



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-128960268-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-128960268-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASPEN ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto, rótulos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PURINETHOL / MERCAPTOPURINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / MERCAPTOPURINA 50 mg; aprobado por Certificado N° 17.870.

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 ASPEN ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada PURINETHOL / MERCAPTOPURINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / MERCAPTOPURINA 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2024-40588628-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de información para el paciente obrante en el documento: IF-2024-40588603-APN-DERM#ANMAT y los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: IF-2024-40588652-APN-DERM#ANMAT y IF-2024-40588664-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 17.870, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, rótulos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-128960268-APN-DGA#ANMAT

F1b

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.04.26 18:58:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.26 18:58:53 -03:00

Proyecto prospecto Purinethol®

PURINETHOL®

MERCAPTOPURINA 50 mg

Comprimidos

Venta bajo receta archivada Industria Alemana

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido contiene:

Mercaptopurina.....	50,00 mg
Almidón de maíz.....	10,00 mg
Estearato de magnesio.....	1,00 mg
Lactosa.....	59,00 mg
Almidón de maíz modificado.....	4,00 mg
Ácido esteárico.....	0,20 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Citostático análogo de purina (Código ATC: L01BB02).

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de purina

INDICACIONES:

Purinethol® (6-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 (LPA)/Leucemia mieloide aguda M3 (LMA M3).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Purinethol® (6-mercaptopurina) es un derivado de sulfhidrilo de las bases de purina, adenina y hipoxantina; actúa como antimetabolito citotóxico.

Purinethol® (6-mercaptopurina) es un fármaco proactivo que actúa como antagonista de las purinas pero que requiere la absorción celular y el anabolismo intracelular a los nucleótidos de tioguanina (TGN) para la citotoxicidad. Los TGN y otros metabolitos (por ejemplo, los ribonucleótidos de 6-metil-mercaptopurina) inhiben la síntesis de novo de las purinas y su conversión en nucleótidos de purina. Los TGN también se incorporan a los ácidos nucleicos, contribuyendo al efecto citotóxico de la droga.

Efectos farmacodinámicos

El efecto citotóxico de Purinethol® (6-mercaptopurina) puede estar relacionado con las concentraciones de nucleótidos de tioguanina intraeritrocitarios, pero no con las concentraciones plasmáticas de 6-mercaptopurina.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad de Purinethol® (6-mercaptopurina) administrada por vía oral muestra una considerable variación interindividual. Tras la administración de una dosis de 75 mg/m² de superficie corporal en siete niños y adolescentes, la biodisponibilidad media fue del 16 % con un rango de variación del 5 % al 37 %.

Esta biodisponibilidad fluctuante se debe probablemente al metabolismo de una porción significativa de 6-mercaptopurina durante el efecto hepático de primera pasada.

Tras la administración oral de 75 mg/m² de Purinethol® (6-mercaptopurina) a 14 niños con leucemia linfoblástica aguda, la media de C_{max} fue de 0,89 µM con un rango de 0,29 a 1,82 µM y una T_{max} de 2,2 horas con un rango de 0,5 a 4 horas.

La biodisponibilidad relativa media de Purinethol® (6-mercaptopurina) fue aproximadamente un 26 % menor después de su administración con una comida o leche en comparación con el ayuno nocturno. Purinethol® (6-mercaptopurina) es inestable en la leche (30 % de degradación en 30 minutos) debido a la presencia de xantina oxidasa (véase la sección 4.2 Dosis, vía y duración de la administración).

Distribución

Las concentraciones de Purinethol® (6-mercaptopurina) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son bajas o insignificantes después de la administración intravenosa u oral (LCR: proporciones plasmáticas de 0,05 a 0,27). Las concentraciones en el LCR son más altas después de la administración intratecal.

Biotransformación

Purinethol® (6-mercaptopurina) se metaboliza a través de numerosas vías de varios 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 marcada mielosupresión. Las enzimas predominantes responsables del metabolismo de la 6-mercaptopurina o de sus metabolitos posteriores son: La enzima polimórfica tiopurina-S-metiltransferasa (TPMT), xantina oxidasa, inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) e hipoxantina guanina fosforibosiltransferasa (HPRT). Otras enzimas que participan en la formación de metabolitos activos e inactivos son: guanosina monofosfato sintetasa (GMPS, que forma TGN) y piro fosfatasa de trifosfato de inosina (ITPasa). Varios metabolitos inactivos también se forman por otras vías.

Hay pruebas de que los polimorfismos en los genes que codifican diversos sistemas enzimáticos que participan en el metabolismo de Purinethol® (6-mercaptopurina) pueden predecir los efectos secundarios del tratamiento con 6-mercaptopurina.

Por ejemplo, los individuos con deficiencia de TPMT desarrollan concentraciones muy altas de nucleótidos de tioguanina citotóxicos (véase la sección *Precauciones y Advertencias*).

NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C>T) Variante

Estudios recientes indican que existe una fuerte asociación entre la variante NUDT15 NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] (también conocida como NUDT15 R139C [rs116855232]), que se cree

que conduce a una pérdida de función de la enzima NUDT15, y la toxicidad mediada por tiopurina como la leucopenia y la alopecia. La frecuencia de NUDT15 c.415C>T tiene una variabilidad étnica del 9,8 % en los asiáticos orientales, del 3,9 % en los hispanos, del 0,2 % en los europeos y del 0,0 % en los africanos, lo que indica un mayor riesgo para la población asiática. Los pacientes que son homocigotos variantes de NUDT15 (alelos de riesgo NUDT15 T) tienen un riesgo excesivo de toxicidad por tiopurina en comparación con los homocigotos C. Las dosis reducidas de tiopurina para los pacientes que portan las variantes NUDT15 pueden disminuir su riesgo de toxicidad. Por lo tanto, se debe determinar el análisis genotípico que determina el genotipo NUDT15 en todos los pacientes, incluidos los pediátricos, antes de iniciar el tratamiento con tiopurina (ver sección 4.2). Se aconseja al médico prescriptor que establezca si se requiere una reducción de la dosis en función de la respuesta del paciente al tratamiento, así como de su perfil genético. Los pacientes con variantes en las enzimas NUDT15 y TPMT son significativamente menos tolerantes a la tiopurina que aquellos con alelos de riesgo en solo uno de estos dos genes. No se comprende el mecanismo preciso de la toxicidad relacionada con la tiopurina asociada a NUDT15.

Eliminación

En un estudio de 22 pacientes adultos, el promedio de eliminación de Purinethol® (6-mercaptopurina) y la vida media después de la infusión intravenosa fueron de 864 ml/min/m² y 0,9 horas, respectivamente. El promedio de aclaramiento renal reportado en 16 de estos pacientes fue de 191 ml/min/m². Sólo aproximadamente el 20 % de la dosis fue excretada sin cambios en la orina después de la administración intravenosa. En un estudio de 7 pacientes pediátricos, la 6-mercaptopurina en infusión mostró un aclaramiento de 719 (+/-610) ml/min/m² y una vida media de 0,9 (+/-0,3) horas.

Grupos especiales de pacientes

• **Pacientes ancianos**

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada (véase la sección Dosis, vía y duración de la administración).

• **Deterioro de la función renal**

Los estudios realizados con un fármaco de 6-mercaptopurina no han mostrado ninguna diferencia en la farmacocinética del 6-mercaptopurina en los pacientes urémicos en comparación con los pacientes de trasplante renal. Se sabe poco sobre los metabolitos activos de la 6-mercaptopurina en la insuficiencia renal (véase la sección Dosificación, vía y duración de la administración).

6-Mercaptopurina y/o sus metabolitos son excretados por hemodiálisis, con aproximadamente el 45 % de los metabolitos radioactivos excretados durante 8 horas de diálisis.

• **Deterioro de la función hepática**

Se llevó a cabo un estudio con un fármaco de 6-mercaptopurina en tres grupos de pacientes con trasplante de riñón: pacientes sin enfermedad hepática, pacientes con trastorno de la función hepática (pero sin cirrosis) y pacientes con deterioro de la función hepática y cirrosis. El estudio

demonstró que la exposición a la 6-mercaptopurina era 1,6 veces mayor en los pacientes con disfunción hepática (pero sin cirrosis) y 6 veces mayor en los pacientes con disfunción hepática y cirrosis hepática en comparación con los pacientes sin enfermedad hepática (véase la sección Dosis, vía y duración de la administración).

Datos preclínicos de seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis:

Purinethol® (6-mercaptopurina), como otros antimetabolitos, es potencialmente mutagénico en los humanos y se han reportado daños cromosómicos en ratones, ratas y humanos.

Con respecto a su efecto sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN) celular, Purinethol® (6-mercaptopurina) debe considerarse potencialmente cancerígeno, y debe considerarse el riesgo teórico de carcinogénesis de este tratamiento.

Teratogenicidad:

Purinethol® (6-mercaptopurina) causa letalidad embrionaria y graves efectos teratogénicos en ratones, ratas, hámsteres y conejos a dosis que no son tóxicas para las presas. En todas las especies, el grado de embriotoxicidad y el tipo de malformación dependen de la dosis y de la etapa de gestación en el momento de la administración.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina) debe ser supervisado por un médico u otro personal auxiliar con experiencia en el manejo de pacientes con LLA y AP.

Se puede tomar Purinethol® (6-mercaptopurina) junto con una ingesta o en ayunas, pero los pacientes deberían tomar el medicamento siempre de la misma forma. La dosis no debe tomarse con leche o productos lácteos (véase Sección Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones). Se debe tomar Purinethol® (6-mercaptopurina) al menos 1 hora antes o 2 horas después de haber tomado leche o productos lácteos.

Grupos de pacientes

Adultos, niños y jóvenes:

Para adultos y niños la dosis normal es de 2,5 mg/kg peso corporal al día, o de 50 a 75 mg/m² área de superficie corporal al día, pero la dosis y duración del tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina) depende de la naturaleza y dosis de otros agentes citotóxicos administrados junto con 6-mercaptopurina.

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

Se usó Purinethol® (6-mercaptopurina) en leucemias agudas en diferentes regímenes de terapias combinadas, los detalles se indican en la literatura y en las directivas de tratamiento actualizadas.

Según estudios realizados en niños con leucemia linfoblástica aguda, hay indicios de que el riesgo de recaída es menos cuando se utiliza Purinethol® (6-mercaptopurina) por la noche en comparación con la mañana.

Pacientes de edad avanzada

Se aconseja vigilar la función renal y hepática en estos pacientes y, si existe algún deterioro, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de Purinethol® (6-mercaptopurina).

Deterioro de la función renal

Debe considerarse una reducción de la dosis de Purinethol® (6-mercaptopurina) en los pacientes con una función renal deficiente (véase la sección Propiedades farmacocinéticas: poblaciones de pacientes especiales; deterioro de la función renal).

Deterioro de la función hepática

Debe considerarse la reducción de la dosis de Purinethol® (6-mercaptopurina) en pacientes con una función hepática deficiente (véase la sección Propiedades farmacocinéticas: poblaciones de pacientes especiales; deterioro de la función hepática).

Interacciones con otros medicamentos

Cuando se administran simultáneamente alopurinol, oxipurinol o tiopurinol y 6-mercaptopurina, es importante que sólo se administre una cuarta parte de la dosis habitual de Purinethol® (6-mercaptopurina), ya que estas sustancias reducen el metabolismo de Purinethol® (6-mercaptopurina). Debe evitarse la administración concomitante de otros inhibidores de la xantina oxidasa, como febuxostato (véase la sección Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones).

Pacientes con deficiencia de TPMT

Los pacientes con deficiencia congénita de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) o con menor actividad de TPMT corren un mayor riesgo de sufrir una toxicidad grave por Purinethol® (6-mercaptopurina) con dosis convencionales de 6-mercaptopurina y suelen requerir una reducción sustancial de la dosis. No se ha determinado la dosis inicial óptima para los pacientes homocigotos deficientes.

La mayoría de los pacientes con deficiencia heterocigótica de TPMT pueden tolerar las dosis recomendadas de Purinethol® (6-mercaptopurina), pero algunos pueden necesitar una reducción de la dosis (véase la sección Advertencias y precauciones especiales de uso: vigilancia y sección Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con la variante NUDT15

Los pacientes con el gen NUDT15 mutado heredado tienen un mayor riesgo de sufrir toxicidad grave por tiopurina, como leucopenia temprana y alopecia, debido a dosis convencionales de terapia con tiopurina y generalmente requieren una reducción sustancial de la dosis. Los

pacientes de etnia asiática corren especial riesgo debido a la mayor frecuencia de la mutación en esta población. No se ha establecido la dosis inicial óptima para pacientes heterocigotos u homocigotos con deficiencia.

Se deben considerar las pruebas genotípicas y fenotípicas de las variantes NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con tiopurina en todos los pacientes (incluidos los pacientes pediátricos) para reducir el riesgo de leucocitopenia y alopecia grave relacionada con la tiopurina, especialmente en poblaciones asiáticas (ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

CONTRAINDICACIONES:

Los pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los demás excipientes del medicamento.

Debido a la gravedad de las indicaciones no existen contraindicaciones absolutas Purinethol® (6-mercaptopurina).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:

Purinethol® (6-mercaptopurina) es un agente *citotóxico activo que debe utilizarse solamente bajo supervisión médica especializada en el uso de estos agentes.*

Inmunización

La inmunización con vacunas vivas puede conducir a la infección en pacientes inmunocomprometidos. Por lo tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas vivas en pacientes con LLA o LMA. En todos los casos, los pacientes en remisión no deben recibir vacunas vivas hasta que se considere que el paciente puede responder a la vacunación. El intervalo entre la interrupción de la quimioterapia y la recuperación de la capacidad de respuesta del paciente a la vacunación depende de la intensidad y el tipo de medicamentos inmunosupresores, la enfermedad subyacente y otros factores.

Ribavirina

No se recomienda el uso concomitante de ribavirina y 6-mercaptopurina. La ribavirina puede reducir la eficacia y aumentar la toxicidad de la 6-mercaptopurina (véase la sección Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones).

MANEJO SEGURO DE LOS COMPRIMIDOS DE PURINETHOL(6-MERCAPTOPURINA)

Véase la sección Precauciones especiales para la eliminación y otra información sobre la manipulación.

Monitoreo:

Debido a que Purinethol® (6-mercaptopurina) es altamente mielo supresora, los recuentos sanguíneos deben ser monitoreados frecuentemente durante la inducción de la remisión. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente durante la terapia.

Supresión de la médula ósea

El tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina) causa supresión de la médula ósea que conduce a la leucopenia y la trombocitopenia y, con menor frecuencia, a la anemia. Por esta razón, los recuentos sanguíneos deben ser monitoreados con frecuencia cuando comienza la remisión. Durante la fase de mantenimiento, debe realizarse un control regular de los recuentos sanguíneos, incluyendo los recuentos de plaquetas. En dosis más altas o en presencia de una disfunción renal y/o hepática grave, los exámenes deben realizarse con mayor frecuencia.

Después de cambiar entre las diferentes formas de administración de Purinethol® (6-mercaptopurina), se recomienda aumentar la vigilancia hematológica del paciente.

Debido a que los recuentos de leucocitos y plaquetas siguen disminuyendo después de la suspensión de Purinethol® (6-mercaptopurina), la terapia debe suspenderse inmediatamente a la primera señal de una disminución anormal en los recuentos de células. La depresión de la médula ósea causada por Purinethol® (6-mercaptopurina) es reversible si se interrumpe en el momento oportuno.

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

Puede ser necesario reducir la dosis de Purinethol® (6-mercaptopurina) cuando este medicamento se combina con otros cuya toxicidad primaria o secundaria es la mielosupresión (véase la sección Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones: mielosupresores).

Hepatotoxicidad

Purinethol® (6-mercaptopurina) es hepatotóxica, y durante la terapia deben realizarse semanalmente pruebas de la función hepática, incluida la gamma-glutamil transferasa (GGT). Se indican controles más frecuentes en pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes o cuando se administran en forma concomitante otros agentes hepatotóxicos. Los pacientes deben ser instruidos para discontinuar la 6-mercaptopurina inmediatamente si se desarrolla la ictericia.

Síndrome de Lisis Tumoral

Debido a la rápida aparición del deterioro celular durante la inducción de la remisión, deben vigilarse los niveles de ácido úrico en sangre y la orina, ya que puede desarrollarse una hiperuricemia y/o hiperuricosuria con riesgo nefropatía por ácido úrico.

Deficiencia de TPMT

Los pacientes con deficiencia congénita de tiopurina metiltransferasa (TPMT) pueden ser inusualmente sensibles a los efectos mielosupresores de Purinethol® (6-mercaptopurina) y,

por lo tanto, mas susceptibles a la rápida aparición de la depresión de la médula ósea tras el inicio de la terapia con Purinethol® (6-mercaptopurina).

Este problema podría verse agravado por medicamentos concomitantes como los que contienen olsalazina, mesalazina o sulfasalazina, que inhiben el TPMT. También se ha informado de una posible asociación entre la disminución de la actividad del TPMT y las leucemias y mielodisplasias secundarias en sujetos que reciben Purinethol® (6-mercaptopurina) en combinación con otros citotóxicos (véase la sección Reacciones adversas).

La actividad enzimática es baja o no detectable en aproximadamente el 0,3% (1:300) de los pacientes.

Aproximadamente el 10% de los pacientes tienen una actividad de TPMT baja o moderada y casi el 90% de los individuos tienen una actividad de TPMT normal. También puede haber un grupo de alrededor del 2% que tiene una actividad de TPMT muy alta. Algunos laboratorios ofrecen pruebas para detectar la deficiencia de TPMT, pero éstas no identifican a todos los pacientes en riesgo de toxicidad grave. Por lo tanto, es esencial realizar un control estricto del hemograma.

Pacientes con la variante NUDT15

Los pacientes con el gen mutante congénito NUDT15 corren un mayor riesgo de sufrir una toxicidad grave por Purinethol® (6-mercaptopurina), como leucopenia y alopecia tempranas, con las dosis convencionales de la terapia con tiopurina.

Los pacientes de etnia asiática corren especial riesgo debido a la mayor frecuencia de la mutación en esta población. No se ha establecido la dosis inicial óptima para pacientes heterocigotos u homocigotos con deficiencia.

Se deben considerar las pruebas genotípicas y fenotípicas de las variantes NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con tiopurinas en todos los pacientes (incluidos los pacientes pediátricos) para reducir el riesgo de leucocitopenia y alopecia graves relacionadas con las tiopurinas, especialmente en poblaciones asiáticas (ver sección Posología y forma de administración).

En todos los casos se requiere una estrecha vigilancia de los niveles sanguíneos.

Resistencia cruzada

Por lo general existe una resistencia cruzada entre la 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina.

Hipersensibilidad

Se debe aconsejar a los pacientes con la sospecha que han tenido anteriormente una reacción de hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina que no usen su profármaco azatioprina a menos que se haya confirmado que el paciente es hipersensible a la 6-mercaptopurina mediante pruebas de alergia y que éstas hayan dado resultado negativo para la azatioprina. Dado que la azatioprina es un fármaco proactivo de la 6-mercaptopurina, los pacientes con

antecedentes de hipersensibilidad a la azatioprina deben ser evaluados para detectar la hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina antes de iniciar el tratamiento.

Deterioro de la función renal y/o hepática

Se recomienda precaución al administrar Purinethol® (6-mercaptopurina) a pacientes con una función renal y/o hepática deficiente. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis en estos pacientes y debe vigilarse con cuidado la respuesta hematológica (véase la sección Dosis y vía de administración y la sección Propiedades farmacocinéticas: poblaciones de pacientes especiales)

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Se detectó un mayor número de aberraciones cromosómicas en los linfocitos periféricos de los pacientes con leucemia, así como en un paciente con hipernefroma que había recibido una dosis no cuantificada de Purinethol® (6-mercaptopurina), y en los pacientes con insuficiencia renal crónica después de dosis de 0,4 a 1,0mg/kg/día.

Dos pacientes que recibieron tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina) en combinación con otros medicamentos para enfermedades no neoplásicas desarrollaron leucemia aguda no linfocítica. Hubo un informe de un paciente con pioderma gangrenoso que desarrolló una leucemia aguda no linfoblástica algún tiempo después del tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina). Sigue sin estar claro si esta leucemia formaba parte de la historia natural de la enfermedad del paciente o si la 6-mercaptopurina desempeñaba un papel causal en su aparición.

Un paciente con enfermedad de Hodgkin tratado con Purinethol® (6-mercaptopurina) en combinación con varios otros agentes citostáticos desarrolló una leucemia mieloide aguda.

Un paciente con miastenia grave desarrolló una leucemia mieloide crónica 12,5 años después de haber sido tratado con Purinethol® (6-mercaptopurina) (véase la sección Datos preclínicos de seguridad)

Se han notificado casos de linfoma hepatoesplenal de células T en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (indicación no indicada en la etiqueta) tratados con Purinethol® (6-mercaptopurina) en combinación con anticuerpos del FNY (véase la sección Reacciones adversas)

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 consiguiente, debe aplicarse con precaución un régimen de tratamiento con múltiples inmunodepresores (incluidas las tiopurinas), ya que podría dar lugar a trastornos linfoproliferativos, incluso en los casos en los que se notifiquen muertes. Una combinación

de múltiples inmunosupresores utilizados simultáneamente aumenta el riesgo de trastornos linfoproliferativos relacionados con el virus de Epstein-Barr (VEB).

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

Síndrome de activación de macrófagos

El síndrome de activación de los macrófagos (SAM) es una afección conocida que pone en peligro la vida y que puede ocurrir en pacientes con enfermedades autoinmunes, en particular en aquellos con enfermedad intestinal inflamatoria (indicación no aprobada). Puede haber una mayor susceptibilidad a la aparición de esta enfermedad con el uso de Purinethol® (6-mercaptopurina). Si se produce o se sospecha que se produce un SAM, la investigación y el tratamiento deben realizarse lo antes posible y se suspende Purinethol® (6-mercaptopurina).

Los médicos deben estar alerta a los síntomas de las infecciones con patógenos como el VEB y el citomegalovirus (CMV), ya que estos son los desencadenantes conocidos de un SAM.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

La administración de análogos de purina (azatioprina y mercaptopurina) puede interferir con la vía de la niacina, lo que puede conducir a la deficiencia de ácido nicotínico / pelagra. Se han reportado pocos casos con el uso de azatioprina, especialmente en pacientes con EII (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Se debe considerar el diagnóstico de pelagra en un paciente que presente erupción pigmentada localizada (dermatitis); gastroenteritis (diarrea); y déficits neurológicos generalizados, incluido el deterioro cognitivo (demencia). Es posible que no se requiera una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con mercaptopurina si se inicia la atención médica adecuada con suplementos de niacina/nicotinamida. Sin embargo, se requiere una cuidadosa evaluación de la relación beneficio-riesgo caso por caso.

Niños y adolescentes

Se han notificado casos de hipoglucemia sintomática en niños con LLA tratados con Purinethol® (6-mercaptopurina) (véase la sección Reacciones adversas). La mayoría de los casos notificados se produjeron en niños menores de seis años o con un bajo índice de masa corporal.

Infecciones

Los pacientes tratados con Purinethol® (6-mercaptopurina) sola o con 6-mercaptopurina en combinación con inmunosupresores, incluidos los corticosteroides, mostraron una mayor susceptibilidad a las infecciones virales, fúngicas y bacterianas, incluidas las infecciones graves o atípicas y la reactivación viral. Las infecciones y complicaciones pueden ser más severas en estos pacientes que en los no tratados.

Antes de iniciar el tratamiento se debe considerar la exposición previa o la infección con el virus de la varicela-zóster. Deberían considerarse las directrices de tratamiento local y las directivas para la terapia profiláctica, si procede. Se debe considerar la posibilidad de realizar

pruebas serológicas para detectar la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento. En caso de que la prueba serológica sea positiva, deberán considerarse las directivas locales, incluidas las directivas para la terapia profiláctica. Si el paciente se infecta durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas, que pueden incluir terapia antiviral y cuidados de apoyo.

Síndrome de Lesch-Nyhan

Hay pruebas limitadas que indican que ni la 6-mercaptopurina ni su profármaco azatioprina son eficaces en pacientes con el poco frecuente trastorno congénito de la deficiencia de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (síndrome de Lesch-Nyhan). El uso de 6-mercaptopurina o azatioprina no es recomendada en estos pacientes.

Exposición a los rayos UV

Los pacientes tratados con Purinethol® (6-mercaptopurina) son más sensibles a la luz del sol. Debe limitarse la exposición a la luz solar y a la luz UV y se aconseja a los pacientes que lleven ropa protectora y que utilicen un protector solar de alto FPS.

Inhibidores de la xantina oxidasa

Los pacientes tratados con los inhibidores de la xantina oxidasa alopurinol, oxipurinol o tiopurinol y 6-mercaptopurina deben recibir sólo una cuarta parte de la dosis habitual de 6-mercaptopurina, ya que estos agentes disminuyen el metabolismo de la 6-mercaptopurina (véase la sección Posología y forma de administración y la sección Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones)

Lactosa

Los pacientes que sufren de una rara intolerancia congénita de galactosa, una completa deficiencia de lactasa o una malabsorción de glucosa y galactosa no deberían tomar este medicamento.

Anticoagulantes

Se ha informado inhibición del efecto anticoagulante de warfarina y acenocumarol cuando se administran conjuntamente con 6-mercaptopurina; por lo tanto, pueden ser necesarias dosis más altas del anticoagulante (ver sección Interacciones con otros medicamentos).

Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones

No se recomienda la vacunación con vacunas de vivas en pacientes inmunodeprimidos (véase la sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

La administración de Purinethol® (6-mercaptopurina) con alimentos puede reducir ligeramente la exposición sistémica. Purinethol® (6-mercaptopurina) puede tomarse junto con una ingesta o en ayunas, pero los pacientes deben mantener siempre la misma modalidad de administración. La dosis no debe tomarse con leche o productos lácteos, ya que contienen xantina oxidasa, una enzima que metaboliza la 6-mercaptopurina y, por lo tanto, puede dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de 6-mercaptopurina.

Efecto de los medicamentos concomitantes en 6-mercaptopurina

Ribavirina

La ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), lo que da lugar a una disminución de la producción de nucleótidos activos de 6-tioguanina. Se ha notificado una grave mielosupresión tras la administración concomitante de un profármaco de 6-mercaptopurina y ribavirina; por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante de ribavirina y 6-mercaptopurina (véase la sección Advertencias y precauciones especiales de uso y sección Propiedades farmacocinéticas: Biotransformación).

Mielosupresores

Cuando Purinethol® (6-mercaptopurina) se combina con otros agentes mielosupresores, se recomienda precaución; puede ser necesario reducir la dosis en función de la vigilancia hematológica (véase la sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

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

La actividad de la xantina oxidasa es inhibida por alopurinol, oxipurinol y tiopurinol, lo que da lugar a una disminución de la conversión del ácido 6-tioámico biológicamente activo en ácido 6-tioúrico biológicamente inactivo. Cuando se administran en forma concomitante alopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol y 6-mercaptopurina, es importante que sólo se administre el 25% de la dosis habitual de 6-mercaptopurina (véase la sección Dosis, vía y duración de la administración: Interacciones con otros medicamentos).

Otros inhibidores de la xantina oxidasa, como el febuxostato, pueden disminuir el metabolismo de la 6-mercaptopurina. No se recomienda el uso concomitante porque los datos son insuficientes para determinar la reducción apropiada de la dosis.

Aminosalicilatos

Hay pruebas in vitro e in vivo de que los derivados del ácido aminosalicílico como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina inhiben la tiopurina metiltransferasa (TPMT). Por lo tanto, tal vez sea necesario considerar la posibilidad de administrar dosis más bajas de Purinethol® (6-mercaptopurina) cuando se administran en forma concomitante con derivados del ácido aminosalicílico (véase la sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

Metotrexato

En combinación con el metotrexato (20mg/m² por vía oral), el AUC de 6-mercaptopurina se incrementó en un 31%, lo que incrementa el riesgo de mielotoxicidad. Por lo tanto, cuando se administra en forma concomitante con el metotrexato >20mg/m², se debe reducir la dosis de 6-mercaptopurina.

Infliximab

Se han observado interacciones entre azatioprina, un profármaco de 6-mercaptopurina, y el infliximab. Los pacientes que recibieron azatioprina continua experimentaron un aumento transitorio de los niveles de 6-TGN (nucleótido de 6-tioguanina, un metabolito activo de la azatioprina) y una disminución del recuento medio de leucocitos en las primeras semanas después de la infusión de infliximab, que volvió a los niveles anteriores después de tres meses.

Efectos de Purinethol® (6-mercaptopurina) en otros medicamentos

Anticoagulantes

Se ha informado de la inhibición del efecto anticoagulante de warfarina y acenocumarol cuando se administran junto con Purinethol® (6-mercaptopurina); por lo tanto, pueden requerirse dosis más altas del anticoagulante. Se recomienda una estrecha vigilancia de las pruebas de coagulación cuando los anticoagulantes se administran en forma concomitante con 6-mercaptopurina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Se desconoce el efecto del tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina) en la fertilidad humana.

Ha habido informes de éxito de la paternidad/maternidad después de un tratamiento en la infancia o la adolescencia.

Se ha informado de la existencia de oligospermia transitoria tras la exposición a Purinethol® (6-mercaptopurina).

Embarazo

Se ha demostrado una importante transferencia transplacentaria y transamniótica de Purinethol® (6-mercaptopurina) y sus metabolitos de la madre al feto.

En la medida de la posible debe evitarse el tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina) durante el embarazo, en particular, durante el primer trimestre. En cada caso individual, deben sopesarse los riesgos para el feto con los beneficios previstos para la madre.

Anticoncepción para hombres y mujeres

No hay pruebas claras de teratogenicidad asociada a Purinethol® (6-mercaptopurina) en los seres humanos. Tanto las mujeres como los hombres deben utilizar un medio anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los seis meses siguientes y no deben reproducirse. Se recomienda el asesoramiento genético si se desea que los niños se sometan a una terapia citostática. Los estudios en animales muestran efectos embriológicos (véase la sección Datos de seguridad preclínica)

Los estudios en animales de Purinethol® (6-mercaptopurina) han demostrado toxicidad reproductiva (véase la sección Datos de seguridad preclínica). Se desconoce en gran medida el riesgo potencial para humanos.

Exposición materna

Se han notificado abortos espontáneos y nacimientos prematuros tras la exposición de la madre. Se han notificado múltiples malformaciones congénitas tras el tratamiento materno con Purinethol® (6-mercaptopurina) en combinación con otras quimioterapias.

Además, han nacido hijos sanos después de la terapia con Purinethol® (6-mercaptopurina) durante el embarazo, especialmente cuando se administra como único agente quimioterapéutico antes de la concepción o después del primer trimestre.

Exposición paterna

Se han notificado malformaciones congénitas y abortos espontáneos tras la exposición paterna a Purinethol® (6-mercaptopurina).

Lactancia

Se ha detectado Purinethol® (6-mercaptopurina) en la leche materna de pacientes con trasplante renal que recibieron azatioprina, un profármaco de 6-mercaptopurina, para la inmunosupresión. Por lo tanto, no se debe permitir la lactancia materna durante el tratamiento con 6-mercaptopurina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

No se dispone de datos sobre los efectos de Purinethol® (6-mercaptopurina) en la capacidad de conducir y operar maquinaria. No se puede predecir un efecto adverso en estas actividades debido a la farmacología del medicamento.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

No existe documentación clínica para 6-mercaptopurina en la según las normas actuales que justifique una descripción precisa de la frecuencia de las reacciones adversas.

Los efectos secundarios pueden variar en su frecuencia dependiendo de la dosis recibida y cuando se administran en combinación con otros medicamentos.

El principal efecto secundario del tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina) es la supresión de la médula ósea, lo que provoca leucopenia y trombocitopenia.

Se ha utilizado la siguiente convención para la descripción de la frecuencia de las reacciones adversas:

Muy frecuente $\geq 1/10$

Frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Ocasional $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Poco frecuente $\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$

Muy poco frecuente $< 1/10.000$.

Desconocida (la frecuencia no puede estimarse sobre la base de los datos disponibles)

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Efectos adversos
Infecciones y afecciones parasíticas	Ocasional	Infecciones bacterianas y virales, infecciones asociadas con neutropenia.
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)	Muy poco frecuente	Leucemia y mielodisplasia secundarias (véase sección Advertencias y precauciones especiales de uso); linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes con EII (una indicación no aprobada) cuando se utiliza en combinación con agentes anti-FNT (véase la sección Advertencias y precauciones especiales de uso).
	Poco frecuente	Neoplasias, incluidos los trastornos linfoproliferativos, cánceres de piel (melanoma y otros), sarcomas (sarcoma de Kaposi y otros) y carcinoma in situ del cuello uterino (véase sección Advertencias y precauciones especiales de uso).
Afecciones de la sangre y del sistema linfático	Muy Frecuente	Supresión de médula ósea; leucopenia y trombocitopenia
	Frecuente	Anemia
Afecciones del sistema inmune	Poco frecuente	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: artralgia, erupción cutánea, fiebre producida por medicamentos.
	Muy poco frecuente	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: edema del rostro
Afecciones del tracto gastrointestinal	Frecuente	Náuseas, vómitos, pancreatitis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (una indicación no aprobada).
	Poco frecuente	Úlceras orales; pancreatitis (en las indicaciones aprobadas)
	Muy poco frecuente	Formación de úlceras intestinales
Afecciones hepáticas y biliares	Frecuente	Congestión hepática, toxicidad hepática
	Poco frecuente	Necrosis hepática
Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Alopecia

	Desconocido	Fotosensibilidad Eritema nodoso
Trastornos metabólicos y alimenticios	Ocasional	Disminución del apetito
	Desconocido	Hipoglucemia* Pelagra
Afecciones de los órganos reproductivos y de la glándula mamaria	Muy poco frecuente	Oligospermia transitoria

*en niños y jóvenes

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hepáticos y biliares:

Purinethol® (6-mercaptopurina) es hepatotóxica en animales y humanos. Los hallazgos histológicos en humanos han demostrado necrosis hepática y congestión biliar.

La incidencia de la hepatotoxicidad varía considerablemente y puede producirse a cualquier dosis, pero se observa con mayor frecuencia cuando las dosis diarias superan los 2,5 mg/kg de peso corporal o los 75 mg/m² de superficie corporal-

La vigilancia mediante pruebas de la función hepática, incluida la gamma-glutamil transferasa (GGT), puede detectar tempranamente la hepatotoxicidad.

Esto suele ser reversible si la terapia con Purinethol® (6-mercaptopurina) se interrumpe lo suficientemente pronto. No obstante, se ha producido una lesión hepática fatal.

Población pediátrica

Se ha notificado hipoglucemia en la población pediátrica.

Aviso de sospechas de reacciones adversas

La notificación de las sospechas de reacciones adversas después de la aprobación es de gran importancia. Permite la vigilancia continua de la relación riesgo-beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a que informen de cualquier sospecha de reacción adversa directamente a través del teléfono 0800 122 0411, contactar por correo a farmacovigilancia@aspenlatam.com, o completar la ficha disponible en <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llame a ANMAT RESPONDE 0800-333-1234

SOBREDOSIS

Síntomas y signos

Los efectos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de apetito, pueden ser signos tempranos de sobredosis. El principal efecto tóxico involucra a la médula ósea y resulta en la mielosupresión. La sobredosis crónica probablemente causa una toxicidad

hematológica más severa que una sola dosis de Purinethol® (6-mercaptopurina). También puede producirse una disfunción hepática y una gastroenteritis.

El riesgo de sobredosis también aumenta cuando se administra alopurinol junto con Purinethol® (6-mercaptopurina) (véase la sección Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones).

Tratamiento

Como no se conoce ningún antídoto para Purinethol® (6-mercaptopurina), se deben vigilar cuidadosamente los recuentos sanguíneos y se deben adoptar medidas generales de apoyo junto con las transfusiones de sangre si es necesario. Las medidas activas (como el uso de carbón activado) son de eficacia limitada en los casos de sobredosis de Purinethol® (6-mercaptopurina), a menos que la medida se tome dentro de los 60 minutos de la ingestión. El tratamiento adicional debe ser el indicado clínicamente o el recomendado por el Centro Nacional de Toxicología, según corresponda.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962- 6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Línea Gratuita Nacional 0-800-333-0160

Incompatibilidades

No procede

Precauciones especiales de conservación

No almacenar a temperaturas superiores a los 25 °C. Mantener en el estuche de cartulina para proteger el contenido de la luz y la humedad

Precauciones especiales de eliminación

Manipulación segura

Se recomienda manipular los comprimidos de Purinethol® (6-mercaptopurina) siguiendo las recomendaciones locales vigentes y/o las recomendaciones para manipulación y eliminación de medicamentos citotóxicos.

Eliminación

Los comprimidos de Purinethol® (6-mercaptopurina) que ya no se necesiten deben destruirse de manera adecuada conforme las reglamentaciones locales para la destrucción de materiales peligrosos.

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 25 comprimidos.

CONSERVACIÓN: A una temperatura inferior a los 25°C, protegido de la luz y en lugar seco.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

Certificado N° 17.870.

Directora Técnica: Carla Di Verniero – Farmacéutica.

Elaborado por: Excella GmbH & Co KG, Nürnberger Strasse 12-90537 Feucht, Alemania.

ASPEN ARGENTINA S.A. - Tres Arroyos N° 329,

Unidad Funcional N° 43, Apto II, Haedo, Partido de Morón, Pcia de Buenos Aires, Argentina.

INFORMACION ADICIONAL PODRA SOLICITARSE A ASPEN ARGENTINA S.A.: 0-800-122-0411

Este Medicamento es Libre de Gluten



CCDS v25

Fecha de última revisión:.

Disp. N°



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-2023-128960268 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 06:58:36 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 06:58:36 -03:00

Proyecto de Información para el paciente
Purinethol
Mercaptopurina 50 mg comprimidos

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

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado)

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Purinethol® (6-mercaptopurina) y para qué se utiliza

Purinethol® (6-mercaptopurina) contiene el principio activo 6-mercaptopurina. La 6-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.

Purinethol® (6-mercaptopurina) se utiliza en el tratamiento de cáncer de la sangre (leucemia) en adultos, adolescentes y niños.

Purinethol® (6-mercaptopurina) es una medicación que solo debe ser administrada por prescripción y bajo control médico.

La mercaptopurina se utiliza para:

- La leucemia mielógena aguda M3 (también llamada leucemia mieloide aguda M3 o LMA) - una enfermedad de rápido crecimiento que aumenta el número de glóbulos blancos producidos por la médula ósea. Esto puede causar infecciones y hemorragias.
- La leucemia linfoblástica aguda (también llamada leucemia linfocítica aguda o LLA) - una enfermedad de rápido crecimiento que aumenta el número de glóbulos blancos

IF-2024-28815263-APN-DTD#JGM

1

inmaduros. Estos glóbulos blancos inmaduros son incapaces de crecer y funcionar correctamente. Por lo tanto, ellos no pueden combatir las infecciones y pueden causar sangrado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Purinethol

No tome Purinethol® (6-mercaptopurina):

- si es alérgico a la 6-mercaptopurina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- se le acaba de administrar la vacuna de la fiebre amarilla mientras esté tomando mercaptopurina, porque puede ser mortal.

Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar los comprimidos de Purinethol® (6-mercaptopurina).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Purinethol® (6-mercaptopurina):

- si le han administrado recientemente una vacuna o va a ser vacunado. Mientras esté tomando Purinethol® (6-mercaptopurina), 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 Purinethol® (6-mercaptopurina).
- si presenta una función hepática disminuida o una lesión hepática, su médico realizará controles sistemáticos de la función hepática durante el tratamiento, reduciendo la dosis si fuera necesario.
- si sufre una enfermedad genética denominada TPMT (deficiencia de tiopurinametiltransferasa).
- si tiene una mutación en su gen NUDT15, puede tener un mayor riesgo de desarrollar niveles bajos de glóbulos blancos en su sangre en comparación con otros pacientes. Esto puede causarle infecciones. La mutación también puede aumentar el riesgo de que se te caiga el cabello. Los pacientes de ascendencia asiática pueden tener un riesgo especial si es alérgico a un medicamento llamado azatioprina (también utilizado para tratar el cáncer).
- si es alérgico a un medicamento llamado azatioprina (que también se utiliza para tratar el cáncer).
- si tiene una afección renal, deberá valorarse si fuera necesario una reducción de dosis.
- informe a su médico si ha tenido varicela, herpes zóster o hepatitis B (una enfermedad hepática causada por un virus).
- si padece un trastorno genético llamado Síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedad rara que se incluye dentro de errores congénitos del metabolismo

- si 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 Purinethol® (6-mercaptopurina) ha aparecido un tipo infrecuente y agresivo de cáncer denominado linfoma hepatoesplénico de células T (ver sección 4).

Tomar Purinethol® (6-mercaptopurina), 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.

Si está recibiendo tratamiento inmunosupresor, tomar Purinethol® (6-mercaptopurina) puede aumentar su riesgo de:

- tumores, incluyendo cáncer de piel. Por lo tanto, cuando tome Purinethol® (6-mercaptopurina) 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 Purinethol® (6-mercaptopurina) aumenta su riesgo de tener un tipo de cáncer llamado trastorno linfoproliferativo y otros tumores malignos. Con un 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, enfermera o farmacéutico antes de tomar mercaptopurina.

Análisis de sangre

El tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina) 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 Purinethol® (6-mercaptopurina) 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 Purinethol® (6-mercaptopurina) dependiendo de los resultados de estos análisis.

Otras pruebas de laboratorios

También pueden realizarse pruebas de laboratorio adicionales (orina, sangre, etc.) según las instrucciones de su médico.

Función hepática

Purinethol® (6-mercaptopurina) es tóxica para el hígado. Por este motivo su médico realizará pruebas semanales del funcionamiento de su hígado mientras esté tomando Purinethol® (6-mercaptopurina). 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 adquieren una coloración amarillenta (ictericia) informe a su médico de inmediato ya que podría ser necesario suspender el tratamiento inmediatamente.

Pelagra

Informe a su médico de inmediato si experimenta diarrea, erupción pigmentada localizada (dermatitis), o disminución de la memoria, el razonamiento u otras habilidades de pensamiento (demencia), ya que estos síntomas pueden sugerir una deficiencia de vitamina B3 (deficiencia de ácido nicotínico/pelagra). Es probable que su médico le recete suplementos vitamínicos (niacina/nicotinamida) para ayudar a tratar esta afección.

Infecciones

Cuando se recibe tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina), el riesgo de sufrir infecciones víricas, 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 Purinethol® (6-mercaptopurina) 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.

Sol y luz ultravioleta

Cuando se toma Purinethol® (6-mercaptopurina) 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

Se han notificado casos de hipoglucemia (más sudoración de la habitual, náuseas, mareos, confusión, etc.) en niños que habían recibido Purinethol® (6-mercaptopurina). No obstante, la mayoría de los casos notificados fueron en niños menores de seis años y con bajo peso corporal.

Si no está seguro de si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Purinethol® (6-mercaptopurina).

Otros medicamentos y Purinethol® (6-mercaptopurina)

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

En particular, informe a su médico o farmacéutico 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 (que se utiliza para tratar un trastorno intestinal llamado colitis ulcerosa).
- mesalazina (que se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn y la 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 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

Vacunaciones durante el tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina)

Si le han administrado recientemente una vacuna o va a ser vacunado, es importante que lo consulte antes con su médico o enfermera. Mientras esté tomando Purinethol® (6-mercaptopurina), no se recomienda la administración de vacunas con microorganismos vivos (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 Purinethol® (6-mercaptopurina).

Toma de Purinethol® (6-mercaptopurina) con alimentos y bebidas

Puede tomar Purinethol® (6-mercaptopurina) 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 y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

No se recomienda el tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina) durante el embarazo, principalmente durante el primer trimestre (tres meses), porque podría causarle daños al feto. Si está embarazada, su médico tomará en cuenta los riesgos y los beneficios para usted y su bebé antes de recetarle Purinethol® (6-mercaptopurina).

Si usted, o su pareja, está tomando Purinethol® (6-mercaptopurina) debe utilizar un método anticonceptivo fiable para evitar un embarazo durante todo el ciclo de tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina) y durante por lo menos 3 meses después de recibir la última dosis de Purinethol® (6-mercaptopurina) . **Esto afecta tanto a hombres como a mujeres.**

Si ya está embarazada, informe a su médico antes de tomar Purinethol® (6-mercaptopurina).

Lactancia

No se recomienda dar el pecho durante el tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina).

Conducción y uso de máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de Purinethol® (6-mercaptopurina) en la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. No se espera que Purinethol® (6-

IF-2024-28815263-APN-DTD#JGM

mercaptopurina) afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Consulte a su médico o farmacéutico.

Purinethol® (6-mercaptopurina) contiene lactosa

Este medicamento 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 Purinethol® (6-mercaptopurina)

Tome Purinethol® (6-mercaptopurina) **exactamente como se lo indicó el médico**, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

Purinethol® (6-mercaptopurina) debe ser recetada únicamente por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de los distintos tipos de cáncer de la sangre.

- Cuando tome Purinethol® (6-mercaptopurina), 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 aumentar durante el tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina). Los niveles elevados de ácido úrico pueden dañar los riñones.
- Es posible que algunas veces su médico cambie su dosis de Purinethol® (6-mercaptopurina) en función de los resultados de dichos análisis.

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

- 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, manipula comprimidos partidos, lávese las manos inmediatamente.
- Puede tomar el medicamento 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 Purinethol® (6-mercaptopurina) por la noche para que el medicamento sea más eficaz.

Si toma más Purinethol® (6-mercaptopurina) de la que debe

Si toma más Purinethol® (6-mercaptopurina) de la que debe, informe a su médico inmediatamente o acuda a un hospital de inmediato. Lleve la caja del medicamento con usted y este prospecto. En caso de sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología, indicando el medicamento y la cantidad ingerida:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962- 6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Línea Gratuita Nacional 0-800-333-0160.

Si olvidó tomar Purinethol® (6-mercaptopurina)

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

Si interrumpe el tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina)

Si interrumpe el tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina) informe a su médico inmediatamente.

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

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:

- Una reacción alérgica con hinchazón de la cara y a veces la boca y la garganta (se trata un efecto adverso muy raro)
- Una reacción alérgica con dolores articulares, erupciones cutáneas, temperatura elevada (fiebre) (se trata un efecto adverso raro)
- Coloración amarilla de la piel y de la esclerótica (la parte blanca de los ojos). Si presenta estos síntomas, deberá interrumpir el tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina) (se trata de un efecto adverso frecuente).
- Cualquier signo de fiebre o infección (se siente cansado o se encuentra mal, dolor de garganta, llagas en la boca o problemas urinarios) o cualquier hematoma o sangrado inesperado. El tratamiento con Purinethol® (6-mercaptopurina) afecta a la médula ósea y

produce una disminución del número de glóbulos blancos y plaquetas (**se trata un efecto adverso muy frecuente**).

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Náuseas o vómitos
- Recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- Inflamación del páncreas (pancreatitis), solo si se utiliza en algunos casos

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

- Inapetencia (anorexia)
- Disminución del número de espermatozoides en los hombres

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Úlceras bucales
- Inflamación del páncreas (pancreatitis); los síntomas pueden incluir dolor abdominal, náuseas o vómitos
- Daño hepático (necrosis hepática)
- Caída de cabello
- Diversos tipos de cáncer, incluyendo cánceres de sangre, linfáticos y de piel

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

- Cáncer del bazo y hepático (en pacientes que padecen una enfermedad llamada enfermedad inflamatoria intestinal)
- Úlceras en los intestinos; los síntomas pueden incluir dolor abdominal y sangrado
- Otros tipos de cáncer (ej: leucemia, linfomas)

Desconocidos (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- un tipo infrecuente de cáncer (linfoma hepatoesplénico de células T) en pacientes con una afección llamada enfermedad inflamatoria intestinal), (ver sección Advertencias y precauciones).
- sensibilidad a la luz solar que produce reacciones cutáneas
- nódulos en la piel (eritema nodoso)
- pelagra (falta de vitamina B3 (niacina) asociada a erupción pigmentada; diarrea o pérdida de memoria
- disminución de los niveles de azúcar en sangre

Efectos adversos adicionales en niños

- 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 Purinethol® (6-mercaptopurina). 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. También puede comunicarlos directamente a través del teléfono 0800 122 0411, contactar por correo a farmacovigilancia@aspenlatam.com, o completar la ficha disponible en <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llame a ANMAT RESPONDE 0800-333-1234. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Purinethol® (6-mercaptopurina)

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal para los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25 °C. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Purinethol® (6-mercaptopurina)

- El principio activo es mercaptopurina. Cada comprimido contiene 50 mg de mercaptopurina.
- Los demás componentes (excipientes) son: estearato de magnesio, lactosa monohidrato, celulosa, almidón de maíz, almidón modificado, ácido esteárico y agua purificada.

Aspecto del producto y contenido del envase

Purinethol® (6-mercaptopurina) se envasa en frascos de vidrio de color ámbar con cierres de polietileno de alta densidad a prueba de niños con revestimientos sellados al calor por inducción.

Tamaño de envase: 25 comprimidos.

IF-2024-28815263-APN-DTD#JGM

10

Este folleto resume la información más importante de **Purinethol**, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

Este Medicamento es Libre de Gluten



CCDS v25-



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-2023-128960268 inf pac.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 06:58:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 06:58:24 -03:00

Proyecto Rótulos Purinethol
Rótulos primarios (etiquetas).

Purinethol® Mercaptopurina 50 mg
Comprimidos

25 comprimidos

Posología: Según indicación médica.

Conservación: A una temperatura inferior a los 25°C, protegido de la luz y en lugar seco.

Elaborado por: Excella GmbH & Co KG, Nürnberger Strasse
12-90537 Feucht, Alemania.

Importado por: ASPEN ARGENTINA S.A. - Tres Arroyos N° 329, Unidad
Funcional N° 43, Apartamento II, Haedo, Partido de Morón, Pcia de Buenos
Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo
Social. Certificado N° 17.870

Fecha Fabricación:

Lote:

Vencimiento:

IF-2024-28815392-APN-DTD#JGM



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-2023-128960268 rot primario

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 06:58:57 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 06:58:57 -03:00

Rótulos secundarios (etiquetas).

Purinethol® Mercaptopurina 50 mg

Comprimidos

Industria Alemana

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

25 comprimidos

Cada comprimido contiene: Mercaptopurina 50,00 mg;

Excipientes: Almidón de maíz; Estearato de magnesio; Lactosa monohidrato;

Almidón de maíz modificado; Ácido esteárico.

gMantener fuera del alcance de los niños.

Posología: Según indicación médica.

Conservación: A una temperatura inferior a los 25°C, protegido de la luz y en lugar seco.

Elaborado por: Excella GmbH & Co KG, Nürnberger Strasse 12-90537 Feucht, Alemania

Producto de ASPEN LABS S.A de C.V

Importado y comercializado por: ASPEN ARGENTINA S.A. - Tres Arroyos N° 329, Unidad Funcional N° 43, Apartamento II, Haedo, Partido de Morón, Pcia de Buenos Aires, Argentina.

Información a profesionales y usuarios: 0-800-122-0411

Directora Técnica: Carla Di Verniero – Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

Certificado N° 17.870.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este Medicamento es Libre de Gluten



Fecha Fabricación:

Lote:

Vencimiento:

IF-2024-28815392-APN-DTD#JGM



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-2023-128960268 rot secundario

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 06:59:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 06:59:09 -03:00