

**PURINETHOL<sup>®</sup>**

**(mercaptopurina)**

**Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.**

Comprimidos

50mg

## I - INFORMAÇÕES DO MEDICAMENTO

### **PURINETHOL®**

mercaptopurina

### **APRESENTAÇÃO**

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

### **USO ORAL**

### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de **Purinethol®** contém:

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

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### **1. INDICAÇÕES**

**Purinethol®** é indicado para o tratamento de leucemia aguda. Pode ser utilizado na indução de remissão, sendo especialmente indicado para o tratamento de manutenção em leucemia linfoblástica aguda (LLA) e leucemia mieloide aguda (LMA).

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Na leucemia aguda infantil, as remissões hematológicas parciais obtidas com o uso de **Purinethol®** foram associadas a uma excelente resposta clínica, com regressão do volume do fígado, baço e linfonodos aumentados, manutenção do nível de hemoglobina sem transfusão sanguínea, menor frequência de infecções, ganho de peso e retorno dos pacientes às suas atividades normais. As crianças tratadas apresentaram leucogramas e contagens de plaquetas normais e, em muitos casos, as remissões hematológicas parciais e completas eram clinicamente indistinguíveis.<sup>1</sup>

Em crianças, a mercaptopurina é utilizada associada ao metotrexato para o tratamento de manutenção da leucemia linfoblástica aguda (LLA). A LLA pediátrica responde muito bem aos agentes quimioterápicos, sendo que mais de 90% dos pacientes conseguem uma resposta completa e aproximadamente 50% apresentam sobrevida em longo prazo.<sup>2,3</sup>

30 mg/m<sup>2</sup>/semana de metotrexato oral ou IV e mercaptopurina foi alternado com vincristina mais dexametasona ao longo de um período de manutenção de 2 anos. Ocorreu resposta completa em 184 pacientes (96,8%) e recidiva em 25 pacientes (12%).<sup>4</sup>

A mercaptopurina pode ser benéfica em pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA). Um estudo piloto determinou que a mercaptopurina em dose alta, através de infusão intravenosa contínua, seguida por citarabina, pode ser útil em crianças com leucemia mieloide aguda recentemente diagnosticada. De 17 crianças (de 10 meses a 16 anos de idade), 14 obtiveram remissão completa com um esquema de dose crescente de 500 a 1250 miligramas/metro quadrado (mg/m<sup>2</sup>) de mercaptopurina, e 250 a 650 mg/m<sup>2</sup> de citarabina por 1 a 4 dias. Ocorreu recidiva hematológica em 7 dos 14 pacientes após 8 a 17 meses de remissão completa.<sup>5</sup>

Pacientes adultos com LMA recentemente diagnosticada foram randomizados para receber daunorrubicina (40 mg/m<sup>2</sup>/dia x 4 ou mais), be-henoil citarabina (200 mg/m<sup>2</sup>/dia x 10 ou mais) e mercaptopurina (70 mg/m<sup>2</sup>/dia x 10 ou mais) (BH-AC-DM), ou os mesmos três fármacos mais etoposídeo (100 mg/m<sup>2</sup>/dia x 5) (BH-AC-EDM) para a terapia de indução individualizada guiada pela resposta. As taxas de remissão completa foram de 77% no grupo BH-AC-DM e 75% no grupo BH-AC-EDM.<sup>6</sup>

1. BURCHENAL, JM. Clinical evaluation of new antimetabolite, 6-mercaptopurine, in the treatment of leukemia and allied diseases. *Blood*, 3(11): 965-999, 1953.
2. GOTTLIEB, AJ. et al. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult ALL: a prospective randomized trial by Cancer and Leukemia Group B. *Blood*, 64: 267-274, 1984.
3. VEERMAN, AJP et al. High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: results of protocol ALL VI from the Dutch Childhood Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*, 14: 911-918, 1996.
4. VEERMAN, AJP et al. High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: results of protocol ALL VI from the Dutch Childhood Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*, 14: 911-918, 1996.
5. CANPOLAT, C. et al. High-dose mercaptopurine and intermediate-dose cytarabine during first remission of acute myeloid leukemia. *Cancer Invest*, 15:121-126, 1997.
6. MIYAWAKI, S. Et al. Effect of etoposide added to individualized induction therapy of adult acute myeloid leukemia--the JALSG-AML-92 Study. Japan Adult Leukemia Study Group. *Gan To Kagaku Ryoho.*, 27(8): 1160-7, 2000.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, antimetabólitos, análogos da purina.

#### **Mecanismo de ação**

A mercaptopurina é um análogo sulfidrílico das bases purínicas adenina e hipoxantina, que age como antimetabólito citotóxico.

A mercaptopurina é um pró-fármaco inativo, que age como antagonista da purina, mas que requer captação celular e metabolismo intracelular para se tornar um nucleotídeo da tioguanina (TGN) e adquirir suas propriedades citotóxicas. Os TGNs e os outros metabólitos (por ex., 6-metilmercaptopurina ribonucleotídeos) inibem a síntese *de novo* de purina e as interconversões de nucleotídeos da purina. Os TGNs também se incorporam aos ácidos nucleicos, contribuindo, assim, para os efeitos citotóxicos do fármaco.

#### **Efeitos farmacodinâmicos**

O efeito citotóxico da mercaptopurina pode estar relacionado aos níveis de nucleotídeos de tioguanina derivados de mercaptopurina nos eritrócitos, mas não à concentração da mercaptopurina no plasma.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

##### **Absorção**

A biodisponibilidade oral da mercaptopurina demonstra variabilidade interindividual considerável. A administração de uma dose de 75 mg/m<sup>2</sup> a sete pacientes pediátricos demonstrou biodisponibilidade média de 16% da dose administrada, com uma variação de 5 a 37%. Essa variação da biodisponibilidade provavelmente resulta do metabolismo hepático de primeira passagem de uma quantidade significativa da droga. Após a administração oral de **Purinethol**<sup>®</sup> 75 mg/m<sup>2</sup> a 14 crianças com leucemia linfoblástica aguda, a C<sub>max</sub> média foi de 0,89 µM, com uma faixa de 0,29-1,82 µM, e o T<sub>max</sub> foi de 2,2 horas, com uma faixa de 0,5-4 horas. A biodisponibilidade relativa média da mercaptopurina foi aproximadamente 26% menor, após a administração com alimentos e leite, em comparação com um jejum por uma noite. A mercaptopurina não é estável com o leite, devido à presença de xantina oxidase (degradação de 30% em 30 minutos) (ver item 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Propriedades farmacocinéticas - Biotransformação**).

##### **Distribuição**

As concentrações da mercaptopurina no líquido cefalorraquidiano (LCR) são baixas ou insignificantes após administração IV ou oral (proporções de LCR/plasma de 0,05 a 0,27). As concentrações no LCR são mais altas após administração intratecal.

##### **Biotransformação**

A mercaptopurina é extensivamente metabolizada por muitas vias em várias etapas em metabólitos ativos e inativos, sem a predominância de nenhuma enzima. Devido ao complexo metabolismo, a inibição de uma enzima não explica todos os casos de falta de eficácia e/ou mielossupressão pronunciada. As enzimas predominantes, responsáveis

pelo metabolismo da mercaptopurina ou seus metabólitos posteriores são: a enzima polimórfica tiopurina S-metiltransferase (TPMT) (ver item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Deficiência da TPMT**), xantina oxidase (ver itens **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Efeito de fármacos concomitantes sobre Purinethol®: Alopurinol / oxipurinol / tiopurinol ou outros inibidores de xantina oxidase** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas: Absorção**), inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Efeito de fármacos concomitantes sobre Purinethol®: Ribavirina**) e hipoxantina guanina fosforribosiltransferase (HPRT). Outras enzimas envolvidas na formação de metabólitos ativos e inativos são: guanosina monofosfato sintetase (GMPS, que forma os TGNs) e inosina trifosfato pirofosfatase (ITPase). Além disso, diversos metabólitos inativos também são formados por outras vias.

Há evidências de que os polimorfismos nos genes que codificam os diferentes sistemas de enzimas envolvidos no metabolismo da mercaptopurina possam prever reações adversas a medicamentos para o tratamento com mercaptopurina. Por exemplo, indivíduos com deficiência na TPMT desenvolvem concentrações citotóxicas muito altas de nucleotídeo de tioguanina.

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

Estudos recentes indicam que existe uma forte associação entre o NUDT15 variante NUDT15 c.415C> T [p.Arg139Cys] (também conhecido como NUDT15 R139C [rs116855232]), que se imagina levar a uma perda de função da enzima NUDT15, e toxicidade mediada por tiopurina, como leucopenia e alopecia. A frequência do NUDT15 c.415C> T tem uma variabilidade étnica de 9,8% em asiáticos do leste, 3,9% em hispânicos, 0,2% em europeus e 0,0% em africanos, indicando um risco aumentado para a população asiática. Os pacientes que são homocigotos variantes do NUDT15 (alelos de risco NUDT15 T) correm um risco excessivo de toxicidade com tiopurina em comparação com os homocigotos C.

Doses reduzidas de tiopurina para pacientes portadores das variantes do NUDT15 podem diminuir o risco de toxicidade. Portanto, a análise genotípica que determina o genótipo NUDT15 deve ser determinada para todos os pacientes, incluindo pacientes pediátricos, antes de iniciar o tratamento com tiopurina (ver seção 4.2). O médico prescritor é aconselhado a estabelecer se a redução da dose é necessária com base na resposta do paciente ao tratamento, bem como no seu perfil genético. Pacientes com variantes nas enzimas NUDT15 e TPMT são significativamente menos tolerantes a tiopurinas do que aqueles com alelos de risco em apenas um desses dois genes. O mecanismo preciso da toxicidade relacionada à tiopurina associada ao NUDT15 não é compreendido.

#### **Eliminação**

Em um estudo com 22 pacientes adultos, o *clearance* médio e a meia-vida da mercaptopurina após infusão IV foi de 864 mL/minuto/m<sup>2</sup> e 0,9 horas, respectivamente. O *clearance* renal médio relatado em 16 desses pacientes foi de 191 mL/minuto/m<sup>2</sup>. Apenas cerca de 20% da dose foram excretados na urina como droga intacta após a administração IV. Em um estudo com sete crianças, o *clearance* médio e a meia-vida da

mercaptopurina após a infusão IV foi de 719 ( $\pm$  610) ml/ min/ m<sup>2</sup> e 0,9 (+/- 0.3) horas, respectivamente.

## **Populações Especiais**

### **Idosos**

Não foram conduzidos estudos específicos em idosos (ver item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

### **Insuficiência renal**

Estudos com uma pró-droga da mercaptopurina não demonstraram nenhuma diferença na farmacocinética de mercaptopurina em pacientes urêmicos, em comparação com pacientes submetidos a transplante renal. Pouco se sabe sobre os metabólitos ativos da mercaptopurina na insuficiência renal (ver item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). A mercaptopurina e/ou seus metabólitos são eliminados por hemodiálise, com aproximadamente 45% dos metabólitos radioativos eliminados durante a diálise de 8 horas.

### **Insuficiência hepática**

Um estudo com uma pró-droga da mercaptopurina foi conduzido em três grupos de pacientes submetidos a transplante renal: aqueles sem doença hepática, aqueles com insuficiência hepática (mas sem cirrose) e aqueles com insuficiência hepática e cirrose. O estudo demonstrou que a exposição à mercaptopurina foi 1,6 vez mais alta em pacientes com insuficiência hepática (mas sem cirrose) e 6 vezes mais alta em pacientes com insuficiência hepática e cirrose, em comparação com os pacientes sem doença hepática. (ver item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

O uso de **Purinethol**<sup>®</sup> é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. Tendo-se em vista a gravidade das indicações, não existe nenhuma contraindicação absoluta ao uso de **Purinethol**<sup>®</sup>.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**O produto teve uma mudança em sua formulação em 14/04/2023 que pode afetar a velocidade de absorção, e que portanto o médico deve estar atento a possíveis sinais de toxicidade elevada ou de redução na duração do efeito do medicamento, para realizar os ajustes de dose que se fizerem necessários.**

**Purinethol®** é um agente citotóxico ativo para uso sob a supervisão de médicos com experiência na administração desses agentes.

### **Imunização**

A imunização com vacinas contendo microrganismos vivos tem o potencial de causar infecções em pacientes imunocomprometidos. Deste modo, não é recomendada a imunização com vacinas elaboradas com microrganismos vivos em pacientes diagnosticados com leucemia linfoblástica aguda e leucemia mieloide aguda. Em todos os casos, os pacientes em remissão não devem receber vacinas contendo microrganismos vivos até que o paciente seja considerado apto a responder à vacina. O intervalo entre a descontinuação da quimioterapia e a restauração da capacidade do paciente de responder à vacina depende da intensidade e do tipo de medicamentos causadores de imunossupressão utilizados, da doença subjacente e de outros fatores.

### **Ribavirina**

A coadministração de ribavirina e **Purinethol®** não é aconselhável. A ribavirina pode reduzir a eficácia e aumentar a toxicidade da mercaptopurina (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Efeito de fármacos concomitantes sobre Purinethol®: Ribavirina**).

### **Monitoramento**

Como o **Purinethol®** é altamente mielossupressor, recomenda-se a realização de contagens sanguíneas totais diariamente, durante a indução da remissão. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento.

### **Supressão da medula óssea**

O tratamento com mercaptopurina causa supressão da medula óssea, a qual leva à leucopenia, à trombocitopenia e, com menor frequência, à anemia. Durante a indução da remissão, deve ser realizada frequentemente a contagem sanguínea completa. Durante a terapia de manutenção, deve ser realizado regularmente monitoramento cuidadoso dos parâmetros hematológicos e mais frequentemente se doses altas são utilizadas ou caso haja disfunção hepática e/ ou renal severa.

Um aumento no monitoramento hematológico do paciente é aconselhado caso diferentes formulações farmacêuticas de mercaptopurina sejam alternadas.

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 mieloide aguda, o paciente pode, frequentemente, ter que passar por um período de relativa aplasia da medula óssea, sendo importante a disponibilidade de condições de suporte adequadas.

A dose de mercaptopurina pode precisar ser reduzida quando este agente for combinado com outras drogas cuja toxicidade primária ou secundária é mielossupressão (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Agentes mielossupressores**).

### **Hepatotoxicidade**

**Purinethol**<sup>®</sup> é hepatotóxico, sendo assim, testes de função hepática devem ser feitos semanalmente durante o tratamento.

Os níveis de gama glutamil transferase (GGT) no plasma podem ser particularmente preditivos de abstinência devido à hepatotoxicidade. É aconselhável um controle mais frequente 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**<sup>®</sup> imediatamente.

### **Síndrome de lise tumoral**

Durante a indução da remissão, quando estiver ocorrendo rápida lise celular, os níveis de ácido úrico no sangue e na urina devem ser controlados, pois pode haver desenvolvimento de hiperuricemia e/ou hiperuricosúria, com o risco de nefropatia por ácido úrico.

### **Deficiência da TPMT**

Pacientes portadores de deficiência hereditária da enzima tiopurina S-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**<sup>®</sup>.

É possível que esse problema seja exacerbado pela coadministração com medicamentos que inibem TPMT, como olsalazina, mesalazina ou sulfasalazina. Em indivíduos que recebem concomitantemente mercaptopurina e outros agentes citotóxicos, tem sido relatado uma possível associação da diminuição da atividade da TPMT e o desenvolvimento de mielodisplasia e leucemias secundárias (ver item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Aproximadamente 0,3% (1:300) dos pacientes têm pouca ou nenhuma atividade enzimática detectável. Aproximadamente 10% dos pacientes têm atividade TPMT baixa ou intermediária e quase 90% dos indivíduos têm atividade TPMT normal. Também pode haver um grupo de aproximadamente 2% que tenha uma atividade TPMT muito alta.

Alguns laboratórios realizam testes para detectar a deficiência da TPMT. Entretanto, esses testes não conseguem identificar todos os pacientes com risco de toxicidade severa. Portanto, é necessário fazer um rigoroso monitoramento dos hemogramas do paciente.

### **Mutação no gene NUDT15**

Pacientes com o gene NUDT15 mutado herdado têm um risco aumentado de toxicidade severa por tiopurina, como leucopenia e alopecia precoces, de doses convencionais de terapia com tiopurina e geralmente requerem substancial redução da dose. Pacientes de etnia asiática estão particularmente sob risco, devido ao aumento da frequência da mutação nessa população. A dose inicial ideal para pacientes com deficiência heterozigótica ou homozigótica não foi estabelecida. O teste genotípico e fenotípico das variantes do NUDT15 deve ser considerado antes de iniciar a terapia com tiopurina em



todos os pacientes (incluindo pacientes pediátricos) para reduzir o risco de leucopenia severa relacionada à tiopurina e alopecia, especialmente em populações asiáticas.

### **Resistência cruzada**

Tem-se observado uma resistência cruzada entre a mercaptopurina e 6-tioguanina.

### **Hipersensibilidade**

Os pacientes com suspeita de reação prévia à hipersensibilidade a mercaptopurina não devem ter como recomendação o uso de sua pró-droga azatioprina, a menos que o paciente tenha sido confirmado como hipersensível à mercaptopurina com testes alergológicos e tenha sido negativo para azatioprina. Como a azatioprina é uma pró-droga da mercaptopurina, deve-se avaliar os pacientes com história prévia de hipersensibilidade à azatioprina quanto à hipersensibilidade a 6-mercaptopurina antes do início do tratamento.

### **Insuficiência renal e/ou hepática**

Recomenda-se cautela durante a administração de **Purinethol®** em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática. Deve-se cogitar reduzir a dose nesses pacientes, devendo a resposta hematológica ser cuidadosamente monitorada (ver itens **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR: Pacientes hepatopatas e nefropatas** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Populações Especiais**).

### **Mutagenicidade e carcinogenicidade**

Os pacientes que recebem terapia imunossupressora, incluindo mercaptopurina, têm um risco aumentado de desenvolver distúrbios linfoproliferativos e outras malignidades, notadamente cânceres de pele (melanoma e não-melanoma), sarcomas (de Kaposi e não-Kaposi) e câncer cervical uterino *in situ*. O aumento do risco parece estar relacionado ao grau e duração da imunossupressão. Tem sido relatado que a descontinuação da imunossupressão pode fornecer regressão parcial do distúrbio linfoproliferativo.

Um regime de tratamento contendo vários imunossupressores (incluindo tiopurinas) deve, portanto, ser usado com cautela, pois isso poderia levar a distúrbios linfoproliferativos, alguns com fatalidades relatadas. Uma combinação de múltiplos imunossupressores, administrada concomitantemente, aumenta o risco de distúrbios linfoproliferativos associados ao vírus de Epstein-Barr (EBV).

Aumento do número de aberrações cromossômicas foi observado nos linfócitos periféricos em pacientes leucêmicos, em um paciente com hipernefoma (o qual recebeu uma dose não declarada da mercaptopurina) e em pacientes com nefropatia crônica tratados com doses de 0,4 – 1,0 mg/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 um paciente, em tratamento para pioderma gangrenoso com mercaptopurina, desenvolveu, posteriormente, leucemia aguda não-linfática. Porém, não ficou estabelecido se existe uma relação causal com a droga ou se o 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 mieloide aguda.

Doze anos e meio após tratamento com mercaptopurina para miastenia grave, uma paciente do sexo feminino desenvolveu leucemia mieloide crônica.

Foram recebidos relatos de linfoma hepatoesplênico de células T ocorrido em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII) – Doença de Crohn e Colite Ulcerativa, quando **Purinethol**<sup>®</sup> foi usado em combinação com agentes anti- TNF (ver item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

### **Síndrome de ativação macrofágica**

A síndrome de ativação macrofágica (SAM) é um distúrbio conhecido que ameaça a vida e pode se desenvolver em pacientes com doenças autoimunes, em particular com doença inflamatória intestinal (DII), e poderia haver uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento da doença com o uso de mercaptopurina. Se a SAM ocorrer ou houver suspeita, a avaliação e o tratamento devem ser iniciados o mais cedo possível, e o tratamento com mercaptopurina deve ser descontinuado. Os médicos devem estar atentos aos sintomas de infecção, como o EBV e o citomegalovírus (CMV), pois são gatilhos conhecidos para a SAM.

### **Distúrbios metabólicos e nutricionais**

A administração de análogos de purina (azatioprina e mercaptopurina) pode interferir na via da niacina, levando potencialmente à deficiência de ácido nicotínico/Pelagra. Poucos casos foram relatados com o uso de azatioprina, especialmente em pacientes com DII – Doença de Crohn e Colite Ulcerativa. O diagnóstico de Pelagra deve ser considerado em um paciente que apresenta erupção cutânea pigmentada localizada (dermatite); gastroenterite (diarreia); e déficits neurológicos generalizados, incluindo declínio cognitivo (demência). A redução da dose ou a descontinuação do tratamento com mercaptopurina pode não ser necessária se for iniciado tratamento médico apropriado com suplementação de niacina/nicotinamida. No entanto, é necessária uma avaliação cuidadosa do risco-benefício caso a caso.

### **População pediátrica**

Foram notificados casos de hipoglicemia sintomática em crianças com LLA recebendo mercaptopurina (ver item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). A maioria dos casos notificados foi em crianças com menos de seis anos ou com um baixo índice de massa corporal.

### **Infecções**

Pacientes tratados com mercaptopurina em monoterapia, ou em combinação com outros agentes imunossupressores, incluindo corticosteroides, mostraram maior suscetibilidade a infecções virais, fúngicas e bacterianas, incluindo infecção severa ou atípica, e reativação viral. A doença infecciosa e as complicações podem ser mais severas nesses pacientes do que em pacientes não tratados. A exposição prévia ao vírus ou a infecção com o vírus da varicela zoster deve ser verificada antes do início do tratamento. Diretrizes locais podem ser consideradas, incluindo terapia profilática, se necessário. O teste sorológico antes do início do tratamento deve ser considerado em relação à

hepatite B. Diretrizes locais podem ser consideradas, incluindo terapia profilática para casos que tenham testes sorológicos com resultado positivo. Se o paciente estiver infectado durante o tratamento, medidas apropriadas devem ser tomadas, que podem incluir terapia antiviral e cuidados de suporte.

### **Síndrome de Lesch-Nyhan**

Evidências limitadas sugerem que nem a mercaptopurina nem a sua pró-droga, azatioprina, são eficazes em pacientes com a doença hereditária rara de deficiência completa de hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferase (síndrome de Lesch-Nyhan). O uso de mercaptopurina ou azatioprina não é recomendado nesses pacientes.

### **Exposição UV**

Os pacientes tratados com mercaptopurina são mais sensíveis ao sol. A exposição à luz solar e à luz ultravioleta deve ser limitada, e os pacientes devem ser recomendados a usar roupas de proteção e usar protetor solar com alto fator de proteção.

### **Inibidores da xantina oxidase**

Os pacientes tratados com os inibidores da xantina oxidase alopurinol, oxipurinol ou tiopurinol, e mercaptopurina devem receber apenas 25% da dose habitual de mercaptopurina, uma vez que o alopurinol diminui a taxa de catabolismo da mercaptopurina (ver item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR: Interações medicamentosas**).

### **Anticoagulantes**

A inibição do efeito anticoagulante da varfarina e do acenocumarol foi notificada quando coadministrados com mercaptopurina. Deste modo, podem ser necessárias doses mais elevadas do anticoagulante (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Efeitos de Purinethol® sobre outros fármacos – Anticoagulantes**).

### **Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

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

### **Uso em idosos**

Nenhum estudo específico foi conduzido em idosos. No entanto, é aconselhável monitorar as funções renal e hepática nesses pacientes e, se houver alguma insuficiência, deve-se considerar a redução da dose de **Purinethol®**.

### **Gravidez**

Observou-se a ocorrência de substancial passagem transplacentária e transamniótica da mercaptopurina e seus metabólitos da mãe para o feto. O uso de mercaptopurina deve ser evitado sempre que possível durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre. Em qualquer caso individual, o risco potencial para o feto deve ser equilibrado com o benefício esperado para a mãe.

Como em toda quimioterapia citotóxica, devem ser tomadas medidas contraceptivas em caso de algum dos parceiros estar em tratamento com **Purinethol®** e por até 3 meses após a última dose do medicamento.

Estudos de mercaptopurina em animais mostraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial para os seres humanos é em grande parte desconhecido.

**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. Diversos casos de nascimentos de bebês com anormalidades congênitas múltiplas 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 ao **Purinethol®**.

#### **Lactação**

A mercaptopurina tem sido detectada no leite materno em pacientes que sofreram transplante renal e recebendo terapia imunossupressora com um pró-fármaco da mercaptopurina. Recomenda-se que mulheres fazendo uso de **Purinethol®** não devam amamentar.

#### **Fertilidade**

O efeito da terapia com mercaptopurina na fertilidade humana é desconhecido. Há relatos de paternidade/maternidade bem sucedida após receber tratamento durante a infância ou adolescência.

A oligospermia transitória foi relatada após exposição à mercaptopurina.

Categoria D de risco da gravidez:

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Em indivíduos imunocomprometidos, não é recomendada a utilização de vacinas com microrganismos vivos (ver item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Imunização**).

#### **Efeito de fármacos concomitantes sobre Purinethol® Ribavirina**

A ribavirina inibe a enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), levando a uma menor produção de nucleotídeos 6-tioguanina ativos. Mielossupressão severa foi relatada após a administração concomitante de uma pró-droga da mercaptopurina e ribavirina. Portanto, a administração concomitante de ribavirina e **Purinethol®** não é aconselhável (ver itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Ribavirina** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas – Biotransformação**)

#### **Agentes mielossupressores**

Quando **Purinethol®** é combinado com outros agentes mielossupressores, é preciso ter cautela. Reduções da dose podem ser necessárias, com base no monitoramento hematológico (ver item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Supressão da medula óssea**).

#### **Alopurinol / oxipurinol / tiopurinol ou outros inibidores de xantina oxidase**

A atividade de xantina oxidase é inibida pelo alopurinol, oxipurinol e tiopurinol, o que resulta em conversão reduzida de ácido 6-tioinosínico biologicamente ativo para ácido 6-tioúrico biologicamente inativo. Quando alopurinol, oxipurinol e/ou tiopurinol e a mercaptopurina são administrados concomitantemente, é essencial que seja administrada apenas 25% da dose usual da mercaptopurina (ver item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Interações Medicamentosas**).

Outros inibidores da xantina oxidase, como o febuxostate, podem diminuir o metabolismo da mercaptopurina. A administração concomitante não é recomendada, uma vez que os dados são insuficientes para determinar uma redução adequada da dose.

#### **Aminossalicilatos**

Existem evidências *in vitro* e *in vivo* de que os derivados de aminossalicilatos (como olsalazina, mesalazina e sulfassalazina) inibem a enzima TPMT. Portanto, pode ser necessário considerar a administração de doses mais baixas de **Purinethol®** quando o fármaco for administrado concomitantemente com derivados de aminossalicilato (ver item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Deficiência da TPMT**).

#### **Metotrexato**

O metotrexato, na dose 20 mg/m<sup>2</sup>, por via oral, aumentou a AUC da mercaptopurina em aproximadamente 31%, e, na dose de 2 ou 5 g/m<sup>2</sup>, por via intravenosa, aumentou a AUC da mercaptopurina em 69% e 93%, respectivamente. Portanto, quando a mercaptopurina for administrada concomitantemente com metotrexato em dose alta, a dose deve ser ajustada, para manter-se uma contagem de leucócitos adequada.

#### **Infliximabe**

Interações têm sido observadas entre a azatioprina, pró-droga da mercaptopurina e o infliximabe. Os pacientes que receberam azatioprina em curso experimentaram aumentos transitórios nos níveis de 6-TGN (nucleotídeo de 6-tioguanina, um metabólito ativo da azatioprina) e diminuições na contagem média de leucócitos nas primeiras semanas após a infusão de infliximabe, que retornou aos níveis anteriores após três meses.

## **Efeito de Purinethol® sobre outros fármacos**

### **Anticoagulantes**

A inibição do efeito anticoagulante de varfarina e acenocumarol foi relatada quando esses fármacos foram coadministrados com **Purinethol®**. Portanto, doses mais altas de anticoagulantes podem ser necessárias. Recomenda-se que os testes de coagulação sejam rigorosamente monitorados quando anticoagulantes forem administrados concomitantemente com **Purinethol®**.

### **Outras interações**

A administração de mercaptopurina com alimentos pode diminuir ligeiramente a exposição sistêmica. A mercaptopurina pode ser administrada com alimentos ou com o estômago vazio, mas os pacientes devem padronizar o método de administração para evitar uma grande variabilidade na exposição.

A dose não deve ser administrada com leite ou produtos lácteos, uma vez que esses alimentos contêm xantina oxidase, uma enzima que metaboliza a mercaptopurina e pode, portanto, conduzir a concentrações plasmáticas reduzidas de mercaptopurina.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

### **Cuidados de armazenamento**

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e da umidade. O prazo de validade é de 48 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### **Aspectos físicos / Características organolépticas**

Comprimidos redondos, biconvexos, de cor amarela clara. Em um dos lados, traz a inscrição GX em baixo relevo acima da marca; do outro, a inscrição EX2 abaixo da marca.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Modo de uso**

Uso oral.

### **Posologia**

**Purinethol®** deve ser administrado com alimentos ou com o estômago vazio, mas os pacientes devem padronizar o método de administração. A dose não deve ser administrada com leite ou produtos lácteos (ver item **6. INTERAÇÕES**

**MEDICAMENTOSAS: Efeito de fármacos concomitantes sobre Purinethol® - Outras interações).**

**Purinethol®** deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 2 horas depois da ingestão de leite ou produtos lácteos.

**Adultos e crianças:** a dose usual é de 2,5 mg/kg ou 50 a 75 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal por dia. Porém, a dose e a duração da administração dependem da natureza e da posologia 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. A literatura deve ser consultada para obtenção de detalhes.

Estudos realizados em crianças com leucemia linfoblástica aguda sugerem que a administração de **Purinethol®** à noite diminui o risco de reincidência, em comparação com a administração pela manhã.

**Idosos:** é aconselhável o monitoramento das funções renal e hepática nesses pacientes, e se houver insuficiência, a redução da dose deve ser considerada.

**Pacientes hepatopatas e nefropatas:** A redução da dose deve ser considerada nesses grupos de pacientes (ver item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Populações Especiais: Insuficiência Renal e Insuficiência Hepática**).

**Interações medicamentosas:** quando inibidores de xantina oxidase, como alopurinol, oxipurinol ou tiopurinol e **Purinethol®** são administrados concomitantemente, é essencial que apenas 25% da dose usual de **Purinethol®** sejam administrados, uma vez que esses agentes reduzem a taxa de catabolismo da mercaptopurina. A administração concomitante de outros inibidores da xantina oxidase, como o febuxostate, deve ser evitada (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Efeito de fármacos concomitantes sobre Purinethol®: Alopurinol / oxipurinol / tiopurinol ou outros inibidores de xantina oxidase**).

**Pacientes com deficiência de TPMT:** Pacientes com pouca ou nenhuma atividade hereditária de tiopurina S-metiltransferase (TPMT) correm maior risco de apresentar toxicidade severa de mercaptopurina com doses convencionais de **Purinethol®** e geralmente requerem uma redução substancial da dose. A dose inicial ideal para pacientes com deficiência homocigótica não foi estabelecida (**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Deficiência da TPMT**).

A maioria dos pacientes com deficiência heterocigótica de TPMT podem tolerar as doses recomendadas de **Purinethol®**, mas alguns podem precisar de uma redução da dose.

**Pacientes com variante NUDT15**

Pacientes com o gene NUDT15 mutado herdado têm um risco aumentado de toxicidade severa por tiopurina, como leucopenia e alopecia precoces, em doses convencionais do tratamento com tiopurina e geralmente requerem substancial redução da dose. Pacientes de etnia asiática estão particularmente em risco, devido ao aumento da frequência da

mutação nessa população. A dose inicial ideal para pacientes com deficiência heterozigótica ou homozigótica não foi estabelecida.

O teste genotípico e fenotípico para variantes do NUDT15 deve ser considerado em todos os pacientes (incluindo pacientes pediátricos) antes de iniciar o tratamento com tiopurina a fim de reduzir o risco de leucocitopenia severa e alopecia relacionados com tiopurina, especialmente em populações asiáticas.

**Este comprimido não deve ser partido ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo do perfil de segurança

Não há documentação clínica atualizada sobre o efeito de **Purinethol®** que possam servir de base para determinar precisamente a frequência da ocorrência de efeitos adversos. As categorias de frequência atribuídas às reações adversas a medicamentos abaixo são estimativas: para a maioria das reações, dados adequados para o cálculo da incidência não estão disponíveis. Os efeitos adversos podem variar na sua incidência dependendo da dose recebida e, também quando administrados em combinação com outros agentes terapêuticos.

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

### Resumo tabelado das reações adversas

A convenção a seguir tem sido utilizada para a classificação de frequência:

Muito comum (> 1/10)

Comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

Incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)

Rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)

Muito rara (≤ 1/10.000)

Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Classe de sistema de órgãos (SOC)	Frequência	Reação Adversa
Infecções e infestações	Incomum	Infecções virais e bacterianas; infecções associadas à neutropenia
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Rara	Neoplasias incluindo doenças linfoproliferativas, câncer de pele (melanomas e não melanomas), sarcomas (de Kaposi e não-Kaposi) e câncer do colo do útero <i>in situ</i> (ver item 5. <b>ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Mutagenicidade e carcinogenicidade</b> ).
	Muito rara	Leucemia Secundária e síndrome mielodisplásica e linfoma hepatoesplênico de células T em pacientes com doença intestinal inflamatória quando utilizados em



		associação com agentes anti-TNF (ver item 5. <b>ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Mutagenicidade e carcinogenicidade</b> ).
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Muito comum	Insuficiência da medula óssea; leucopenia e trombocitopenia
	Comum	Anemia
	Desconhecida	Neutropenia
Distúrbios do sistema imune	Rara	Reações de hipersensibilidade com as seguintes manifestações foram relatadas: artralgia; erupção cutânea e pirexia
	Muito rara	Reações de hipersensibilidade com as seguintes manifestações foram relatadas: edema facial
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Incomum	Diminuição do apetite
	Desconhecida	Hipoglicemia <sup>1</sup>
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Náusea; vômito e pancreatite na população com doença intestinal inflamatória
	Rara	Ulceração da boca e pancreatite
	Muito rara	Úlcera intestinal
	Desconhecida	Diarreia
Distúrbios hepatobiliares	Comum	Colestase e hepatotoxicidade <sup>2</sup>
	Rara	Necrose hepática
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Rara	Alopecia
	Desconhecida	Reação de fotossensibilidade
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário	Muito rara	Oligospermia transitória
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Desconhecida	Mal-estar

1.A hipoglicemia tem sido relatada na população pediátrica.

2.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 frequentemente, quando se excede a dose diária recomendada de 2,5 mg/kg de peso corporal ou 75 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal.

O controle da função hepática, através de testes, pode permitir detecção antecipada da hepatotoxicidade.

Os níveis de gama glutamil transferase (GGT) no plasma podem ser particularmente preditivos de abstinência devido à hepatotoxicidade. A hepatotoxicidade é normalmente reversível caso o tratamento com a mercaptopurina seja interrompido a tempo de evitar a falência hepática fatal.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.**

## 10. SUPERDOSE

### Sinais e sintomas

Efeitos gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e anorexia, podem ser os primeiros sintomas de superdosagem. O principal efeito tóxico é sobre a medula óssea, resultando em mielossupressão. É provável que a toxicidade hematológica seja mais severa em casos de superdosagem crônica do que com a ingestão de dose única de **Purinethol®**. Podem ocorrer disfunção hepática e gastroenterite.

O risco de superdosagem é aumentado quando alopurinol é administrado concomitantemente com **Purinethol®** (**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Efeito de fármacos concomitantes sobre Purinethol®: Alopurinol / oxipurinol / tiopurinol ou outros inibidores de xantina oxidase**).

### **Tratamento**

Como não há antídoto conhecido, as contagens sanguíneas devem ser cuidadosamente controladas, e medidas gerais de suporte, juntamente com transfusão de sangue adequada, devem ser instituídas, se necessário. Medidas ativas (como o uso de carvão ativado) podem não ser eficazes no caso de superdosagem da mercaptopurina, a não ser que esses procedimentos sejam realizados dentro de 60 minutos após a ingestão. Procedimentos adicionais devem ser conduzidos de acordo com indicação clínica.

**Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.**

### **III - DIZERES LEGAIS**

MS: 1.3764.0133

Farm. Resp.: Dr. Ewerton Luiz Favoretti

CRF-ES: 3042



Fabricado por: Excella GmbH & Co. KG  
Nürnbergger Strasse 12, Feucht, Alemanha

Importado por: **Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.**  
Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS – Serra – ES.  
CNPJ: 02.433.631/0001-20  
**Indústria Brasileira**



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 14/04/2023.**

Purinethol\_BU\_PS\_003

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/06/2013	0491995/13-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica de bulas aprovadas no registro do produto	VP/VPS	50 MG COM CT FR VD AMB X 25
03/05/2017	0776199/17-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais: - Alteração do farmacêutico responsável técnico para Dra. Viviane L. Santiago Ferreira CRF-ES – 5139 - Atualização da razão social do fabricante para Excella GmbH & Co. KG.	VP/VPS	50 MG COM CT FR VD AMB X 25
26/04/2021	1599570/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações adversas	VPS	50 MG COM CT FR VD AMB X 25
27/05/2021	2051975/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/05/2019	0398976/19-3	11118 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de posologia	18/05/2020	1. Indicação; 3. Características Farmacológicas; 5. Advertências e precauções; 6. Interações medicamentosas; 8. Posologia e modo de usar; 9. Reações adversas; 10. Superdose	VP/VPS	50 MG COM CT FR VD AMB X 25
12/05/2023	Gerado após peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2021	34147582-16	10993 - RDC 73/2016 - NOVO - Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas	14/04/2023	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG COM CT FR VD AMB X 25

				34147652-19	sólidas 11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento				
--	--	--	--	-------------	---	--	--	--	--