



VARIMER Mercaptopurina 50 mg

COMPRESIDOS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA INDUSTRIA ARGENTINA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido contiene:
Mercaptopurina50,00 mg
Cellactose 8064,75 mg
Glicolato de almidón y sodio (Explotab)4,00 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa E-15.....4,00 mg
Estearato de magnesio1,25 mg

ACCION TERAPEUTICA: Citostático

FARMACOLOGIA CLINICA:

Los estudios clínicos han demostrado que la absorción de una dosis oral de mercaptopurina en el hombre es incompleta y variable promediante aproximadamente el 50 % de la dosis administrada. Los factores que influyen la absorción se desconocen. Después de una dosis oral de 6-mercaptopurina radiomarcada a un sujeto, un total del 46% de la dosis pudo ser localizada en orina (como droga sin metabolizar y metabolitos) en las primeras 24 horas. Fueron encontrados metabolitos de mercaptopurina en las primeras 2 horas después de la administración. La radiactividad (en forma de sulfato) pudo ser detectada en orina durante semanas. Poca cantidad de la droga entra en el fluido cerebroespinal. La unión de las proteínas al plasma promedio el 19% en el rango de concentraciones de 10 a 50 microgramos por ml (una concentración sólo alcanzada por la administración i. v. de mercaptopurina en dosis de 5 a 10 mg/kg).

El control de los niveles de mercaptopurina en plasma durante la terapia es de cuestionable valor. Hay dificultad técnica para determinar las concentraciones en plasma que infrecuentemente son superiores a los 1-2 microgramos por ml después de una dosis terapéutica, oral. Mercaptopurina entra rápidamente en los pasajes anabólicos y catabólicos para las purinas y los metabolitos intracelulares activos tienen vidas medias apreciablemente más prolongadas que la droga madre. Los efectos bioquímicos de una sola dosis de mercaptopurina son evidentes mucho después que la droga madre ha desaparecido del plasma. Debido a este rápido metabolismo de la droga a derivados intracelulares activos, la hemodilúsis no es útil para reducir la toxicidad de la mercaptopurina. No se conocen antagonistas farmacológicos para las acciones bioquímicas de la mercaptopurina *in vivo*. La mercaptopurina compete con la hipoxantina y la guanina por la enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRTasa) y se convierte sola en ácido tiinosínico (TIMP). Este nucleótido intracelular inhibe varias reacciones que involucran el ácido inosínico (IMP), incluyendo la conversión de IMP a ácido xantílico (XMP) y la conversión de IMP a ácido adenílico (AMP) vía adenilosuccinato (SAMP). Además,

el 6-metilthioinosinato (MTIMP) se forma por metilación de TIMP. Tanto TIMP como MTIMP inhiben la glutamina-5-fosforibosilpirofosfato amidotransferasa, la primera enzima única para el pasaje de novo para la síntesis del ribonucleótido de la purina.

Los experimentos indican que la mercaptopurina radiomarcada puede ser recuperada en el ADN en forma de deoxitioguanosina. Una parte de la mercaptopurina se convierte en derivados nucleotídicos de la 6-tioguanina (6-TG) por acciones secuenciales de inosinato (IMP) dehidrogenasa y xantilato (XMP) aminasa, convirtiendo el TIMP en ácido tioguanílico (TGMP).

Los tumores animales que son resistentes a la mercaptopurina frecuentemente han perdido la capacidad de convertir la mercaptopurina en TIMP. No obstante, está claro la resistencia a la mercaptopurina puede ser adquirida por otros medios, particularmente en leucemias humanas.

No se sabe exactamente cual de los efectos bioquímicos de la mercaptopurina y sus metabolitos son directa o predominantemente responsables de la muerte de la célula. El catabolismo de la mercaptopurina y sus metabolitos es complejo. En el hombre, después de la administración oral de 6-mercaptopurina radiomarcada, la orina contiene mercaptopurina intacta, ácido tiourico (formado por oxidación directa por la oxidasa xantina, probablemente vía 6-mercpto-8-hidroxiopurina) y un número de tiopurinas 6-metiladas. Las metiltiopurinas producen apreciables cantidades de sulfato inorgánico. La importancia del metabolismo por la xantina oxidasa se relaciona con el hecho que el allopurinol inhibe esta enzima y retrasa el catabolismo de la mercaptopurina y sus metabolitos activos. Es imperativa una significativa reducción de la dosis de mercaptopurina si, ésta es administrada conjuntamente con un potente inhibidor de la xantina oxidasa (ver "PRECAUCIONES").

INDICACIONES:

El producto está indicado para la inducción de remisión y terapia de mantenimiento de la leucemia linfática aguda. La respuesta a este agente depende de la subclasificación particular de la leucemia linfática aguda y de la edad del paciente.

Leucemia linfática (linfocítica, linfoblástica) aguda:

Administrada como agente único para la inducción de remisión, la mercaptopurina induce remisión completa en aproximadamente el 25 % de los niños y en el 10 % de los adultos. No obstante, no se justifica utilizar exclusivamente mercaptopurina para la inducción inicial de la remisión de la leucemia linfática aguda ya que la quimioterapia combinada con vincristina, prednisolona y L-asparaginasa resulta en una inducción de la remisión completa con mayor frecuencia que con mercaptopurina sola o combinada. La duración de la remisión completa inducida en la leucemia linfática aguda es tan breve sin el uso de terapia de mantenimiento que alguna forma de la terapia medicamentosa es considerada esencial. La mercaptopurina, como agente único, es capaz de prolongar significativamente la duración de la remisión completa; no obstante, la terapia combinada ha producido una duración más prolongada de la remisión que la alcanzada con mercaptopurina solamente.

Leucemia mielogénica aguda (y mielomonocítica aguda):

Como agente único, la mercaptopurina inducirá remisión completa en aproximadamente el 10 % de los niños y adultos con leucemia mielogénica aguda o sus subclasificaciones. Estos resultados son inferiores a los alcanzados con la terapia combinada empleando esquemas de tratamiento óptimos.

Leucemia del sistema nervioso central:

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

Otros neoplasmas: La mercaptopurina no es efectiva en la leucemia linfática crónica, linfomas (incluyendo mal de Hodgkin) o tumores sólidos.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Terapia de inducción: La dosis que es tolerada y segura varía entre pacientes, y por lo tanto, es necesario titular la dosis cuidadosamente para obtener un efecto terapéutico óptimo sin incurrir en toxicidad excesiva e innecesaria. 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). Niños con leucemia aguda han tolerado esta dosis sin dificultad en la mayoría de los casos; puede ser continuada diariamente durante varias semanas o más en algunos pacientes. Si, después de 4 semanas de recibir esta dosis, no hay mejoría clínica ni se observa evidencia definida de depresión leucocitaria o plaquetaria, la dosis puede ser aumentada hasta 5 mg/kg por día. Una dosis de 2,5 mg/kg diarios puede resultar en una rápida caída en la cuenta leucocitaria en 1-2 semanas en algunos adultos con leucemia linfática y en altas cuentas leucocitarias totales. La dosis diaria total puede ser administrada en una sola toma. La dosis de mercaptopurina debe ser reducida a 1/3 ó 1/4 de la dosis usual si se administra allopurinol concurrentemente. Dado que la droga puede tener una acción retardada, debe ser discontinuada al primer signo de una caída anormalmente grande o rápida en la cuenta leucocitaria o plaquetaria. Si posteriormente la cuenta de leucocitos o plaquetas permanece constante durante 2 ó 3 días, o se eleva, el tratamiento puede ser continuado.

Terapia de mantenimiento: Una vez que se obtiene una completa remisión hematológica, es esencial aplicar una terapia de mantenimiento. Las dosis de mantenimiento varían individualmente. La dosis de mantenimiento diaria usual es de 1,5 a 2,5 mg/kg diarios en una sola toma. Debe destacarse que en niños con leucemia linfática aguda en remisión, se han obtenido superiores resultados cuando mercaptopurina ha sido combinada con otros agentes (con mayor frecuencia con metotrexato) para el mantenimiento de la remisión.

CONTRAINDICACIONES:

No debe utilizarse el producto a menos que se haya adecuadamente establecido el diagnóstico de leucemia linfática aguda y el médico responsable esté en conocimiento de evaluar la respuesta a la quimioterapia.

No utilizar en pacientes que hayan mostrado resistencia previa al tratamiento con mercaptopurina. Tanto en animales como en el hombre,

usualmente hay resistencia cruzada completa entre mercaptopurina y tioguanina.

ADVERTENCIAS:

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.

Toxicidad de la médula ósea: La toxicidad más importante, relacionada con la dosis es la supresión de la médula ósea. Esto puede ser manifestado por cuadros de anemia, leucopenia, trombocitopenia o cualquier combinación de éstos. Cualquiera de estos hallazgos también puede reflejar un avance de la enfermedad. Dado que la mercaptopurina puede tener un efecto retardado, es importante retirar la medicación temporariamente al primer signo de una caída anormalmente grande en cualquiera de los elementos de la sangre.

Hepatotoxicidad: La mercaptopurina es hepatotóxica en animales y en el hombre. Se ha informado un pequeño número de muertes debidas a la administración de mercaptopurina. Puede observarse daño hepático con cualquiera de las dosis, pero parece ocurrir con mayor frecuencia cuando se excede el tratamiento con dosis superiores a los 2,5 mg/kg/día. El modelo histológico de la hepatotoxicidad por mercaptopurina incluye tanto colestasis intrahepática como necrosis de células parenquimales. No se sabe con certeza cuánto del daño hepático se debe a toxicidad directa de la droga y cuánto a una reacción de hipersensibilidad. En algunos pacientes, la ictericia se ha depurado después del retiro de mercaptopurina, reapareciendo con su reintroducción.

El control de las transaminasas en suero, la fosfatasa alcalina, y los niveles de bilirrubina pueden permitir una temprana detección de hepatotoxicidad. Es aconsejable controlar estos tests de la función hepática a intervalos semanales al comenzar la terapia y posteriormente, una vez por mes. Se aconseja realizar estos controles con mayor frecuencia en pacientes que estén recibiendo mercaptopurina y otras drogas hepatotóxicas o con enfermedad hepática pre-existente.

La administración concomitante de mercaptopurina con otros agentes hepatotóxicos requiere especiales controles clínicos y bioquímicos de la función hepática. La terapia combinada de mercaptopurina y otras drogas no necesariamente es hepatotóxica especialmente si es manejada cuidadosamente. Se informó hepatotoxicidad en 19 y 20 pacientes tratados con terapia combinada de mercaptopurina y doxorubicina, sometidos a terapia para la inducción de remisión para leucemia resistente a terapias anteriores.

La hepatotoxicidad ha estado asociada en algunos casos con anorexia, diarrea, ictericia y ascitis. Se han informado casos de encefalopatía hepática.

El comienzo de ictericia clínica, hepatomegalia o anorexia con sensibilidad del hipocondrio derecho son indicaciones inmediatas para el retiro de mercaptopurina, hasta establecer exactamente la etiología

Anverso

320 mm x 165 mm

de las consecuencias. De igual forma, cualquier evidencia de deterioro en los estudios de la función hepática, o estasis biliar, es motivo para la rápida discontinuación de la droga.

Inmunosupresión: Los pacientes que reciben mercaptopurina pueden manifestar una disminución de las hipersensibilidades celulares. La inducción de inmunidad a agentes infecciosos o vacunas suele ser subnormal en estos pacientes; el grado de inmunosupresión dependerá de la dosis del antígeno y de la relación temporal con la droga. Este efecto inmunosupresivo debe ser cuidadosamente considerado con respecto a infecciones intercurrentes y riesgo de neoplasia subsecuente.

Uso durante el embarazo: La mercaptopurina puede causar daño fetal al ser administrada a una mujer embarazada. Las mujeres que reciben mercaptopurina durante el primer trimestre de embarazo tienen un aumento en la incidencia de abortos; el riesgo de malformación en el feto que sobrevive al primer trimestre no se conoce con certeza. 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. Dado que tales experiencias no pueden excluir la posibilidad de daño fetal, la mercaptopurina debe ser utilizada durante el embarazo sólo si el beneficio claramente justifica el posible riesgo para el feto y debe prestarse particular atención al uso de mercaptopurina en el primer trimestre de embarazo.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si esta droga es utilizada durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe el medicamento, debe ser advertida del potencial riesgo para el feto. Las mujeres con potencial para tener bebés deben ser advertidas de los riesgos de quedar embarazadas.

PRECAUCIONES:

Generales: El uso seguro y eficaz de mercaptopurina demanda un cuidadoso conocimiento de la historia natural de la condición que se trata. Después de seleccionar un esquema de dosis inicial, la terapia frecuentemente necesita ser modificada dependiendo de la respuesta del paciente y de las manifestaciones de toxicidad.

El efecto tóxico serio, más frecuente de la mercaptopurina es la mielosupresión, resultando en leucopenia, trombocitopenia y anemia. Estos efectos tóxicos son frecuentemente inevitables durante la fase de inducción de la leucemia aguda adulta si la inducción de la remisión va a ser exitosa. Si estas manifestaciones demandan o no la modificación o cesación de la dosis depende de la respuesta de la enfermedad sobresaliente y de la cuidadosa consideración de facilidades de mantenimiento (transfusiones de granulocitos y plaquetas) que puedan disponerse. Se han observado infecciones que pusieron en peligro la vida del paciente y hemorragias como consecuencia de la granulocitopenia y trombocitopenia inducidas por mercaptopurina. La toxicidad hematológica severa puede requerir terapia de mantenimiento con transfusiones de plaquetas para la hemorragia y antibióticos y transfusiones de granulocitos si se registra sepsis.

Es importante discontinuar temporariamente el tratamiento a la primera evidencia de una caída anormalmente grande en la cuenta de glóbulos blancos, cuenta de plaquetas o concentración de hemoglobina. En muchos pacientes con depresión severa de los elementos formados de la sangre a causa de mercaptopurina, la médula ósea aparece hipoplásica al ser aspirada o en el momento de la biopsia, mientras en otros casos puede aparecer normocelular. Los cambios cualitativos en los elementos eritroides hacia la serie megaloblástica, característicamente observados con antagonistas del ácido fólico y algunos otros antimetabolitos, no son observados con esta droga. Es probablemente aconsejable comenzar con dosis menores en pacientes con función renal dañada ya que esta condición puede resultar en una más lenta eliminación de la droga y sus metabolitos y en un mayor efecto acumulativo.

Información para pacientes: Los pacientes deben ser informados que las principales toxicidades de la mercaptopurina están relacionadas con mielosupresión, hepatotoxicidad y toxicidad gastrointestinal. No se debe permitir que los pacientes tomen el medicamento sin supervisión médica y deben ser advertidos que consulten a su médico si experimentan fiebre, angina, ictericia, náuseas, vómitos, signos de anemia. Las mujeres con potencial para tener bebés deben ser advertidas para que eviten quedar embarazadas.

Tests de laboratorio: Se recomienda que la evaluación de la hemoglobina y hematocritos, cuenta de glóbulos blancos totales y cuenta diferencial y cuenta cuantitativa de plaquetas sea obtenida semanalmente mientras el paciente recibe la terapia con mercaptopurina. En casos donde la causa de fluctuaciones en los elementos formados en la sangre periférica sea oscura, puede ser útil examinar la médula ósea para evaluar su estado. La decisión de aumentar, disminuir, continuar o discontinuar una dosis dada de mercaptopurina debe estar basada no sólo en los valores hematológicos absolutos sino también en la rapidez con la que ocurren los cambios. En muchos casos, particularmente durante la fase de inducción de leucemia aguda, serán necesarias cuentas completas con mayor frecuencia que una vez a la semana para poder evaluar el efecto de la terapia.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

La mercaptopurina causa aberraciones en cromosomas de animales y el hombre e induce mutaciones letales dominantes en ratones macho. En ratones, las crías hembras sobrevivientes de madres que habían recibido bajas dosis de mercaptopurina en forma crónica durante el embarazo resultaron ser estériles o si quedaban embarazadas tuvieron crías más pequeñas y más fetos muertos en comparación con los animales de control. Existe potencial carcinogénico en el hombre, pero el grado exacto de riesgo se desconoce.

Uso durante la lactancia: Se desconoce si esta droga es excretada en la leche humana. Dado a que muchas drogas son excretadas en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactante, debe decidirse si discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la terapia para la madre.

REACCIONES ADVERSAS:

Los principales y potencialmente serios efectos tóxicos de la mercaptopurina son toxicidad de la médula ósea y hepatotoxicidad (ver "ADVERTENCIAS").

Hematológicas: La reacción adversa más frecuente a la mercaptopurina es la mielosupresión. La inducción de remisión completa de la leucemia linfática aguda frecuentemente está asociada con hipoplasia medular. El mantenimiento de la remisión generalmente involucra regímenes con drogas múltiples cuyos agentes componentes causan mielosupresión. Frecuentemente se observan anemia, leucopenia y trombocitopenia. Las dosis y esquemas se ajustan para prevenir la citopenia que ponga en peligro la vida del paciente.

Renales: Puede ocurrir hiperuricemia en pacientes que reciben mercaptopurina como consecuencia de la rápida lisis celular que acompaña al efecto antineoplásico. Los efectos adversos pueden ser minimizados aumentando la hidratación, alcalinizando la orina y con la administración profiláctica de inhibidores de la xantina oxidasa, como allopurinol. La dosis de mercaptopurina debe ser reducida a 1/3 ó 1/4 de la dosis usual si se administra concurrentemente allopurinol.

Gastrointestinales: Se ha informado ulceración intestinal. Náuseas, vómitos y anorexia no son comunes durante la administración inicial. Ocasionalmente se ha observado diarrea leve, pero es difícil atribuir estos cuadros a la medicación. Raramente se observan lesiones orales y cuando ocurren, parecen aftas en lugar de ulceraciones antifólicas.

Misceláneas: Pueden ocurrir reacciones dermatológicas como consecuencia de la enfermedad; no obstante, la administración de mercaptopurina ha estado asociada con rashes e hiperpigmentación.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Cuando se administran concomitantemente allopurinol y mercaptopurina, es imperativo que la dosis de mercaptopurina sea reducida a 1/3 ó 1/4 de la dosis usual. 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. Puede ser necesario reducir la dosis de mercaptopurina cuando este agente es combinado con otras drogas cuya toxicidad primaria o secundaria es la mielosupresión. Se ha observado un aumento de la supresión de la médula en algunos pacientes que también estaban recibiendo trimetoprim-sulfametoxazol.

SOBREDOSIS:

Los signos y síntomas de sobredosis pueden ser inmediatos (náuseas, vómitos, diarrea, anorexia) o retardados (mielosupresión, mal funcionamiento hepático y gastroenteritis). La diálisis no es de valor en estos casos; la hemodiálisis es de uso marginal dada la rápida incorporación intracelular de la mercaptopurina en los metabolitos activos con prolongada persistencia. La DL50 oral de mercaptopurina es de 480 mg/kg en el ratón y de 425 mg/kg en la rata. Se desconoce un antagonista farmacológico para la mercaptopurina. La droga debe ser discontinuada inmediatamente si se observa toxicidad no intencional durante el tratamiento. Si el paciente es atendido inmediatamente

después de una sobredosis no accidental de la droga, puede ser útil producir emesis.

En caso de sobredosis comunicarse inmediatamente a:
Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez:
(011) 4962-6666 y (011) 4962-2247.
Unidad de Toxicología del Hospital Posadas: (011) 4658-7777.

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



VARIFARMA

Reverso