptopurina en la insuficiencia renal (ver sección “**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**”).

La 6-mercaptopurina y/o sus metabolitos se eliminan mediante hemodiálisis. Aproximadamente un 45% de metabolitos radioactivos son eliminados durante una diálisis de 8 horas.

Insuficiencia hepática

Un estudio con un profármaco de la 6-mercaptopurina se llevó a cabo en 3 grupos de pacientes con trasplante renal: pacientes sin hepatopatía, pacientes con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis. El estudio demostró que la exposición a la 6-mercaptopurina fue 1,6 veces superior en pacientes con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y 6 veces superior en pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis, en comparación con los pacientes sin hepatopatía (ver sección “**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**”).

INDICACIONES:

Varimer está indicado para el tratamiento de la leucemia aguda en adultos, adolescentes y niños. Puede utilizarse en el tratamiento de la leucemialinfoblástica aguda y en la Leucemia mieloide aguda M3 (leucemia promielocítica aguda).

POSOLOGIA y FORMA DE ADMINISTRACION:

El tratamiento con VARIMER debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LLA y LPA (LMA M3).

La dosis se establece mediante una estrecha vigilancia de la toxicidad hematológica y se ajusta cuidadosamente en cada paciente de acuerdo con el protocolo de tratamiento utilizado. Dependiendo de la fase del tratamiento, las dosis de partida o las dosis objetivo deben ser menores en pacientes con ausencia o reducción de actividad de la enzima tiopurina metil transferasa (TPMT)

La dosis inicial usual para niños y adultos es de 2,5 mg/kg por día (100 a 200 mg en el adulto promedio y 50 mg en un niño de 5 años de edad) o 50–75 mg/m² de superficie corporal al día, pero la dosis y duración de la administración dependen de la naturaleza y la posología de otros agentes citotóxicos administrados conjuntamente con VARIMER.

La posología debe ajustarse cuidadosamente para adaptarse al paciente individual.

	<p style="text-align: center;">VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados</p>	<p style="text-align: center;">Proyecto de prospecto</p>
---	---	---

VARIMER ha sido utilizada en varios esquemas de terapia combinada para el tratamiento de la leucemia aguda y se deberán consultar las recomendaciones de tratamiento actuales para detalles adicionales.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, es recomendable monitorear la función renal y hepática en estos pacientes y, si hay algún deterioro, debe valorarse la posibilidad de reducir la dosis de VARIMER.

Insuficiencia renal: No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de la 6-mercaptopurina en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se pueden hacer recomendaciones específicas sobre la dosis. Dado que la insuficiencia renal puede hacer más lenta la eliminación de mercaptopurina y sus metabolitos y, por tanto, aumentar su efecto acumulativo, se debe considerar la conveniencia de reducir la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal (CLcr inferior a 50 ml/min) o aumentar el intervalo de dosificación a cada 36 a 48 horas. Se recomienda una estrecha vigilancia de estos pacientes por si presentan reacciones adversas relacionadas con la dosis.

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

Combinación con inhibidores de la xantina oxidasa: Cuando inhibidores de la enzima xantina oxidasa, como alopurinol, oxipurinol o tiopurinol y VARIMER se administran de forma concomitante, sólo debe administrarse el 25% de la dosis habitual VARIMER, ya que los inhibidores de la xantina oxidasa disminuyen la velocidad del catabolismo de la 6-mercaptopurina. No se recomienda la administración concomitante de otros inhibidores de la xantina oxidasa, tales como el febuxostat.

Pacientes con deficiencia de TPMT: La 6-mercaptopurina es metabolizada por la enzima TPMT polimórfica. Los pacientes con ausencia o reducción de la actividad congénita de tiopurina S metiltransferasa (TPMT) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave con dosis convencionales de mercaptopurina y generalmente requieren reducciones considerables de la dosis. No se ha establecido la dosis inicial óptima para los pacientes con deficiencia homocigótica. Se puede recurrir a la genotipificación o fenotipificación de la TPMT para identificar a los pacientes con ausencia o reducción de la actividad de esta enzima. El análisis de la TPMT no puede sustituir a la vigilancia hematológica en los pacientes tratados con mercaptopurina.

Pacientes con variante NUDT15: Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un riesgo mayor de toxicidad grave por 6-mercaptopurina. Por lo general, estos pacientes precisan de una reducción de la dosis; especialmente aquellos que son homocigotos para la variante NUDT15. Se puede considerar el uso de la genotipificación para detectar variantes de NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con 6-mercaptopurina. En cualquier caso, es necesario realizar un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

	VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados	Proyecto de prospecto
---	--	----------------------------------

La posología debe ajustarse cuidadosamente para adaptarse al paciente individual. VARIMER ha sido utilizada en varios esquemas de terapia combinada para el tratamiento de la leucemia aguda y se deberán consultar las recomendaciones de tratamiento actuales para detalles adicionales.

Forma de administración: VARIMER puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben seguir siempre el mismo método de administración. La dosis no se debe tomar con leche ni otros productos lácteos. VARIMER se debe tomar al menos 1 hora antes o 2 horas después de tomar leche u otros productos lácteos. 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.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes previamente mencionados.

Uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:

Dado que las drogas utilizadas en quimioterapia para el cáncer son potencialmente riesgosas, se recomienda que sólo profesionales experimentados con los riesgos de la mercaptopurina y con conocimiento de las leucemias agudas administren esta droga.

Monitorización: Debido a que la 6-mercaptopurina es un potente mielosupresor, durante la inducción de la remisión se debe realizar hemogramas completos diariamente. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante la terapia.

Citotoxicidad y controles hematológicos: El tratamiento con 6-mercaptopurina produce mielosupresión y termina causando leucopenia, trombocitopenia y, con menos frecuencia, anemia, como cualquier combinación de éstos.

Durante el tratamiento es necesaria una cuidadosa vigilancia de los parámetros hematológicos. Los recuentos de leucocitos y plaquetas siguen descendiendo después de interrumpirse el tratamiento, por lo que, ante el primer signo de un descenso anormalmente grande en estos recuentos, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato. La mielosupresión es reversible si se retira la 6-mercaptopurina suficientemente pronto.

Algunos pacientes con déficit congénito de actividad de la enzima TPMT son muy sensibles a los efectos mielosupresores de la 6-mercaptopurina y propensos a una rápida depresión de la médula ósea tras el inicio del tratamiento con 6-mercaptopurina. Este problema puede agravarse con la administración conjunta de principios activos que inhiben a la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. Algunos laboratorios ofrecen pruebas para evaluar el déficit de TPMT, si bien no se ha demostrado que sean capaces de identificar a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por tanto, hace falta un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos. Generalmente se necesitan reducciones importantes de la dosis

	<p style="text-align: center;">VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados</p>	<p style="text-align: center;">Proyecto de prospecto</p>
---	---	---

en pacientes con déficit de TPMT homocigótica para prevenir una mielosupresión potencialmente mortal.

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

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

Hepatotoxicidad: La 6-mercaptopurina es hepatotóxica en animales y en el hombre y se deben controlar las pruebas de función hepática a intervalos semanales durante el tratamiento. Los niveles plasmáticos de gamma glutamil transferasa (GGT) pueden resultar especialmente predictivos para la retirada del medicamento debido a la toxicidad hepática. Se recomienda realizar controles con mayor frecuencia en pacientes que estén recibiendo otro tratamiento potencialmente hepatotóxico o que presente alguna enfermedad hepática pre-existente.

Por lo general, la ictericia clínicamente detectable aparece temprano en el curso del tratamiento (1 a 2 meses); sin embargo, se ha informado ictericia desde 1 semana y hasta 8 años después del inicio de la mercaptopurina.

Se le debe indicar al paciente que interrumpan inmediatamente el tratamiento con 6-mercaptopurina si evidencia ictericia (ver sección "**REACCIONES ADVERSAS**").

Toxicidad renal: Cuando se induzca la remisión y se produzca una rápida lisis celular, se deben monitorear las concentraciones de ácido úrico en la sangre y la orina ante la posible aparición de hiperuricemia e hiperuricosuria, con el riesgo de una nefropatía causada por el ácido úrico. La hidratación y alcalinización de la orina pueden reducir al mínimo las posibles complicaciones renales.

Insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática: Se recomienda precaución durante la administración de la 6-mercaptopurina en pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática. Se debe considerar una reducción de la dosis en estos pacientes y realizar un estrecho control de la respuesta hematológica.

Inmunosupresión: La vacunación con una vacuna de microorganismos vivos puede causar infección en huéspedes inmunodeprimidos. Por consiguiente, no se recomienda la administración de vacunas con microorganismos vivos. En todos los casos, no deben administrarse vacunas con microorganismos vivos a pacientes en remisión hasta que se considere que el paciente es capaz de responder a la vacuna. El intervalo entre la interrupción de la quimioterapia y la recuperación de la capacidad de respuesta del paciente a la vacuna dependerá de la intensidad y el tipo de medicamentos inmunosupresores administrados, la enfermedad subyacente y otros factores.

Pancreatitis en el tratamiento no aprobado de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: Se ha notificado pancreatitis con una frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$ (frecuente) en pacientes tratados para la indicación no autorizada enfermedad inflamatoria intestinal.

	VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados	Proyecto de prospecto
---	--	----------------------------------

Deficiencia de TPMT: Hay personas con déficit congénito de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) que pueden ser inusualmente sensibles al efecto mielosupresor de la 6-mercaptopurina y proclives a desarrollar depresión de la médula ósea después del inicio del tratamiento con 6-mercaptopurina. Individuos con una deficiencia hereditaria del enzima TPMT pueden ser extraordinariamente sensibles al efecto mielosupresor de la mercaptopurina y ser propensos a desarrollar una aplasia medular rápida tras el inicio del tratamiento con mercaptopurina. Este problema puede exacerbarse por la administración concomitante de fármacos que inhiben la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. También se ha notificado una posible asociación entre la disminución de la actividad de la TPMT y leucemias secundarias y mielodisplasias en pacientes que recibieron 6-mercaptopurina en combinación con otros citotóxicos (ver sección “**REACCIONES ADVERSAS**”). Aproximadamente 0,3% (1:300) de los pacientes tienen poca actividad enzimática o no detectable. Aproximadamente 10% de los pacientes tienen una baja o intermedia actividad de la enzima TPMT y casi el 90% de las personas tienen una actividad de la enzima TPMT normal. Puede haber también un grupo de aproximadamente el 2% que presentan una alta actividad de la enzima TPMT. Algunos laboratorios ofrecen análisis para detectar déficit de TPMT, aunque no se ha demostrado que estos análisis identifiquen a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por tanto, sigue siendo necesaria una vigilancia estrecha de los recuentos de células sanguíneas.

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

Hipersensibilidad: En el caso de los pacientes en los cuales se sospeche que anteriormente han presentado una reacción de hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina, se recomienda no utilizar su profármaco azatioprina, a menos que se haya confirmado que el paciente presenta hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina mediante análisis de alergología y que los resultados de los análisis sean negativos para azatioprina. Puesto que la azatioprina es un profármaco de la 6-mercaptopurina, en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la azatioprina deberá evaluarse la hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina antes de iniciar el tratamiento.

Síndrome de activación macrofágica: El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con patologías autoinmunitarias, en concreto con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (indicación no autorizada) y puede haber una mayor susceptibilidad a desarrollar la patología con el uso de 6-mercaptopurina. Si se produce o se sospecha que hay SAM, la evaluación y el tratamiento deben comenzar lo antes posible y se debe suspender el tratamiento con 6-mercaptopurina. Los médicos deben estar atentos a síntomas de infección como VEB y citomegalovirus (CMV), ya que estos son desencadenantes conocidos del SAM.

Infecciones: Los pacientes tratados con 6-mercaptopurina en monoterapia o en combinación con otros agentes inmunosupresores, como los corticosteroides, han

	<p style="text-align: center;">VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados</p>	<p style="text-align: center;">Proyecto de prospecto</p>
---	---	---

mostrado una mayor susceptibilidad frente a infecciones virales, fúngicas y bacterianas, incluyendo infecciones severas o atípicas y reactivaciones vírales. Las patologías infecciosas y las complicaciones pueden ser más severas en estos pacientes que en pacientes que no hayan recibido tratamiento. La exposición previa o la infección por el virus de la varicela zóster deben determinarse antes del inicio del tratamiento. Se puede considerar seguir las guías locales, que pueden incluir tratamiento profiláctico en caso necesario. Se debe considerar realizar análisis serológicos para la detección de la hepatitis B antes del inicio del tratamiento. Se puede considerar seguir las guías locales, que pueden incluir tratamiento profiláctico en los casos que han sido confirmados como positivos mediante los análisis serológicos. Se han notificado casos de sepsis neutropénica en pacientes que han recibido 6-mercaptopurina para la LLA.

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

Pacientes con variante NUDT15: Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un riesgo mayor de sufrir toxicidad grave por 6-mercaptopurina, como por ejemplo leucopenia y alopecia, de dosis convencionales de tratamiento con tiopurinas. Habitualmente necesitan una reducción de la dosis, especialmente los que son homocigotos para la variante NUDT15. La frecuencia de NUDT15 c.415C>T presenta una variabilidad étnica de aproximadamente el 10% en personas de Asia Oriental, del 4% en hispanos, del 0,2% en europeos y del 0% en africanos. En cualquier caso, es necesario realizar un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

Población pediátrica: Se han notificado casos de hipoglucemia sintomática en niños con LLA que habían recibido 6-mercaptopurina. La mayoría de los casos notificados fueron en niños menores de seis años o con bajo índice de masa corporal.

Síndrome de Lesch-Nyhan: Hay pocas pruebas que indiquen que la 6-mercaptopurina o su profármaco azatioprina sean eficaces en pacientes con el trastorno hereditario llamado déficit de la hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (síndrome de Lesch-Nyhan).

Exposición a la luz ultravioleta: Los pacientes tratados con 6-mercaptopurina son más sensibles al sol. Debe limitarse la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta y deberá recomendarse a los pacientes que usen ropa protectora y que utilicen un protector solar con un factor de protección alto.

Anticoncepción en hombres y mujeres: Los datos sobre la teratogenia de la 6-mercaptopurina en seres humanos son contradictorios. Los hombres y las mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta por lo menos tres meses (hombres) y 6 meses (mujeres) después de recibir la última dosis. Los estudios realizados en animales indican la existencia de efectos embriotóxicos y embrioletales.

Interacciones:

Inhibidores de la xantina oxidasa: Los pacientes tratados con inhibidores de la enzima xantina oxidasa, como alopurinol, oxipurinol o tiopurinol y la 6-mercaptopurina sólo deben

	VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados	Proyecto de prospecto
---	--	----------------------------------

recibir el 25% de la dosis habitual de 6-mercaptopurina, ya que el alopurinol disminuye la velocidad del catabolismo de la 6-mercaptopurina (ver sección "**POSOLOGIA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**" y Sección "**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**").

Anticoagulantes: Cuando se administren anticoagulantes orales conjuntamente con 6-mercaptopurina, se recomienda realizar un mayor control del CIN (Cociente Internacional Normalizado) (ver sección "**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**").

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

Uso durante el embarazo: La 6-mercaptopurina no debe administrarse en pacientes embarazadas o que puedan estarlo sin una evaluación minuciosa de sus riesgos y beneficios. Se ha demostrado que existe una transmisión considerable de mercaptopurina y sus metabolitos de la madre al feto a través de la placenta y el líquido amniótico. Se han notificado casos de nacimiento prematuro y bajo peso al nacer tras la exposición materna a 6-mercaptopurina. También se han notificado anomalías congénitas y abortos tras la exposición materna o paterna. Las mujeres que reciben mercaptopurina en el primer trimestre del embarazo tienen una mayor incidencia de aborto espontáneo; Se desconoce el riesgo de malformaciones en la descendencia que sobrevive a la exposición durante el primer trimestre. En una serie de 28 mujeres que recibieron mercaptopurina después del primer trimestre de embarazo, tres mujeres murieron antes de dar a luz, una dio a luz un bebé que nació muerto y otra abortó; no hubo casos de fetos de microscópicamente anormales. Se han notificado numerosas anomalías congénitas después del tratamiento materno con 6-mercaptopurina en combinación con otras quimioterapias.

Un informe epidemiológico más reciente sugiere que el riesgo de nacimiento prematuro, bajo peso al nacer a término o anomalías congénitas no se encuentra aumentado en mujeres expuestas a 6-mercaptopurina durante el embarazo.

Datos en animales: La mercaptopurina fue letal para los embriones y teratogénica en varias especies animales (rata, ratón, conejo y hámster) en dosis inferiores a la dosis humana recomendada.

Se recomienda vigilar a los recién nacidos de mujeres expuestas a 6-mercaptopurina durante el embarazo por si presentan alteraciones hematológicas o inmunológicas.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

Potencial mutagénico y carcinogénico: Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluyendo mercaptopurina, presentan un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos y otros tumores malignos, especialmente cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ. Este mayor riesgo parece estar relacionado con el grado y la duración de la inmunosupresión. Se ha notificado que la interrupción de la inmunosupresión puede conseguir una regresión parcial del trastorno linfoproliferativo. Un tratamiento con varios inmunosupresores (incluyendo tiopurinas) se debe usar con precaución ya que puede

	VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados	Proyecto de prospecto
---	--	----------------------------------

provocar trastornos linfoproliferativos, en algunos de los cuales se han notificado muertes. Una combinación de varios inmunosupresores, administrados simultáneamente, aumenta el riesgo de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB)

Se observaron aumentos de las aberraciones cromosómicas en los linfocitos periféricos de pacientes con leucemia, en un paciente con carcinoma de células renales tratados con una dosis no especificada de 6-mercaptopurina y en pacientes con enfermedad renal crónica tratados a dosis de 0,4–1,0 mg/kg/día. Por su efecto en el ácido desoxirribonucleico celular (ADN), la 6-mercaptopurina es potencialmente cancerígena y se debe considerar el riesgo teórico de carcinogenia con este tratamiento.

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 grave, una paciente mujer desarrolló leucemia mieloide crónica.

Se ha notificado la aparición de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal* tratados con azatioprina (el profármaco de la 6-mercaptopurina) o con 6-mercaptopurina, con o sin tratamiento concomitante con anticuerpos contra el TNF (factor de necrosis tumoral) alfa. Este tipo infrecuente de linfoma de células T cursa agresivamente y suele ser mortal (ver también la sección "**REACCIONES ADVERSAS**").

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

Fertilidad: Se desconoce el efecto del tratamiento de 6-mercaptopurina en la fertilidad humana, pero se han dado casos de éxito de paternidad/maternidad tras recibir tratamiento durante la infancia o la adolescencia. Se ha descrito oligospermia profunda transitoria tras la exposición a 6-mercaptopurina en combinación con corticosteroides. Se recomienda monitorear a los recién nacidos de mujeres expuestas a mercaptopurina durante el embarazo por si presentan alteraciones hematológicas o inmunológicas.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No hay datos del efecto de la 6-mercaptopurina sobre el rendimiento en conducción o la capacidad para utilizar máquinas. No puede predecirse un efecto perjudicial sobre estas actividades a partir de la farmacología del fármaco.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad:

La principal reacción adversa al tratamiento con 6-mercaptopurina es la mielosupresión (supresión de la médula ósea) que termina causando leucopenia y trombocitopenia.

	VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

Existe una falta de documentación clínica moderna acerca de la 6-mercaptopurina que pueda servir como apoyo para determinar con exactitud la frecuencia de las reacciones adversas. Las categorías de frecuencias asignadas a las siguientes reacciones adversas son estimadas: para la mayoría de las reacciones, no se dispone de datos adecuados para calcular la incidencia. Las reacciones adversas pueden variar en su incidencia, en función de la dosis recibida y también cuando se administra en combinación con otros agentes terapéuticos.

Tabla de reacciones adversas:

Los siguientes acontecimientos se consideran reacciones adversas. Las reacciones adversas se presentan por clase de sistema y órgano y por orden de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas según la clasificación por órgano y sistema, y frecuencia

Sistema orgánico	Frecuencia	Efectos secundarios
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones asociadas a neutropenia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Raras	Neoplasias incluyendo trastornos linfoproliferativos, cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ (ver sección " ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ").
	Muy raras	Leucemia y mielodisplasia secundarias.
	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T* (ver sección " ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ")
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Supresión de la médula ósea; leucopenia y trombocitopenia.
	Frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Artralgia, exantema, fiebre medicamentosa
	Raras	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: edema facial
	Frecuencia no conocida	Síndrome de activación macrófaga

	VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados	Proyecto de prospecto
---	--	----------------------------------

Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas; vómitos; pancreatitis en la población con EII (una indicación no aprobada), Estomatitis,
	Raras	Úlceras bucales; pancreatitis (en las indicaciones aprobadas)
	Muy raras	Úlceras intestinales
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Estasis biliar; hepatotoxicidad
	Poco frecuentes	Necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Alopecia
	Frecuencia no conocida	Fotosensibilidad
		Eritema nodoso
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes	Anorexia
	Frecuencia no conocida	Hipoglucemia [#]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raras	Oligospermia temporal

[#]En la población pediátrica.

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

Descripción de determinadas reacciones adversas:

Trastornos hepatobiliares: La 6-mercaptopurina es hepatotóxica en animales y en el ser humano. Los hallazgos histológicos en el ser humano han demostrado necrosis hepática y estasis biliar. La incidencia de hepatotoxicidad varía considerablemente y puede producirse con cualquier dosis, pero se produce con más frecuencia cuando se supera la dosis recomendada de 2,5 mg/kg de peso corporal al día o 75 mg/m² de superficie corporal al día. La monitorización de los análisis de la función hepática puede permitir la detección precoz de la toxicidad hepática. Los niveles plasmáticos de gamma glutamil transferasa (GGT) pueden resultar especialmente predictivos para la retirada del medicamento debido a la toxicidad hepática. Esta suele ser reversible si se interrumpe la terapia con 6-mercaptopurina lo suficientemente pronto y no ha ocurrido daño hepático fatal.

Experiencia en ensayos clínicos: Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Según los ensayos multicéntricos de grupo cooperativo de LLA, la reacción adversa más común que se presentó en > 20% de los pacientes fue la mielosupresión, que incluía anemia, neutropenia, linfopenia y trombocitopenia. Las reacciones adversas que ocurrieron

	VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados	Proyecto de prospecto
---	--	----------------------------------

en el 5% al 20% de los pacientes incluyeron anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, malestar y erupción cutánea. Las reacciones adversas que ocurrieron en <5% de los pacientes incluyeron urticaria, hiperuricemia, lesiones orales, aumento de transaminasas, hiperbilirrubinemia, hiperpigmentación, infecciones y pancreatitis. Las lesiones orales se asemejan a aftas más que a ulceraciones antifólicas. Las reacciones adversas tardías o tardías incluyen fibrosis hepática, hiperbilirrubinemia, alopecia, fibrosis pulmonar, oligospermia y neoplasias malignas secundarias. Se ha informado fiebre medicamentosa con mercaptopurina. Las reacciones adversas adicionales que se han informado en pacientes que han recibido mercaptopurina incluyen fotosensibilidad, hipoglucemia e hipertensión portal.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

La administración de 6-mercaptopurina con alimentos puede disminuir ligeramente la exposición sistémica, aunque es poco probable que este efecto sea clínicamente significativo. Por consiguiente, 6-mercaptopurina puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben sistematizar el método de administración. Las dosis no deben tomarse con leche ni otros productos lácteos, ya que contienen xantina oxidasa, una enzima que metaboliza a la 6-mercaptopurina y que puede, por tanto, reducir las concentraciones plasmáticas de mercaptopurina.

Efecto de otros medicamentos sobre VARIMER

Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol y otros inhibidores de la xantina oxidasa: El alopurinol, oxipurinol y tiopurinol inhiben la actividad de la xantina oxidasa, lo cual da lugar a una reducción de la conversión del ácido 6-tioinosínico biológicamente activo a ácido 6-tioúrico biológicamente inactivo. Cuando se administre alopurinol conjuntamente con 6-mercaptopurina, es fundamental que se reduzca a la cuarta parte la dosis normal de 6-mercaptopurina, puesto que el alopurinol hace más lento el metabolismo de la 6-mercaptopurina a través de la xantina oxidasa. También otros inhibidores de la xantina oxidasa, como el febuxostat, pueden hacer más lento el metabolismo de la mercaptopurina, por lo que no se recomienda su administración concomitante ya que los datos son insuficientes para recomendar una reducción adecuada de la dosis. Si no se disminuye la dosis, resultará en un retraso del catabolismo de la mercaptopurina y en la fuerte posibilidad de inducir toxicidad severa.

Usualmente hay resistencia cruzada entre mercaptopurina y tioguanina.

Aminosalicilatos: Hay análisis in vitro de que los derivados del aminosalicilato (p. ej., olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT. Por consiguiente, puede ser necesario considerar la administración de dosis más bajas de 6-mercaptopurina cuando se administre de forma concomitante con derivados del aminosalicilato (ver sección “**ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**”).

Metotrexato: El metotrexato (20 mg/m² por vía oral) aumenta el ABC de la 6-mercaptopurina en un 31% aproximadamente y el metotrexato (2 o 5 g/m² por vía intravenosa) aumenta el ABC de la 6-mercaptopurina en un 69 y 93%, respectivamente. Por tanto, cuando la 6-mercaptopurina se administra de forma simultánea con una dosis alta de metotrexato, debe ajustarse la dosis y los recuentos de glóbulos blancos deben controlarse muy de cerca.

	VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados	Proyecto de prospecto
---	--	----------------------------------

Infliximab: Se han observado interacciones entre azatioprina, un profármaco de la 6-mercaptopurina, e infliximab. Los pacientes que estaban en tratamiento con azatioprina presentaron elevaciones temporales de las concentraciones de 6-TGN (nucleótido 6-tioguanina, un metabolito activo de la azatioprina) y disminuciones de la cifra media de leucocitos en las primeras semanas después de la infusión de infliximab; dichas cifras volvieron a los valores previos al cabo de 3 meses. Por tanto, es necesaria una estrecha monitorización de los parámetros hematológicos si 6-mercaptopurina se administra con el tratamiento concomitante de Infliximab.

Ribavirina: La ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) dando lugar a una menor producción de nucleótidos activos 6-tioguanina. Se ha notificado mielosupresión intensa después de la administración concomitante de un profármaco de la mercaptopurina y ribavirina; por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de 6-mercaptopurina y ribavirina (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y sección Propiedades farmacocinéticas).

Fármacos mielosupresores: Deberá procederse con precaución cuando se combine la 6-mercaptopurina con otros fármacos mielosupresores; es posible que sea necesario reducir la dosis en función de los controles hematológicos.

trimetoprim-sulfametoxazol: Se ha observado un aumento de la supresión de la médula en algunos pacientes que también estaban recibiendo trimetoprim-sulfametoxazol.

Efectos de la mercaptopurina sobre otros medicamentos

Vacuna contra la fiebre amarilla: La administración concomitante de la vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicada, debido al riesgo de enfermedad mortal en pacientes inmunodeprimidos. No se recomienda el uso de otras vacunas con otros organismos vivos en pacientes inmunodeprimidos.

Anticoagulantes: Se ha notificado la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina, cuando se administra junto con 6-mercaptopurina. Se recomienda monitorear el valor del RIN (Razón Internacional Normalizado) durante la administración concomitante con anticoagulantes orales.

Antiepilépticos: Los medicamentos citotóxicos pueden reducir la absorción intestinal de fenitoína. Se recomienda una estrecha vigilancia de las concentraciones séricas de fenitoína. Es posible también que alteren las concentraciones de otros medicamentos antiepilépticos. Durante el tratamiento con 6-mercaptopurina se recomienda una estrecha vigilancia de las concentraciones séricas de antiepilépticos y los ajustes oportunos de la dosis.

SOBREDOSIS:

Los efectos gastrointestinales náuseas, vómitos, diarrea y anorexia podrían ser síntomas precoces de que se ha producido sobredosis. El principal efecto tóxico se produce sobre la médula ósea, conduciendo a mielosupresión. Es probable que la toxicidad hematológica

	VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

sea más profunda con la sobredosis crónica que con una ingestión única de 6-mercaptopurina. Puede producirse también disfunción hepática y gastroenteritis. El riesgo de sobredosis también está aumentado cuando se administra inhibidores de la xantina oxidasa simultáneamente con 6-mercaptopurina (ver sección **“INTERACCIÓN MEDICAMENTOSAS y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN”**).

Como no existe antídoto conocido, debe monitorearse estrechamente el cuadro sanguíneo y deben instaurarse medidas de apoyo generales, junto con transfusión sanguínea adecuada, si es necesario. Las medidas activas (como el uso de carbón activado) deberían no ser efectivas en caso de sobredosis de 6-mercaptopurina a menos que el procedimiento pueda llevarse a cabo dentro de los 60 minutos posteriores a la ingestión. El manejo posterior debe realizarse como esté clínicamente indicado o según recomiende el centro de toxicología nacional.

Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”. Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)

Hospital de Agudos “J. A. Fernández”. División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767

Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”. Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 25 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR ENTRE 15 °C Y 25 °C EN LUGAR SECO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 47.004

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica

Fecha última revisión: Octubre 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-121122564 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 07:26:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 07:26:44 -03:00

	VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados	Proyecto de Información al paciente
---	--	--

PROYECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

VARIMER 50mg

6-Mercaptopurina

Comprimidos ranurados

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Puede que necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es VARIMER y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar VARIMER
3. Cómo tomar VARIMER
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VARIMER
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es VARIMER y para qué se utiliza

VARIMER contiene el principio activo mercaptopurina. La mercaptopurina pertenece a un grupo de medicamentos denominados citotóxicos (también conocidos como quimioterapia) y actúa reduciendo el número de células sanguíneas nuevas que produce el organismo.

VARIMER se utiliza en el tratamiento de cáncer de la sangre (leucemia) en adultos, adolescentes y niños.

Se trata de una enfermedad de rápida propagación que produce un aumento del número de glóbulos blancos nuevos. Estos glóbulos blancos nuevos son inmaduros (no están totalmente formados), por lo que no pueden crecer ni funcionar correctamente. Por consiguiente, no pueden combatir las infecciones y pueden causar hemorragias.

Consulte a su médico si desea más información sobre esta enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar VARIMER

No tome VARIMER:

- Si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

	VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados	Proyecto de Información al paciente
---	--	--

- No se vacune contra la fiebre amarilla mientras esté tomando mercaptopurina, porque puede ser mortal.

Si no está seguro, consulte a su médico antes de empezar a tomar los comprimidos de VARIMER.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar VARIMER:

- Sí le han administrado recientemente una vacuna o va a ser vacunado, o si se ha vacunado contra la fiebre amarilla.
- Mientras esté tomando VARIMER, no se recomienda la administración de vacunas (como la vacuna contra la gripe, las paperas, BCG, etc.) hasta que su médico le indique que lo haga. Esto es porque algunas vacunas pueden provocarle una infección si se administran mientras está tomando VARIMER.
- Sí padece problemas renales o hepáticos, porque el médico deberá comprobar que sus órganos funcionan correctamente.
- Sí padece una enfermedad que hace que su organismo produzca una cantidad insuficiente de una enzima llamada TPMT (tiopurina metiltransferasa), ya que es posible que su médico tenga que ajustarle la dosis.
- Sí es alérgico a un medicamento llamado azatioprina (que también se utiliza para tratar el cáncer).
- informe a su médico si ha tenido varicela, herpes zóster o hepatitis B (una enfermedad hepática causada por un virus).
- Sí padece un trastorno genético llamado Síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedad rara que se incluye dentro de errores congénitos del metabolismo
- Sí tiene previsto tener un hijo. Esto es aplicable tanto a hombres como a mujeres. Mercaptopurina puede ser perjudicial para los espermatozoides o los óvulos (ver 'Embarazo, lactancia y fertilidad' – más abajo).

En algunos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que han recibido tratamiento con mercaptopurina ha aparecido un tipo infrecuente y agresivo de cáncer denominado linfoma hepatoesplénico de células T (ver sección 4).

Tomar VARIMER puede aumentar su riesgo de:

Desarrollar una patología grave denominada síndrome de activación macrofágica (activación excesiva de los glóbulos blancos asociada a la inflamación), que se produce por lo general en personas que tienen ciertos tipos de artritis.

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

Si está recibiendo tratamiento inmunosupresor, tomar VARIMER puede aumentar su riesgo de:

- Tumores, incluyendo cáncer de piel. Por lo tanto, cuando tome VARIMER evite la exposición excesiva a la luz del sol, lleve ropa protectora y use filtros solares de protección con un factor de protección elevado.
- Trastornos linfoproliferativos
- El tratamiento con VARIMER aumenta su riesgo de tener un tipo de cáncer llamado trastorno linfoproliferativo y otros tumores malignos. Con un

	VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados	Proyecto de Información al paciente
---	--	--

tratamiento que contenga varios inmunosupresores (incluyendo tiopurinas), esto puede provocar la muerte.

- La combinación de múltiples inmunosupresores, administrados simultáneamente, aumenta el riesgo de trastornos del sistema linfático debidos a una infección vírica (trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr [VEB]).

Si no está seguro de si alguna de las situaciones anteriores le aplica a usted, hable con su médico antes de tomar mercaptopurina.

Análisis de sangre

El tratamiento con VARIMER podría afectar a su médula ósea. Esto significa que podría producirse una disminución del número de glóbulos blancos, plaquetas y (con menos frecuencia) glóbulos rojos en su sangre. Su médico le realizará análisis de sangre cada día durante el periodo inicial de su tratamiento (inducción) y, como mínimo, semanalmente durante el periodo más avanzado de su tratamiento (mantenimiento). Esto se realiza para controlar los niveles de dichas células en su sangre. Si deja de tomar el tratamiento lo suficientemente pronto, los niveles de sus células volverán a la normalidad.

Es posible que su médico le pida un análisis de sangre durante el tratamiento con VARIMER para comprobar el recuento de células sanguíneas, también le puede pedir otras pruebas genéticas (por ejemplo, examinar la TPMT y/o los genes NUDT15) antes o durante el tratamiento para determinar si puede verse afectada la respuesta al medicamento debido a sus genes. Su médico ajustará la dosis de VARIMER dependiendo de los resultados de estos análisis.

Función hepática

VARIMER es tóxica para el hígado. Por este motivo su médico realizará pruebas semanales del funcionamiento de su hígado mientras esté tomando VARIMER. En caso de que tenga una enfermedad hepática preexistente o de que esté tomando otros medicamentos que podrían afectar al hígado, su médico realizará pruebas con mayor frecuencia. Si nota que la parte blanca de sus ojos o que su piel adquiere una coloración amarillenta (ictericia) informe a su médico de inmediato ya que podría ser necesario suspender el tratamiento inmediatamente.

Infecciones

Cuando se recibe tratamiento con VARIMER, el riesgo de sufrir infecciones virales, fúngicas y bacterianas es mayor, y estas infecciones pueden ser más graves. Ver también sección 4.

Antes de empezar el tratamiento, informe a su médico si ha sufrido o no varicela, herpes o hepatitis B (una enfermedad hepática causada por un virus).

Mutación del gen NUDT15

Si tiene una mutación heredada en el gen NUDT15 (un gen implicado en la descomposición de VARIMER en el organismo), tiene un mayor riesgo de infecciones y de pérdida del cabello, y en este caso su médico podría darle una dosis menor.

	VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados	Proyecto de Información al paciente
---	--	--

Sol y luz ultravioleta

Cuando se toma VARIMER se es más sensible al sol y a la luz ultravioleta. Debe asegurarse de limitar su tiempo de exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta, de usar ropa protectora y de utilizar un protector solar con un factor de protección solar (FPS) alto.

Niños y adolescentes

En ocasiones se han visto niveles bajos de azúcar (más sudoración de la habitual, náuseas, mareos, confusión, etc.) en niños, principalmente en niños menores de seis años o con bajo índice de masa corporal. Si ocurre eso, consulte al médico de su hijo.

Si no está seguro de si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso, consulte a su médico antes de tomar VARIMER.

Otros medicamentos y VARIMER

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Ribavirina (que se utiliza en el tratamiento de infecciones por virus). No se recomienda su administración de forma conjunta debido a que puede producir mielosupresión grave, (disminución de la actividad de formación de células sanguíneas).
- Otros medicamentos citotóxicos (quimioterapia - se utiliza para el tratamiento del cáncer).
- Otros medicamentos cuya toxicidad primaria o secundaria es la mielosupresión (disminución de la actividad de formación de células sanguíneas).
- Alopurinol, tiopurinol, oxipurinol y febuxostat (se utiliza para el tratamiento de la gota).
- Olsalazina o mesalazina (utilizados para tratar la enfermedad de Crohn y un trastorno intestinal llamado colitis ulcerosa).
- Sulfasalazina (que se utiliza para tratar la artritis reumatoide o la colitis ulcerosa).
- Metotrexato (que se utiliza para tratar la artritis reumatoide o la psoriasis grave), la administración por vía oral de metotrexato aumenta la concentración sanguínea de mercaptopurina.
- Infliximab (que se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante o la psoriasis grave).
- Warfarina y acenocumarol (que se utilizan para 'fluidificar' la sangre).
- Antiepilépticos como fenitoína, carbamazepina. Puede que sea necesario vigilar las concentraciones sanguíneas de los antiepilépticos y ajustar la dosis en caso necesario.
- 6-tioguanina (antineoplásico), ya que existe resistencia cruzada entre ambos medicamentos,
- Azatioprina si se ha presentado una reacción alérgica a mercaptopurina



**VARIMER 50mg
6-MERCAPTOPURINA
comprimidos ranurados**

**Proyecto de
Información
al paciente**

Vacunaciones durante el tratamiento con VARIMER

Si le han administrado recientemente una vacuna o va a ser vacunado, es importante que lo consulte antes con su médico. Mientras esté tomando VARIMER, no se recomienda la administración de vacunas con microorganismos vivos (como las vacunas contra la polio, el sarampión, las paperas y la rubeola) hasta que su médico le indique que lo haga. Esto es porque algunas vacunas pueden provocarle una infección si se administran mientras está tomando VARIMER.

Toma de VARIMER con alimentos y bebidas

Puede tomar VARIMER con alimentos o con el estómago vacío, pero el método elegido debe ser el mismo todos los días. Debe tomar el medicamento al menos 1 hora antes o 2 horas después de ingerir leche o derivados lácteos, ya que la leche o los derivados lácteos pueden hacer que el medicamento pierda eficacia.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No tome VARIMER si está pensando en tener un hijo sin consultar antes a su médico. Esto es aplicable tanto a hombres como a mujeres. VARIMER puede ser perjudicial para los espermatozoides o los óvulos. Usted y su pareja deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar un embarazo mientras uno de los dos esté tomando VARIMER. Tanto los hombres como las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo efectivo hasta por lo menos 3 meses después de recibir la última dosis del tratamiento. Si ya está embarazada, informe a su médico antes de tomar VARIMER.

VARIMER no se debe manipular por mujeres embarazadas, tengan previsto quedarse embarazadas o estén en periodo de lactancia.

No se recomienda dar el pecho durante el tratamiento con VARIMER. Consulte a su médico.

Conducción y uso de máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de VARIMER en la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. No se espera que mercaptopurina afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Consulte a su médico o farmacéutico.

VARIMER contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar VARIMER

VARIMER debe ser recetada únicamente por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de los distintos tipos de cáncer de la sangre.

- Cuando tome VARIMER, su médico le realizará análisis de sangre periódicamente con el fin de comprobar la cantidad y el tipo de células en su sangre y asegurarse de que su hígado esté funcionando correctamente.
- Su médico también podrá solicitar otros análisis de sangre y orina para vigilar el funcionamiento de sus riñones y medir los niveles de ácido úrico. El ácido úrico es una sustancia natural producida por el organismo y sus niveles pueden



**VARIMER 50mg
6-MERCAPTOPURINA
comprimidos ranurados**

**Proyecto de
Información
al paciente**

aumentar durante el tratamiento con VARIMER. Los niveles elevados de ácido úrico pueden dañar los riñones.

- Es posible que algunas veces su médico cambie su dosis de VARIMER en función de los resultados de dichos análisis.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis inicial habitual en adultos y niños es de 25 a 75 mg por m² de superficie corporal cada día.

Su médico le calculará y ajustará la dosis teniendo en cuenta su peso corporal, los resultados de los análisis de sangre, si está o no tomando otros medicamentos para la quimioterapia y su función renal y hepática.

Consulte a su médico si tiene dudas sobre la dosis que debe tomar.

Trague los comprimidos enteros. No mastique los comprimidos. Los comprimidos no deben partirse ni machacarse. Si usted o su cuidador manipulan comprimidos partidos, deben lavarse las manos inmediatamente.

VARIMER con comida y bebida

Puede tomar VARIMER con alimentos o con el estómago vacío, pero el método elegido debe ser el mismo todos los días. Debe tomar el medicamento al menos 1 hora antes o 2 horas después de ingerir leche o derivados lácteos.

Es importante que tome VARIMER por la noche para que el medicamento sea más eficaz.

Si toma más VARIMER de la que debe

Si toma más VARIMER de la que debe, informe a su médico o acuda a un hospital de inmediato. Es posible que tenga náuseas, vómitos o diarrea. Lleve la caja del medicamento con usted y este prospecto. En caso de sobredosis llame al Servicio de Información Toxicológica, indicando el medicamento y la cantidad ingerida:

- Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160
- Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)
- Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767
- Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

Si olvidó tomar VARIMER

Informe a su médico. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con VARIMER

No deje de tomar su medicamento salvo por indicación de su médico o es posible que sufra una recaída de su enfermedad.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

	VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados	Proyecto de Información al paciente
---	--	--

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si presenta alguno de los efectos secundarios siguientes, consulte a su médico especialista o acuda a un hospital inmediatamente:

Reacción alérgica, cuyos signos pueden ser:

- Erupciones cutáneas
- Temperatura elevada
- Dolor articular
- Edema facial

Cualquier signo de fiebre o infección (dolor de garganta, llagas en la boca o problemas urinarios)

Cualquier hematoma o sangrado inesperado, ya que podría indicar que está produciendo un número insuficiente de un cierto tipo de células de la sangre.

Si se encuentra mal repentinamente (aunque su temperatura sea normal), con dolor abdominal y ganas de vomitar, ya que podría ser un signo de inflamación del páncreas.

Coloración amarillenta de la parte blanca de los ojos o la piel (ictericia)

Consulte a su médico si presenta alguno de los siguientes efectos adversos que también pueden producirse con este medicamento:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)


- Disminución del número de glóbulos blancos (leucocitos) y plaquetas (puede detectarse en los análisis de sangre)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Ganas de vomitar (náuseas o vómitos)
- Daño hepático - puede detectarse en los análisis de sangre
- Disminución del número de glóbulos rojos que puede causarle cansancio, mareo o disnea - una enfermedad llamada anemia
- Pérdida del apetito
- Inflamación de la boca (estomatitis)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Úlceras en la boca
- Inflamación del páncreas
- Dolor articular
- Erupción cutánea
- Fiebre
- Daños permanentes en el hígado (necrosis hepática)

	<p style="text-align: center;">VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados</p>	<p style="text-align: center;">Proyecto de Información al paciente</p>
---	---	---

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Caída del cabello
- En hombres: disminución temporal del recuento de espermatozoides
- Edema facial
- Diversos tipos de cáncer, incluyendo cánceres de sangre, linfáticos y de piel

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Un tipo de leucemia distinto al que se está tratando
- Úlceras en el intestino

Otros efectos adversos (de frecuencia no conocida):

- Un tipo infrecuente de cáncer (linfoma hepatoesplénico de células T)
- Sensibilidad a la luz solar que produce reacciones cutáneas
- Nódulos en la piel (eritema nodoso)
- Síndrome de activación macrófagica (activación excesiva de los glóbulos blancos asociada a la inflamación)

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

- Se han notificado casos de hipoglucemia (disminución de glucosa en sangre) que puede manifestarse con más sudoración de la habitual, náuseas, mareos, confusión, etc., en niños que habían recibido mercaptopurina, de frecuencia no conocida. No obstante, la mayoría de los casos notificados fueron en niños menores de seis años y con bajo peso corporal.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

5. Conservación de VARIMER

- Conservar en lugar seco, a temperatura Conservar en lugar seco, a temperatura entre 15°C y 25°C.
- Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

6. Composición de VARIMER

- El principio activo es 6-Mercaptopurina. Cada comprimido contiene 50,00 mg de 6-Mercaptopurina.

 VARIFARMA <i>Compromiso con la calidad</i> LATINOAMÉRICA	VARIMER 50mg 6-MERCAPTOPURINA comprimidos ranurados	Proyecto de Información al paciente
--	--	--

- Los demás componentes son: Lactosa Pharmatose 450M; Celulosa Microcristalina PH101; Almidón Glicolato sódico; Hidroxipropilmetilcelulosa E-15; Estearato de magnesio; Dióxido de silicio coloidal; Etanol 96°.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 47.004

Elaborado en:
Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 - B1643AVK
Beccar - Buenos Aires - Argentina
Dirección Técnica: Silvina A. Gosis. Farmacéutica

Fecha última revisión: Octubre 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-121122564 inf pac

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 07:26:58 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 07:26:59 -03:00