

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PURIXAN SUSPENSIÓN ORAL 20 mg/mL**

**PURIXAN
MERCAPTOPURINA
MONOHIDRATO**

**20 mg/ml
Suspensión Oral**

Venta bajo receta simple

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada mL de suspensión oral contiene:

Mercaptopurina monohidrato	20,0 mg
----------------------------	---------

Excipientes: *según lo aprobado en el registro sanitario*

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, Código ATC: L01BB02

INDICACIONES

Purixan está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos, adolescentes y niños.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Purixan debe ser supervisado por un médico u otros profesionales sanitarios con experiencia en el tratamiento de pacientes con LLA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PURIXAN SUSPENSIÓN ORAL 20 mg/mL

Posología

La dosis se establece mediante una estrecha vigilancia de la toxicidad hematológica y se ajusta cuidadosamente en cada paciente de acuerdo con el protocolo de tratamiento utilizado. Dependiendo de la fase del tratamiento, las dosis de partida o las dosis objetivo varían generalmente entre 25-75 mg/m² de área de superficie corporal (ASC) al día, aunque se recomiendan dosis menores en pacientes con ausencia o reducción de actividad de la enzima tiopurina metil transferasa (TPMT).

25 mg/m ²			50 mg/m ²			75 mg/m ²		
ASC (m ²)	Dosis (mg)	Vol. (ml)	ASC (m ²)	Dosis (mg)	Vol. (ml)	ASC (m ²)	Dosis (mg)	Vol. (ml)
0,20 – 0,29	6	0,3	0,20 – 0,23	10	0,5	0,20 – 0,23	16	0,8
0,30 – 0,36	8	0,4	0,24 – 0,26	12	0,6	0,24 – 0,26	20	1,0
0,37 – 0,43	10	0,5	0,27 -0,29	14	0,7	0,27 – 0,34	24	1,2
0,44 – 0,51	12	0,6	0,30 – 0,33	16	0,8	0,35 – 0,39	28	1,4
0,52 - 0,60	14	0,7	0,34 – 0,37	18	0,9	0,40 – 0,43	32	1,6
0,61 – 0,68	16	0,8	0,40 – 0,44	20	1,0	0,44 – 0,49	36	1,8
0,69 – 0,75	18	0,9	0,45 – 0,50	24	1,2	0,50 – 0,55	40	2,0
0,76 – 0,84	20	1,0	0,51 – 0,58	28	1,4	0,56 – 0,60	44	2,2
0,85 – 0,99	24	1,2	0,59 – 0,66	32	1,6	0,61 – 0,65	48	2,4
1,0 – 1,16	28	1,4	0,67 – 0,74	36	1,8	0,66 – 0,70	52	2,6
1,17 – 1,33	32	1,6	0,75 – 0,82	40	2,0	0,71 – 0,75	56	2,8
1,34 – 1,49	36	1,8	0,83 – 0,90	44	2,2	0,76 – 0,81	60	3,0
1,50 – 1,64	40	2,0	0,91 – 0,98	48	2,4	0,82 – 0,86	64	3,2
1,65 – 1,73	44	2,2	0,99 – 1,06	52	2,6	0,87 – 0,92	68	3,4
			1,07 – 1,13	56	2,8	0,93 – 0,97	72	3,6
			1,14 – 1,22	60	3,0	0,98 – 1,03	76	3,8
			1,23 – 1,31	64	3,2	1,04 – 1,08	80	4,0
			1,32 – 1,38	68	3,4	1,09 – 1,13	84	4,2
			1,39 – 1,46	72	3,6	1,14 – 1,18	88	4,4
			1,47 – 1,55	76	3,8	1,19 – 1,24	92	4,6
			1,56 – 1,63	80	4,0	1,25 – 1,29	96	4,8
			1,64 - 1,70	84	4,2	1,30 – 1,35	100	5,0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PURIXAN SUSPENSIÓN ORAL 20 mg/mL**

			1,71 – 1,73	88	4,4	1,36 – 1,40	104	5,2
						1,41 – 1,46	108	5,4
						1,47 – 1,51	112	5,6
						1,52 – 1,57	116	5,8
						1,58 – 1,62	120	6,0
						1,63 – 1,67	124	6,2
						1,68 – 1,73	128	6,4

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en los pacientes de edad avanzada. No obstante 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 Purixan.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PURIXAN SUSPENSIÓN ORAL 20 mg/mL

Pacientes con variante NUDT15

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

Cambio de comprimidos a suspensión oral y viceversa

La 6-mercaptopurina está también disponible en comprimidos. Las dos formulaciones de la 6-mercaptopurina (suspensión oral y comprimidos) no son bioequivalentes en lo que respecta a la concentración plasmática máxima, por lo que se recomienda intensificar la vigilancia hematológica en los pacientes que cambien de una formulación a otra.

Combinación con inhibidores de la xantina oxidasa

El alopurinol y otros inhibidores de la xantina oxidasa disminuyen la velocidad del catabolismo de la 6-mercaptopurina. Cuando el alopurinol y la 6-mercaptopurina se administran de forma concomitante, es esencial que solo se administre la cuarta parte de la dosis habitual de 6-mercaptopurina. No se recomienda el uso de otros inhibidores de la xantina oxidasa.

Forma de administración

Purixan se administra por vía oral y necesita redispersión (agitando enérgicamente durante al menos 30 segundos) antes de su administración.

Se suministran dos jeringas dosificadoras (una jeringa púrpura graduada de 1 ml y una jeringa blanca graduada de 5 ml) para medir con exactitud la dosis prescrita de suspensión oral. El profesional sanitario debe indicar al paciente o a su cuidador qué jeringa debe utilizar para tener la seguridad de que se administra el volumen correcto.

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

La 6-mercaptopurina muestra variación diurna en su farmacocinética y eficacia. La administración nocturna, en comparación con la administración matutina, puede reducir el riesgo de recidiva. Por consiguiente, la dosis diaria de Purixan se debe tomar por la noche.

Para facilitar la administración exacta y uniforme de la dosis en el estómago, se debe beber agua después de cada dosis de Purixan.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PURIXAN SUSPENSIÓN ORAL 20 mg/mL

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Descripción

Purixan es un agente antineoplásico, análogo de las purinas.

Farmacocinética

Absorción

La biodisponibilidad de 6-mercaptopurina oral muestra una considerable variabilidad interindividual, que probablemente se deba a su metabolismo de primer paso. Cuando se administró por vía oral en dosis de 75 mg/m² a 7 niños, la biodisponibilidad fue del 16 % de la dosis administrada, con un intervalo del 5 al 37 %.

En un estudio de biodisponibilidad comparativa realizado en voluntarios adultos sanos (n=60), se demostró que 50 mg de suspensión oral de Purixan era bioequivalente al comprimido de 50 mg de referencia en cuanto a la AUC, pero no en cuanto a la C_{máx}. La media (IC del 90 %) de la C_{máx} con la suspensión oral fue un 39 % (22 %-58 %) mayor que con el comprimido, aunque hubo menos variabilidad entre sujetos (%C.) con la suspensión oral (46 %) que con los comprimidos (69 %).

Metabolismo

El anabolismo intracelular de la 6-mercaptopurina es catalizado por una serie de enzimas para terminar formando nucleótidos de 6-tioguanina (TGN), aunque en el proceso de formación de TGN se formen una serie de sustancias intermedias. El primer paso es catalizado por la hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa, para dar monofosfato de tioinosina (TIMP). La 6-mercaptopurina experimenta S-metilación por acción de la enzima tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), para formar metilmercaptopurina, que es inactiva. Sin embargo, la TPMT cataliza también la S-metilación del principal metabolito nucleótido, el TIMP, para formar metiltioinosina monofosfato (mTIMP). Tanto el TIMP como el mTIMP son inhibidores de la fosforibosil pirofosfato amidotransferasa, una enzima importante para la síntesis de *ново* de purinas. La xantina oxidasa es la principal enzima catabólica y convierte a la 6-mercaptopurina en el metabolito inactivo, ácido 6-tioúrico, que se excreta en la orina.

Aproximadamente el 7 % de una dosis oral se excreta en forma de 6-mercaptopurina intacta a las 12 horas de su administración.

Eliminación

La semivida de eliminación de la 6-mercaptopurina es de 90 ± 30 minutos, pero los metabolitos activos tienen una semivida más prolongada (aproximadamente 5 horas) que el compuesto original. La eliminación corporal aparente es de 4,832 ± 2,562 ml/min/m². Hay una pequeña entrada de 6-mercaptopurina al líquido cefalorraquídeo.

La principal vía de eliminación de la 6-mercaptopurina es el metabolismo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Citotoxicidad y controles hematológicos

El tratamiento con 6-mercaptopurina produce mielodepresión y termina causando leucopenia, trombocitopenia y, con menos frecuencia, anemia. Durante el tratamiento es necesaria una cuidadosa vigilancia de los parámetros hematológicos. Los recuentos de leucocitos y plaquetas siguen

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PURIXAN SUSPENSIÓN ORAL 20 mg/mL

descendiendo después de interrumpirse el tratamiento, por lo que ante el primer signo de un descenso anormalmente grande en estos recuentos, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato. La mielodepresión es reversible si se retira la 6-mercaptopurina suficientemente pronto.

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

Se ha notificado una posible relación entre la disminución de la actividad de TPMT y la presencia de leucemias y mielodisplasias secundarias en pacientes tratados con 6-mercaptopurina en combinación con otros citotóxicos.

Inmunodepresión

La vacunación con una vacuna de microorganismos vivos puede causar infección en huéspedes inmunodeprimidos. Por consiguiente, no se recomienda la administración de vacunas con microorganismos vivos.

Toxicidad hepática

Purixan produce toxicidad hepática, por lo que durante todo el tratamiento se recomiendan controles semanales de la función hepática. En los sujetos con hepatopatía previa o que estén recibiendo algún otro tratamiento que pueda producir toxicidad hepática, puede que sea conveniente aumentar la frecuencia de los controles. El paciente debe recibir instrucciones para interrumpir la administración de Purixan de inmediato si empieza presentar ictericia.

Toxicidad renal

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

Pancreatitis en el tratamiento no aprobado de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Se ha notificado pancreatitis con una frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$ («poco frecuente») en pacientes tratados para la indicación no autorizada enfermedad inflamatoria intestinal.

Potencial mutágeno y cancerígeno

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluyendo mercaptopurina, presentan un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos y otros tumores malignos, especialmente cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PURIXAN SUSPENSIÓN ORAL 20 mg/mL

uterino *in situ*. Este mayor riesgo parece estar relacionado con el grado y la duración de la inmunosupresión. Se ha notificado que la interrupción de la inmunosupresión puede conseguir una regresión parcial del trastorno linfoproliferativo.

Un tratamiento con varios inmunosupresores (incluyendo tiopurinas) se debe usar con precaución ya que puede provocar trastornos linfoproliferativos, en algunos de los cuales se han notificado muertes. Una combinación de varios inmunosupresores, administrados simultáneamente, aumenta el riesgo de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB).

Se ha observado un aumento de las aberraciones cromosómicas en los linfocitos periféricos de pacientes con leucemia, en pacientes con carcinoma de células renales tratados con una dosis no conocida de 6-mercaptopurina y en pacientes con nefropatía crónica tratados con dosis de 0,4 - 1,0 mg/kg/día.

Por su efecto en el ácido desoxirribonucleico celular (ADN), la 6-mercaptopurina es potencialmente cancerígena y se debe considerar el riesgo teórico de carcinogenia con este tratamiento.

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

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

Síndrome de activación macrofágica

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

Infecciones

Los pacientes tratados con 6-mercaptopurina en monoterapia o en combinación con otros agentes inmunosupresores, como los corticosteroides, han mostrado una mayor susceptibilidad frente a infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, incluyendo infecciones graves o atípicas y reactivaciones víricas. Las patologías infecciosas y las complicaciones pueden ser más graves en estos pacientes que en pacientes que no hayan recibido el tratamiento.

La exposición previa o la infección por el virus de la varicela zóster deben determinarse antes del inicio del tratamiento. Se puede considerar seguir las guías locales, que pueden incluir tratamiento profiláctico en caso necesario. Se debe considerar realizar pruebas serológicas para la detección de la hepatitis B antes del inicio del tratamiento. Se puede considerar seguir las guías locales, que pueden incluir tratamiento profiláctico en los casos que han sido confirmados como positivos mediante las pruebas serológicas. Se han notificado casos de sepsis neutropénica en pacientes que han recibido 6-mercaptopurina para la LLA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PURIXAN SUSPENSIÓN ORAL 20 mg/mL

Pacientes con variante NUDT15

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

Población pediátrica

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

Interacciones

Cuando se administren anticoagulantes orales conjuntamente con 6-mercaptopurina, se recomienda realizar un mayor control del CIN (cociente internacional normalizado).

Excipientes

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo (E951) que es una fuente de fenilalanina.

También puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato sódico de metilo y parahidroxibenzoato sódico de etilo.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de la glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento. El uso prolongado eleva el riesgo de caries dentales y es fundamental mantener una higiene dental adecuada.

Manipulación segura de la suspensión

Los padres y cuidadores deben evitar el contacto de Purixan con la piel o las mucosas. Si la suspensión entra en contacto con la piel o las mucosas, lávelas inmediata y abundantemente con agua y jabón.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PURIXAN SUSPENSIÓN ORAL 20 mg/mL

Efectos de la mercaptopurina sobre otros medicamentos

La administración concomitante de la vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicada, debido al riesgo de enfermedad mortal en pacientes inmunodeprimidos.

No se recomienda el uso de otras vacunas con otros organismos vivos en pacientes inmunodeprimidos. Se ha notificado la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina, cuando se administra junto con 6-mercaptopurina. Se recomienda vigilar el valor del INR (cociente internacional normalizado) durante la administración concomitante con anticoagulantes orales.

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

Efectos de otros medicamentos en la mercaptopurina

Cuando se administre alopurinol conjuntamente con Purixan, es fundamental que se reduzca a la cuarta parte la dosis normal de Purixan, puesto que el alopurinol hace más lento el metabolismo de la 6-mercaptopurina a través de la xantina oxidasa. También otros inhibidores de la xantina oxidasa, como el febuxostat, pueden hacer más lento el metabolismo de la mercaptopurina, por lo que no se recomienda su administración concomitante ya que los datos son insuficientes para recomendar una reducción adecuada de la dosis.

No hay datos obtenidos *in vitro* que indiquen que los derivados del aminosalicilato (por ejemplo, olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben a la enzima TPMT que metaboliza a la 6-mercaptopurina, por lo que se recomienda precaución cuando se administren a pacientes que ya estén recibiendo tratamiento con Purixan.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

Purixan no debe administrarse a pacientes embarazadas o que puedan estarlo sin una evaluación minuciosa de sus riesgos y beneficios.

Se han notificado casos de nacimiento prematuro y bajo peso al nacer tras la exposición materna a 6-mercaptopurina. También se han notificado anomalías congénitas y abortos tras la exposición materna o paterna. Se han notificado numerosas anomalías congénitas después del tratamiento materno con 6-mercaptopurina en combinación con otras quimioterapias.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PURIXAN SUSPENSIÓN ORAL 20 mg/mL

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

Se desconoce el efecto del tratamiento de 6-mercaptopurina en la fertilidad humana, pero se han dado casos de éxito de paternidad/maternidad tras recibir tratamiento durante la infancia o la adolescencia. Se ha descrito oligospermia profunda transitoria tras la exposición a 6-mercaptopurina en combinación con corticosteroides

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. La farmacología del principio activo no permite predecir un efecto perjudicial sobre estas actividades.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

Los siguientes acontecimientos se consideran reacciones adversas. Las reacciones adversas se presentan por clase de sistema y órgano y por orden de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PURIXAN SUSPENSIÓN ORAL 20 mg/mL**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones bacterianas y víricas, infecciones asociadas a neutropenia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incluidos quistes y pólipos)	Raras	Neoplasias incluyendo trastornos linfoproliferativos, cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y No Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ.
	Muy Raras	Leucemia y mielodisplasia secundarias
	Desconocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy Frecuentes	Mielodepresión, leucopenia y trombocitopenia
	Frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Artralgia, exantema, fiebre medicamentosa
	Raras	Edema facial
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia
	Desconocida	Hipoglucemia ^b
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estomatitis, diarrea, vómitos, náuseas
	Poco frecuentes	Pancreatitis, úlceras bucales
	Muy Raras	Úlceras intestinales
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Estasis biliar, hepatotoxicidad
	Poco frecuentes	Necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Alopecia
	Desconocida	Reacción de fotosensibilidad
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raras	Oligospermia transitoria

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

b: En la población pediátrica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PURIXAN SUSPENSIÓN ORAL 20 mg/mL

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La 6-mercaptopurina exhibe toxicidad hepática en animales y seres humanos. Los hallazgos histológicos en seres humanos han demostrado necrosis hepática y estasis biliar.

La incidencia de toxicidad hepática varía considerablemente y puede aparecer con cualquier dosis, pero con más frecuencia cuando se excede la dosis recomendada.

La vigilancia de las pruebas de la función hepática permite la detección precoz de toxicidad hepática. Este efecto suele ser reversible al retirar el tratamiento con 6-mercaptopurina rápidamente, pero se han dado casos de un daño hepático mortal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Genotoxicidad

La 6-mercaptopurina, al igual que otros antimetabolitos, es mutágena y causa aberraciones cromosómicas *in vitro* e *in vivo* en ratones y ratas.

Carcinogenia

Dado su potencial genotóxico, la 6-mercaptopurina es potencialmente cancerígena.

Teratogenia

La 6-mercaptopurina causa embrioletalidad y graves efectos teratogénos en ratón, rata, hámster y conejos en dosis que no son tóxicas para la madre. En todas las especies, el grado de embriotoxicidad y el tipo de malformaciones dependen de la dosis y la fase de gestación en el momento de la administración.

SOBREDOSIS

Síntomas y Signos

Los efectos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea y anorexia, pueden ser los primeros síntomas de una sobredosis. El principal efecto tóxico afecta a la médula ósea, produciendo mielodepresión. La toxicidad hematológica es probablemente más profunda con la sobredosificación crónica que con una ingestión aislada de Purixan. Se puede producir también disfunción hepática y gastroenteritis.

El riesgo de sobredosis aumenta cuando se administran inhibidores de la xantina oxidasa junto con 6-mercaptopurina.

Tratamiento

No existe antídoto conocido, por lo que se precisa una estrecha vigilancia hematológica y la institución de medidas de apoyo general y transfusiones de sangre según sea necesario. Medidas activas como el uso de carbón activado o un lavado gástrico pueden no ser eficaces en una sobredosis de 6-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PURIXAN SUSPENSIÓN ORAL 20 mg/mL

mercaptapurina, a menos que el procedimiento puede realizarse en los 60 minutos siguientes a la ingestión.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

~~ARGENTINA:~~

~~Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962 6666/2247.~~

~~Hospital A. Posadas: (01) 654 6648/658 7777~~

CONSERVACIÓN

No utilizar después de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día del mes indicado.

Conservar a temperatura menor a 25 °C.

Mantener el frasco perfectamente cerrado. Mantener en un lugar seco.

Luego de la primera apertura del frasco, desechar el contenido no utilizado después de 56 días.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y MANIPULACIÓN

Manipulación segura

Toda persona que manipule Purixan se debe lavar las manos antes y después de administrar una dosis. Para reducir el riesgo de exposición, los familiares y cuidadores deben llevar guantes desechables cuando manipulen Purixan.

Se debe evitar el contacto de Purixan con la piel o las mucosas. Si Purixan entra en contacto con la piel o las mucosas, se debe lavar inmediatamente y con abundante con agua y jabón. Los vertidos se deben limpiar inmediatamente.

Las mujeres que estén embarazadas, que tengan previsto quedarse embarazadas o estén en período de lactancia no deben manipular Purixan.

Se debe recomendar a los padres/cuidadores y a los pacientes que mantengan Purixan fuera del alcance y de la vista de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal para los niños.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para proteger la integridad del producto y reducir al mínimo el riesgo de vertido accidental.

Los frascos se deben agitar enérgicamente durante 30 segundos como mínimo para tener la seguridad de que la suspensión oral se ha mezclado bien.

Eliminación

Purixan es citotóxico. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

ENVASE: según lo aprobado en el registro sanitario

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PURIXAN SUSPENSIÓN ORAL 20 mg/mL**

PRESENTACIÓN

Cada envase contiene un frasco con X mL de suspensión oral, un adaptador para el frasco de HDPE y 2 jeringas dosificadoras de polietileno (una jeringa púrpura graduada de 1 mL y otra jeringa blanca graduada de 5 mL) y un prospecto.

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Titular del certificado y elaborador: Nova Laboratories Limited – Martin House, Gloucester Crescent, Wigston, Leicester LE18 4YL, Reino Unido.

CHILE:

Importado por: Innovative Medicines S.A., Av. Vitacura N° 2909, oficina 612, Las Condes., Santiago.

p