

Purinethol[®] 50mg **mercaptopurina**

Comprimidos



FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos contendo 50mg de mercaptopurina, apresentados em frascos contendo 25 comprimidos.

USO PEDIÁTRICO E ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

mercaptopurina..... 50mg
excipientes (lactose, amido, ácido esteárico e estearato de magnésio) q.s.p. 1 comprimido

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: Purinethol[®] é indicado para o tratamento de leucemia aguda em adultos e crianças.

Cuidados de armazenamento: mantenha o medicamento na embalagem original. Conservar abaixo de 25°C, protegido da luz e da umidade.

Prazo de validade: o prazo de validade é de 5 anos, contados a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto, juntamente com o número de lote. Não utilize medicamentos fora do prazo de validade, pois o efeito desejado pode não ser obtido.

Gravidez e lactação: informe ao seu médico se, durante o tratamento ou depois que ele terminar, ocorrer gravidez ou estiver amamentando. Recomenda-se que as pacientes em tratamento com este medicamento não amamentem ao seio.

Cuidados de administração: siga a orientação médica, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

PURINETHOL[®] SÓ DEVE SER ADMINISTRADO SOB A SUPERVISÃO DE MÉDICOS COM EXPERIÊNCIA NA ADMINISTRAÇÃO DESSES AGENTES CITOTÓXICOS.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Interrupção do tratamento: não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como fraqueza, náuseas e vômitos.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante de outras substâncias: informe ao seu médico sobre qualquer outro medicamento que tenha usado antes ou que esteja usando durante o tratamento. Durante o tratamento com **Purinethol**[®], não tome outro medicamento sem antes consultar seu médico.

Contra-indicações e precauções: o uso de **Purinethol**[®] é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

Capacidade de dirigir e operar máquinas: não existem estudos sobre o efeito deste medicamento na capacidade de dirigir e operar máquinas. Com base na farmacologia do fármaco, é possível prever algum efeito prejudicial sobre estas atividades.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características químicas e farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

A mercaptopurina é um análogo sulfidrílico da base purínica hipoxantina, agindo assim como antimetabólito citotóxico.

A mercaptopurina é um profármaco inativo, que age como antagonista da purina, mas que requer captação celular e metabolismo intracelular para se tornar um nucleotídeo da tioguanina e adquirir suas propriedades citotóxicas. Os metabólitos da mercaptopurina inibem a síntese *de novo* de purina e as interconversões de nucleotídeos da purina. Os nucleotídeos da tioguanina também se incorporam aos ácidos nucleicos, contribuindo assim para os efeitos citotóxicos do fármaco.

A mercaptopurina é convertida em nucleotídeos ativos da tioguanina pela enzima hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferase. A conversão da mercaptopurina em nucleotídeos ativos análogos da tioguanina é um processo gradativo, via ácido tiinosínico. A mercaptopurina pode também sofrer metilação através da enzima tiopurina-metiltransferase, formando nucleotídeos S-metilados, os quais também são citotóxicos.

Propriedades farmacocinéticas

A biodisponibilidade oral da mercaptopurina demonstra uma variabilidade interindividual considerável. A administração de uma dose de 75mg/m² a 7 pacientes pediátricos demonstrou uma biodisponibilidade média de 16% da dose administrada, com uma variação de 5 a 37%. Esta variação da biodisponibilidade provavelmente resulta do metabolismo hepático de primeira passagem de uma quantidade significativa da droga.

Em 14 pacientes pediátricos, o tempo médio necessário para atingir a concentração plasmática máxima foi de 2,2 horas, com uma variação de 0,5 a 4 horas. Em 7 pacientes pediátricos o tempo de meia-vida de eliminação da mercaptopurina foi de 90 ± 30 minutos, porém seus metabólitos ativos têm uma meia-vida maior (aproximadamente 5 horas), e o clearance total é de 719 ± 610 mL/min/m². Após 1-4 horas da infusão intravenosa de mercaptopurina (100mg/m²/h), as concentrações no líquido cefalorraquidiano são de 10 e 25% dos níveis plasmáticos correspondentes. Depois da administração oral de 50 e 165mg/m², não foram detectadas concentrações no líquido cefalorraquidiano (< 0,18µmol/mL), pois há uma baixa penetração da mercaptopurina neste local.

O efeito citotóxico da mercaptopurina pode estar relacionado aos níveis de nucleotídeos de tioguanina, derivados de mercaptopurina nas hemácias, mas não à concentração plasmática de mercaptopurina.

A mercaptopurina é principalmente eliminada por alteração metabólica (veja *Farmacodinâmica*). Aproximadamente 7% da mercaptopurina é eliminada de forma inalterada pelos rins 12 horas após a administração da droga. A xantina-oxidase catalisa a conversão da mercaptopurina em seu metabólito inativo, o ácido 6-tiourico, que é excretado pela urina.

INDICAÇÕES

Purinethol[®] é indicado para o tratamento de leucemia aguda. Pode ser utilizado na indução de remissão e especialmente indicado para o tratamento de manutenção em leucemia linfoblástica aguda e leucemia mielógena aguda. **Purinethol**[®] é também indicado para o tratamento de leucemia granulocítica crônica.

CONTRA-INDICAÇÕES

O uso de **Purinethol**[®] é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

Tendo-se em vista a gravidade das indicações, não existe nenhuma contra-indicação absoluta ao uso de **Purinethol**[®].

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**PURINETHOL[®] É UM AGENTE CITOTÓXICO ATIVO PARA USO SOB A SUPERVISÃO DE MÉDICOS COM EXPERIÊNCIA NA ADMINISTRAÇÃO DESSES AGENTES.**

A imunização com vacinas contendo microorganismos vivos, tem o potencial de causar infecções em pacientes imunodeficientes. Desta forma, não é recomendado a imunização com vacinas elaboradas com microorganismos vivos.

É aconselhável que se tome cuidado na manipulação ou divisão dos comprimidos de **Purinethol**[®], a fim de evitar a contaminação das mãos ou eventual aspiração da droga.

Controle:

COMO O PURINETHOL[®] É ALTAMENTE MIELOSSUPRESSOR, DEVE-SE FAZER CONTAGENS SANGÜÍNEAS TOTAIS DIARIAMENTE, DURANTE A INDUÇÃO DA REMISSÃO. OS PACIENTES DEVEM SER CUIDADOSAMENTE CONTROLADOS DURANTE O TRATAMENTO.

O tratamento com mercaptopurina causa supressão da medula óssea, a qual leva a leucopenia, a trombocitopenia e com menor frequência a anemia. Durante a indução da remissão, devem ser realizados hemogramas diários, e deve ser realizado um monitoramento cuidadoso dos parâmetros hematológicos durante a manutenção da terapia. As contagens de leucócitos e plaquetas continuam a cair após a suspensão do tratamento, de modo que, ao primeiro sinal de uma queda muito grande nessas contagens, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. A supressão da medula óssea é reversível, se **Purinethol**[®] for suspenso com suficiente antecedência.

Durante a indução de remissão na leucemia mielógena aguda, o paciente pode, freqüentemente, ter que passar por um período de relativa aplasia da medula óssea, e é importante que haja disponibilidade de condições de suporte adequadas.

Purinethol[®] é hepatotóxico, sendo assim, testes de função hepática devem ser feitos semanalmente durante o tratamento. Um controle mais freqüente pode ser aconselhável em pacientes com doença hepática pré-existente ou que foram tratados com outra droga potencialmente hepatotóxica. Se aparecer icterícia, o paciente deve ser instruído a descontinuar o tratamento com **Purinethol**[®] imediatamente.

Durante a indução da remissão, quando estiver ocorrendo rápida lise celular, os níveis sangüíneos de ácido úrico devem ser controlados, pois pode haver o desenvolvimento de hiperuricemia e/ou hiperuricosúria, com o risco de nefropatia por ácido úrico.

Pacientes portadores de deficiência hereditária da enzima tiopurina-metiltransferase (TPMT) podem apresentar sensibilidade não usual ao efeito mielossupressivo da mercaptopurina e podem ser suscetíveis a desenvolver supressão da medula óssea após o início do tratamento com **Purinethol**[®]. É possível que este problema seja exacerbado pela co-administração com drogas que inibem TPMT, como olsalazina, mesalazina ou sulfasalazina. Em indivíduos que recebem concomitantemente, mercaptopurina e outros agentes citotóxicos, tem-se relatado uma possível associação da diminuição da atividade da TPMT e o desenvolvimento de mielodisplasia

e leucemia secundárias (veja *Reações Adversas*). Alguns laboratórios realizam testes para detectar a deficiência da TPMT, entretanto estes testes não têm demonstrado identificar todos os pacientes com risco de toxicidade severa. Portanto, é necessário fazer um rigoroso monitoramento dos hemogramas do paciente.

Tem-se observado uma resistência cruzada entre a formulação de **Purinethol**[®] e 6-tioguanina. É possível que a dosagem de **Purinethol**[®] tenha que ser diminuída quando administrado com outros agentes cuja toxicidade primária e secundária sejam a mielodepressão.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Aumento do número de aberrações cromossômicas foi observado nos linfócitos periféricos em pacientes leucêmicos e em um paciente com hipernefroma, o qual recebeu uma dose não declarada de mercaptopurina e em pacientes com nefropatia crônica tratados com doses de 0,4 – 1,0mg/Kg/dia.

Dois casos foram documentados sobre a ocorrência de leucemia não-linfática aguda em pacientes tratados com mercaptopurina em associação com outras drogas para distúrbios não-neoplásicos. Um caso isolado foi relatado em que o paciente, em tratamento para pioderma gangrenoso, desenvolveu, posteriormente, leucemia aguda não-linfática. Porém, não ficou estabelecido se existe uma relação causal com a droga ou se este fato estava diretamente relacionado com o histórico natural da doença.

Um paciente com Doença de Hodgkin, tratado com mercaptopurina e agentes citotóxicos adicionais, desenvolveu leucemia mielógena aguda. Doze anos e meio após tratamento com mercaptopurina para miastenia grave, uma paciente desenvolveu leucemia mielóide crônica.

Foram recebidos relatos de linfoma hepatoesplênico de células T do grupo com Doença Inflamatória Intestinal (DII), quando **Purinethol**[®] foi usado em combinação com agentes anti-TNF (veja *Reações adversas*).

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Uso na gravidez e lactação

Como em toda quimioterapia citotóxica, devem ser tomadas medidas contraceptivas em caso de algum dos parceiros estar fazendo uso de **Purinethol**[®].

Exposição materna: tem-se observado o nascimento de bebês normais após a administração de **Purinethol**[®], como único agente quimioterápico, durante a gravidez, particularmente antes da concepção e após o primeiro trimestre. Abortamentos e nascimentos prematuros foram relatados em mulheres expostas durante a gestação, bem como diversos casos de nascimentos de bebês com anormalidades congênitas em mulheres que receberam tratamento com **Purinethol**[®] em combinação com outros agentes citotóxicos.

Exposição paterna: tem-se observado anormalidades congênitas e abortos espontâneos posteriores a exposição paterna de **Purinethol**[®].

Os estudos com mercaptopurina, realizados em animais tem demonstrado a existência de toxicidade na reprodução. Desconhece-se totalmente se existe algum risco em potencial para os humanos. Sempre que possível, deve-se evitar o uso de **Purinethol**[®] durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre. Em qualquer caso individual, deve ser avaliado o perigo potencial para o feto contra o benefício esperado para a mãe.

Tem-se detectado mercaptopurina no leite materno em pacientes que sofreram transplante renal e que estão sendo tratados com terapia imunossupressora como azatioprina, um prófarmaco da mercaptopurina. Portanto, as mulheres que estão fazendo uso de **Purinethol**[®] não devem amamentar.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Não existem dados sobre o efeito de **Purinethol**[®] na capacidade de dirigir e operar máquinas. Nenhum efeito prejudicial nestas atividades pode ser previsto a partir da farmacologia da droga.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em indivíduos imunodeficientes, não é recomendado a utilização de vacinas com microorganismos vivos. (veja *Precauções e Advertências*)

Quando o alopurinol e a mercaptopurina são administrados em concomitância, é essencial que apenas um quarto da dose usual de mercaptopurina seja administrada, porque o alopurinol diminui a velocidade de metabolismo da mercaptopurina.

Relatou-se inibição do efeito anticoagulante da varfarina quando administrada com a mercaptopurina.

Existem evidências *in vitro* de que os derivados aminossalicilatos (como olsalazina, mesalazina e sulfassalazina) inibem a enzima TPMT e, portanto, devem ser administrados com cautela a pacientes em tratamento com **Purinethol**[®] (veja *Precauções e Advertências*).

REAÇÕES ADVERSAS / COLATERAIS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

Não existem documentações clínicas atuais sobre o efeito de **Purinethol**[®], que possa servir como base para determinar precisamente, a frequência da ocorrência de efeitos adversos.

Têm-se utilizado os seguintes parâmetros para classificação dos efeitos adversos:

Muito comuns:	≥ 10%
Comuns:	≥ 1% e < 10%
Incomuns:	≥ 0,1% e < 1%
Raros:	≥ 0,01% e < 0,1%
Muito raros:	< 0,01%

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos).

Muito raro: leucemia secundária e mielodisplasia; linfoma hepatoesplênico de células T em pacientes com doença inflamatória intestinal (uma indicação não-registrada) quando usado em combinação com agentes anti-TNF (veja *Precauções e Advertências*).

Transtornos sanguíneos e do sistema linfático.

Muito comuns: depressão medular, leucopenia e trombocitopenia.

O principal efeito colateral do tratamento com a mercaptopurina é a supressão da medula óssea, a qual ocasiona leucopenia e trombocitopenia.

Transtornos do sistema imune

Reações de hipersensibilidade com as seguintes manifestações tem sido relatadas.

Raro: artralgia, rash cutâneo, febre medicamentosa.

Muito raro: edema facial.

Transtornos metabólicos e nutricionais

Incomuns: anorexia.

Transtornos gastrintestinais

Comuns: náusea, vômito, pancreatite em pacientes com doença inflamatória intestinal.

Raros: ulceração bucal, pancreatite.

Muito raros: ulceração intestinal.

Transtornos hepatobiliares

Comuns: colestase biliar, hepatotoxicidade.

Raro: necrose hepática.

A mercaptopurina é hepatotóxica em animais e no homem. As descobertas histológicas no homem demonstram necrose hepática e estase biliar.

A incidência de hepatotoxicidade varia consideravelmente e pode ocorrer com qualquer dose, porém, mais freqüentemente, quando se excede a dose diária recomendada de 2,5mg/kg de peso corporal ou 75mg/m² de área de superfície corporal.

O controle da função renal, através de testes, pode permitir detecção antecipada da toxicidade hepática. Esta é normalmente reversível, caso o tratamento com a mercaptopurina seja interrompido a tempo de evitar a falência renal fatal.

Transtornos da pele e do tecido subcutâneo

Raros: alopecia.

Transtornos mamários e do sistema reprodutor

Muito raros: oligospermia transitória.

POSOLOGIA

Adultos e crianças: para adultos e crianças, a dose usual é de 2,5mg/kg ou 50 a 75mg/m² de área de superfície corporal por dia. Porém a dose e a duração da administração dependem da natureza e da dose de outros agentes citotóxicos administrados conjuntamente com **Purinethol**[®].

A dose deve ser cuidadosamente ajustada para cada paciente individualmente.

Purinethol[®] tem sido usado em vários esquemas de tratamento combinado para leucemia aguda e a literatura deve ser consultada para obtenção de detalhes. Os estudos realizados em crianças com leucemia linfoblástica aguda sugerem que a administração de **Purinethol**[®] durante a noite diminui o risco de reincidência, quando comparados com a administração pela manhã.

Pacientes hepatopatas e nefropatas: a redução da dose deve ser considerada nestes grupos de pacientes.

Casos gerais: quando o alopurinol e a mercaptopurina são administrados concomitantemente, é essencial que apenas um quarto da dose usual de mercaptopurina seja administrada, tendo em vista que o alopurinol diminui a taxa de metabolismo da mercaptopurina.

SUPERDOSAGEM

Sinais e sintomas: efeitos gastrintestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e anorexia podem ser os primeiros sintomas de superdosagem. O principal efeito tóxico é sobre a medula óssea resultando em mielosupressão. É provável que a toxicidade hematológica seja mais severa em casos de superdose crônica do que com a ingestão de dose única de **Purinethol**[®].

Podem ocorrer disfunção hepática e gastroenterite. O risco de superdosagem é aumentado quando é administrado alopurinol concomitantemente com **Purinethol**[®] (Veja *Interações Medicamentosas*).

Conduta: como não há antídoto conhecido, o quadro sangüíneo deve ser cuidadosamente controlado e medidas gerais de suporte, juntamente com transfusão adequada de sangue, devem ser instituídas, se necessário. Medidas agressivas parecem não serem justificáveis no caso de superdosagem de mercaptopurina (como o emprego de carbono ativado), a não ser que estes procedimentos sejam realizados dentro de 60 minutos após a ingestão.

Cuidados adicionais devem ser adotados de acordo com a indicação clínica ou conforme recomendado pelos coentros nacionais de intoxicações, quando disponíveis.

PACIENTES IDOSOS

Nenhum estudo específico foi conduzido em idosos.

No entanto, é aconselhável monitorar as funções renal e hepática nesses pacientes e, se houver qualquer insuficiência, deve-se considerar a redução da dose de **Purinethol**[®].

Nº de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Fabricado por: Excella GmbH – Nuremberg, Baviera, Alemanha

Importado e embalado por:

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

M.S: 1.0107.0211

Farm. Resp.: Milton de Oliveira

CRF-RJ Nº 5522



BL_PURIN_GDS18 IPI 03_V2.doc

Version Number: GDS 18/IPI03

Date: 29th Abril 2009