

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE 01/02

Nome do Medicamento: Purinethol

Apresentação: 50 MG COM CT FR VD AMB X 25

Fabricado e Embalado por: Excella GmbH, Alemanha

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Purinethol®
mercaptopurina

APRESENTAÇÃO

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

USO ORAL

USO ADULTO E USO 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 e leucemia mieloide aguda. **Purinethol®** é também indicado para o tratamento de leucemia granulocítica crônica.

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.¹

Foram obtidas remissões temporárias em cinco casos de pacientes com leucemia granulocítica crônica que receberam mercaptopurina.¹

Em crianças, a mercaptopurina é utilizada associada ao metotrexato para o tratamento de manutenção da leucemia linfocítica 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.^{2,3}

30 mg/m²/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%).⁴

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/m²) de mercaptopurina, e 250 a 650 mg/m² de citarabina por 1 a 4 dias. Ocorreu recidiva hematológica em 7 dos 14 pacientes após 8 a 17 meses de remissão completa.⁵

Pacientes adultos com LMA recentemente diagnosticada foram randomizados para receber daunorrubicina (40 mg/m²/dia x 4 ou mais), be-henoil citarabina (200 mg/m²/dia x 10 ou mais) e 6-mercaptopurina (70 mg/m²/dia x 10 ou mais) (BH-AC-DM), ou os mesmos três fármacos mais etoposida (100 mg/m²/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.⁶

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

A mercaptopurina é um análogo sulfidrílico das bases purínicas adenina e hipoxantina, que age 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 (TGN) e adquirir suas propriedades citotóxicas. Os TGNs e os outros metabólitos (por ex., 6-metilmercaptopurina) 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.

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade oral da mercaptopurina demonstra variabilidade interindividual considerável. A administração de uma dose de 75 mg/m² 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®** 75 mg/m² a 14 crianças com leucemia linfoblástica aguda, a C_{max} média foi de 0,89 µM, com uma faixa de 0,29-1,82 µM, e o T_{max} foi de 2,2 horas, com uma faixa de 0,5-4 horas. A biodisponibilidade relativa média de 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 Farmacocinética: Metabolismo).

Purinethol® deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 3 horas depois da ingestão de alimentos ou leite (ver Posologia).

Distribuição

O volume de distribuição aparente médio (± DP) de mercaptopurina é 0,9 (± 0,8) litros/kg, embora esse valor possa ser subestimado, porque mercaptopurina é distribuída em todo o corpo (e não apenas no fígado).

As concentrações de 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.

Metabolismo

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 de mercaptopurina ou seus metabólitos posteriores são: a enzima polimórfica tiopurina S-metiltransferase (TPMT) (ver Advertências e Precauções: Monitoramento, e Interações: Aminossalicilatos), xantina oxidase (ver Interações: alopurinol / oxipurinol / tiopurinol, e Farmacocinética: Absorção), inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) (ver Interações: 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 de mercaptopurina possam prever reações medicamentosas adversas ao tratamento com mercaptopurina.

Tiopurina S-metiltransferase (TPMT)

A atividade de TPMT é inversamente relacionada à concentração de nucleotídeos de tioguanina derivados de mercaptopurina nos eritrócitos, com concentrações mais altas de nucleotídeos de tioguanina resultando em maiores reduções nas contagens de leucócitos e de neutrófilos. Indivíduos com deficiência de TPMT desenvolvem concentrações citotóxicas muito altas de nucleotídeos de tioguanina.

Testes genotípicos podem determinar o padrão alélico de um paciente. Atualmente, 3 alelos - TPMT*2, TPMT*3A e TPMT*3C - são responsáveis por cerca de 95% dos indivíduos com níveis reduzidos de atividade de TPMT. Aproximadamente 0,3% (1:300) dos pacientes têm dois alelos não funcionais (homozigoto-deficientes) do gene TPMT e têm pouca ou nenhuma atividade detectável de enzimas. Aproximadamente 10% dos pacientes têm um alelo de TPMT não funcional (heterozigoto), levando a atividade de TPMT baixa ou intermediária, e 90% dos indivíduos têm atividade normal de TPMT com dois alelos funcionais. Também pode haver um grupo de aproximadamente 2% de indivíduos com atividade de TPMT muito alta. Testes fenotípicos determinam o nível de nucleotídeos de tiopurina ou de atividade de TPMT nos eritrócitos, e também podem fornecer informações (ver Advertências e Precauções).

Eliminação

Em um estudo com 22 pacientes, o *clearance* médio e a meia-vida de mercaptopurina após infusão IV foi de 864 mL/minuto/m² e 0,9 horas, respectivamente. O *clearance* renal médio relatado em 16 desses pacientes foi de 191 mL/minuto/m². Apenas cerca de 20% da dose foram excretados na urina como droga intacta após a administração IV.

Populações Especiais de Pacientes

Idosos

Não foram conduzidos estudos específicos em idosos (ver Posologia).

Crianças acima do peso

Em um estudo clínico nos EUA, 18 crianças (com idades de 3 a 14 anos) foram igualmente distribuídas em dois grupos, com relação de peso para altura acima ou abaixo do percentil 75. Todas as crianças estavam em tratamento de manutenção com mercaptopurina, e a dose foi calculada com base na área de superfície corporal. A AUC (0-∞) média de mercaptopurina no grupo acima do percentil 75 foi 2,4 vezes mais baixa do que aquela para o grupo abaixo do percentil 75. Portanto, as crianças consideradas acima do peso podem precisar de doses de mercaptopurina no limite mais alto da faixa de doses, sendo recomendado o monitoramento rigoroso da resposta ao tratamento (ver Posologia).

Insuficiência renal

Estudos com pródroga de mercaptopurina não demonstraram nenhuma diferença na farmacocinética de mercaptopurina em pacientes urêmicos, em comparação com pacientes submetidos a transplante renal. Como pouco se sabe sobre os metabólitos ativos de mercaptopurina na insuficiência renal, deve-se considerar a redução da dose em pacientes com função renal comprometida (ver Posologia).

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 pródroga de 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. Portanto, deve-se considerar a redução da dose em pacientes com função hepática comprometida (ver Posologia).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de **Purinethol®** 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®**.

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

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

A imunização com vacinas contendo microrganismos vivos tem o potencial de causar infecções em pacientes imunodeficientes. Assim sendo, não é recomendada a imunização com vacinas elaboradas com microrganismos vivos.

A coadministração de ribavirina e **Purinethol®** não é aconselhável. A ribavirina pode reduzir a eficácia e aumentar a toxicidade de mercaptopurina (ver Interações).

Controle

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 controlados durante o tratamento.

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, devem ser realizados hemogramas diários. Durante a terapia de manutenção, deve ser realizado monitoramento cuidadoso dos parâmetros hematológicos. 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, frequentemente, ter que passar por um período de relativa aplasia da medula óssea, sendo importante a disponibilidade de condições de suporte adequadas.

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

Durante a indução da remissão, quando estiver ocorrendo rápida lise celular, os níveis sanguíneos de ácido úrico devem ser controlados, pois pode haver 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 esse problema seja exacerbado pela coadministração 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 (ver Reações adversas). 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.

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 a secundária sejam a mielodepressão (ver Interações: agentes mielossupressores).

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 Posologia e Características Farmacológicas: Populações Especiais).

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®**.

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.

Gravidez e lactação

Observou-se a ocorrência de substancial passagem transplacentária e transamniótica de mercaptopurina e seus metabólitos da mãe para o feto.

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 congênicas em mulheres que receberam tratamento com **Purinethol®** em combinação com outros agentes citotóxicos.

Exposição paterna: Tem-se observado anormalidades congênicas e abortos espontâneos posteriores a exposição paterna ao **Purinethol®**.

Estudos com mercaptopurina realizados em animais têm 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®** na 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 estão sendo tratadas com terapia imunossupressora com um prófarmaco da mercaptopurina. Recomenda-se que mulheres fazendo uso de **Purinethol®** não devam amamentar.

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.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

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 de 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 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 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 mielógena aguda. Doze anos e meio após tratamento com mercaptopurina para miastenia grave, uma paciente desenvolveu leucemia mieloide crônica.

Foram recebidos relatos de linfoma hepatoesplênico de células T do grupo com Doença Inflamatória Intestinal (DII) – Doença de Chron e Colite Ulcerativa, quando **Purinethol®** foi usado em combinação com agentes anti-TNF (ver Reações adversas).

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 imunodeficientes, não é recomendada a utilização de vacinas com microrganismos vivos. (ver Advertências e precauções).

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 grave foi relatada após a administração concomitante de uma pródroga de mercaptopurina e ribavirina. Portanto, a administração concomitante de ribavirina e **Purinethol®** não é aconselhável (ver Advertências e Precauções e Farmacocinética: Metabolismo).

Agentes mielossuppressores

Quando **Purinethol®** é combinado com outros agentes mielossuppressores, é preciso ter cautela. Reduções da dose podem ser necessárias, com base no monitoramento hematológico (ver Advertências e Precauções).

Alopurinol / oxipurinol / tiopurinol

A atividade de xantina oxidase é inibida pelo allopurinol, oxipurinol e tiopurinol, o que resulta em conversão reduzida de ácido 6-tioinosínico biologicamente ativo para ácido 6-tioúrico biologicamente inativo.

Quando allopurinol, oxipurinol e/ou tiopurinol e a mercaptopurina são administrados em concomitância, é essencial que seja administrada apenas 25% da dose usual de mercaptopurina (ver Posologia: Interações medicamentosas).

Aminossalicilatos

Existem evidências *in vitro* e *in vivo* de que os derivados aminossalicilatos (como olsalazina, mesalazina e sulfassalazina) inibam 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 Advertências e precauções)

Metotrexato

O metotrexato, na dose 20 mg/m², por via oral, aumentou a AUC da 6-mercaptopurina em aproximadamente 31%, e, na dose de 2 ou 5 g/m², por via intravenosa, aumentou a AUC da 6-mercaptopurina em 69% e 93%, respectivamente. Portanto, quando a 6-mercaptopurina for administrada concomitantemente com metotrexato em dose alta, a dose deve ser ajustada, para manter-se uma contagem de leucócitos adequada.

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®**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**Cuidados de armazenamento**

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz e da umidade. O prazo de validade é de 36 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 pelo menos 1 hora antes ou 3 horas depois da ingestão de alimentos ou leite (ver Características Farmacológicas: Absorção).

Adultos e crianças: a dose usual é de 2,5 mg/kg ou 50 a 75 mg/m² 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.

As crianças consideradas acima do peso podem necessitar de doses no limite mais alto da faixa de doses e, portanto, um monitoramento rigoroso da resposta ao tratamento é recomendado (ver Propriedades Farmacológicas: Populações Especiais de Pacientes; Crianças com sobrepeso).

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 Propriedades Farmacológicas: Populações Especiais de Pacientes; Insuficiência Renal e Insuficiência Hepática).

Interações medicamentosas: quando inibidores de xantina oxidase, como alopurinol, e **Purinethol®** são administrados concomitantemente, é essencial que apenas 25% da dose usual de **Purinethol®** sejam administrados, pois alopurinol reduz a taxa de catabolismo de 6-mercaptopurina (ver Interações).

Pacientes com deficiência de TPMT: Pacientes com pouca ou nenhuma atividade hereditária de tiopurina S-metiltransferase (TPMT) correm maior risco de apresentar toxicidade grave de 6-mercaptopurina com doses convencionais de **Purinethol®** e geralmente requerem uma redução substancial da dose. A dose inicial ideal para pacientes com deficiência homozigótica não foi estabelecida (ver Advertências e Precauções: Monitoramento e Farmacocinética).

A maioria dos pacientes com deficiência heterozigótica de TPMT podem tolerar as doses recomendadas de **Purinethol®**, mas alguns podem precisar de uma redução da dose. Testes genotípicos e fenotípicos de TPMT estão disponíveis (ver Advertências e Precauções: Monitoramento e Farmacocinética).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Não há documentações clínicas atuais sobre o efeito de **Purinethol®** que possam servir de base para determinar precisamente a frequência da ocorrência de efeitos adversos.

Têm-se utilizado os seguintes parâmetros para a classificação das reações adversas:

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e < 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000)

Reação muito rara (< 1/10.000)

Reações muito comuns (>1/10): depressão medular, leucopenia e trombocitopenia. O principal efeito colateral do tratamento com a mercaptopurina é a supressão da medula óssea, que ocasiona leucopenia e trombocitopenia.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): náusea, vômito, pancreatite em pacientes com doença inflamatória intestinal; colestase biliar, hepatotoxicidade.

Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): anorexia.

Reações raras (>1/10.000 e < 1.000): ulceração bucal, pancreatite; necrose hepática; artralgia, rash cutâneo, febre medicamentosa; alopecia.

Reações muito raras (<1/10.000): leucemia secundária e mielodisplasia (ver Advertências e precauções); ulceração intestinal; edema facial; oligospermia transitória; linfoma hepatoesplênico de células T em pacientes com doença inflamatória intestinal (uma indicação não registrada) quando usado em combinação com agentes anti-TNF.

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/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.

Em caso de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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 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®** (ver Interações medicamentosas).

Tratamento: Como não há antídoto conhecido, as contagens sanguíneas devem ser cuidadosamente controladas, e medidas gerais de suporte, juntamente com transfusão adequada de sangue, devem ser instituídas, se necessário. Medidas agressivas parecem não ser justificáveis no caso de superdosagem de mercaptopurina (como emprego de carbono ativado ou lavagem gástrica), a não ser que esses procedimentos sejam realizados dentro de 60 minutos após a ingestão.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.3764.0133

Farm. Resp.: Dra. Juliana Aguirre M. Pinto

CRF-ES Nº 3198



Fabricado e embalado por: Excella GmbH
Nürnberg Str, 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 04/02/2013



Puri_BU_PS_0013[Excella]

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE 02/02

Nome do Medicamento: Purinethol

Apresentação: 50 MG COM CT FR VD AMB X 25

Fabricado por: Excella GmbH, Alemanha

Embalado por: GlaxoSmithkline, Brasil

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Purinethol®
mercaptopurina

APRESENTAÇÃO

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

USO ORAL

USO ADULTO E USO 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 e leucemia mieloide aguda. **Purinethol®** é também indicado para o tratamento de leucemia granulocítica crônica.

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.¹

Foram obtidas remissões temporárias em cinco casos de pacientes com leucemia granulocítica crônica que receberam mercaptopurina.¹

Em crianças, a mercaptopurina é utilizada associada ao metotrexato para o tratamento de manutenção da leucemia linfocítica 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.^{2,3}

30 mg/m²/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%).⁴

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/m²) de mercaptopurina, e 250 a 650 mg/m² de citarabina por 1 a 4 dias. Ocorreu recidiva hematológica em 7 dos 14 pacientes após 8 a 17 meses de remissão completa.⁵

Pacientes adultos com LMA recentemente diagnosticada foram randomizados para receber daunorrubicina (40 mg/m²/dia x 4 ou mais), be-henoil citarabina (200 mg/m²/dia x 10 ou mais) e 6-mercaptopurina (70 mg/m²/dia x 10 ou mais) (BH-AC-DM), ou os mesmos três fármacos mais etoposida (100 mg/m²/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.⁶

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

A mercaptopurina é um análogo sulfidrílico das bases purínicas adenina e hipoxantina, que age 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 (TGN) e adquirir suas propriedades citotóxicas. Os TGNs e os outros metabólitos (por ex., 6-metilmercaptopurina) 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.

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade oral da mercaptopurina demonstra variabilidade interindividual considerável. A administração de uma dose de 75 mg/m² 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®** 75 mg/m² a 14 crianças com leucemia linfoblástica aguda, a C_{max} média foi de 0,89 µM, com uma faixa de 0,29-1,82 µM, e o T_{max} foi de 2,2 horas, com uma faixa de 0,5-4 horas. A biodisponibilidade relativa média de 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 Farmacocinética: Metabolismo).

Purinethol® deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 3 horas depois da ingestão de alimentos ou leite (ver Posologia).

Distribuição

O volume de distribuição aparente médio (± DP) de mercaptopurina é 0,9 (± 0,8) litros/kg, embora esse valor possa ser subestimado, porque mercaptopurina é distribuída em todo o corpo (e não apenas no fígado).

As concentrações de 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.

Metabolismo

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 de mercaptopurina ou seus metabólitos posteriores são: a enzima polimórfica tiopurina S-metiltransferase (TPMT) (ver Advertências e Precauções: Monitoramento, e Interações: Aminossalicilatos), xantina oxidase (ver Interações: alopurinol / oxipurinol / tiopurinol, e Farmacocinética: Absorção), inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) (ver Interações: 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 de mercaptopurina possam prever reações medicamentosas adversas ao tratamento com mercaptopurina.

Tiopurina S-metiltransferase (TPMT)

A atividade de TPMT é inversamente relacionada à concentração de nucleotídeos de tioguanina derivados de mercaptopurina nos eritrócitos, com concentrações mais altas de nucleotídeos de tioguanina resultando em maiores reduções nas contagens de leucócitos e de neutrófilos. Indivíduos com deficiência de TPMT desenvolvem concentrações citotóxicas muito altas de nucleotídeos de tioguanina.

Testes genotípicos podem determinar o padrão alélico de um paciente. Atualmente, 3 alelos - TPMT*2, TPMT*3A e TPMT*3C - são responsáveis por cerca de 95% dos indivíduos com níveis reduzidos de atividade de TPMT. Aproximadamente 0,3% (1:300) dos pacientes têm dois alelos não funcionais (homozigoto-deficientes) do gene TPMT e têm pouca ou nenhuma atividade detectável de enzimas. Aproximadamente 10% dos pacientes têm um alelo de TPMT não funcional (heterozigoto), levando a atividade de TPMT baixa ou intermediária, e 90% dos indivíduos têm atividade normal de TPMT com dois alelos funcionais. Também pode haver um grupo de aproximadamente 2% de indivíduos com atividade de TPMT muito alta. Testes fenotípicos determinam o nível de nucleotídeos de tiopurina ou de atividade de TPMT nos eritrócitos, e também podem fornecer informações (ver Advertências e Precauções).

Eliminação

Em um estudo com 22 pacientes, o *clearance* médio e a meia-vida de mercaptopurina após infusão IV foi de 864 mL/minuto/m² e 0,9 horas, respectivamente. O *clearance* renal médio relatado em 16 desses pacientes foi de 191 mL/minuto/m². Apenas cerca de 20% da dose foram excretados na urina como droga intacta após a administração IV.

Populações Especiais de Pacientes**Idosos**

Não foram conduzidos estudos específicos em idosos (ver Posologia).

Crianças acima do peso

Em um estudo clínico nos EUA, 18 crianças (com idades de 3 a 14 anos) foram igualmente distribuídas em dois grupos, com relação de peso para altura acima ou abaixo do percentil 75. Todas as crianças estavam em tratamento de manutenção com mercaptopurina, e a dose foi calculada com base na área de superfície corporal. A AUC (0-∞) média de mercaptopurina no grupo acima do percentil 75 foi 2,4 vezes mais baixa do que aquela para o grupo abaixo do percentil 75. Portanto, as crianças consideradas acima do peso podem precisar de doses de mercaptopurina no limite mais alto da faixa de doses, sendo recomendado o monitoramento rigoroso da resposta ao tratamento (ver Posologia).

Insuficiência renal

Estudos com pródroga de mercaptopurina não demonstraram nenhuma diferença na farmacocinética de mercaptopurina em pacientes urêmicos, em comparação com pacientes submetidos a transplante renal. Como pouco se sabe sobre os metabólitos ativos de mercaptopurina na insuficiência renal, deve-se considerar a redução da dose em pacientes com função renal comprometida (ver Posologia).

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 pródroga de 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. Portanto, deve-se considerar a redução da dose em pacientes com função hepática comprometida (ver Posologia).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de **Purinethol®** 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®**.

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

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

A imunização com vacinas contendo microrganismos vivos tem o potencial de causar infecções em pacientes imunodeficientes. Assim sendo, não é recomendada a imunização com vacinas elaboradas com microrganismos vivos.

A coadministração de ribavirina e **Purinethol®** não é aconselhável. A ribavirina pode reduzir a eficácia e aumentar a toxicidade de mercaptopurina (ver Interações).

Controle

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 controlados durante o tratamento.

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, devem ser realizados hemogramas diários. Durante a terapia de manutenção, deve ser realizado monitoramento cuidadoso dos parâmetros hematológicos. 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, frequentemente, ter que passar por um período de relativa aplasia da medula óssea, sendo importante a disponibilidade de condições de suporte adequadas.

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

Durante a indução da remissão, quando estiver ocorrendo rápida lise celular, os níveis sanguíneos de ácido úrico devem ser controlados, pois pode haver 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 esse problema seja exacerbado pela coadministração 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 (ver Reações adversas). 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.

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 a secundária sejam a mielodepressão (ver Interações: agentes mielossupressores).

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 Posologia e Características Farmacológicas: Populações Especiais).

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®**.

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.

Gravidez e lactação

Observou-se a ocorrência de substancial passagem transplacentária e transamniótica de mercaptopurina e seus metabólitos da mãe para o feto.

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 congênicas em mulheres que receberam tratamento com **Purinethol®** em combinação com outros agentes citotóxicos.

Exposição paterna: Tem-se observado anormalidades congênicas e abortos espontâneos posteriores a exposição paterna ao **Purinethol®**.

Estudos com mercaptopurina realizados em animais têm 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®** na 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 estão sendo tratadas com terapia imunossupressora com um prófarmaco da mercaptopurina. Recomenda-se que mulheres fazendo uso de **Purinethol®** não devam amamentar.

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.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Aumento do número de aberrações cromossômicas foi observado nos linfócitos periféricos em pacientes leucêmicos, 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 – 1,0 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 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 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 mielógena aguda. Doze anos e meio após tratamento com mercaptopurina para miastenia grave, uma paciente desenvolveu leucemia mieloide crônica.

Foram recebidos relatos de linfoma hepatoesplênico de células T do grupo com Doença Inflamatória Intestinal (DII) – Doença de Chron e Colite Ulcerativa, quando **Purinethol®** foi usado em combinação com agentes anti-TNF (ver Reações adversas).

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 imunodeficientes, não é recomendada a utilização de vacinas com microrganismos vivos. (ver Advertências e precauções).

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 grave foi relatada após a administração concomitante de uma pródroga de mercaptopurina e ribavirina. Portanto, a administração concomitante de ribavirina e **Purinethol®** não é aconselhável (ver Advertências e Precauções e Farmacocinética: Metabolismo).

Agentes mielossuppressores

Quando **Purinethol®** é combinado com outros agentes mielossuppressores, é preciso ter cautela. Reduções da dose podem ser necessárias, com base no monitoramento hematológico (ver Advertências e Precauções).

Alopurinol / oxipurinol / tiopurinol

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 em concomitância, é essencial que seja administrada apenas 25% da dose usual de mercaptopurina (ver Posologia: Interações medicamentosas).

Aminossalicilatos

Existem evidências *in vitro* e *in vivo* de que os derivados aminossalicilatos (como olsalazina, mesalazina e sulfassalazina) inibam 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 Advertências e precauções)

Metotrexato

O metotrexato, na dose 20 mg/m², por via oral, aumentou a AUC da 6-mercaptopurina em aproximadamente 31%, e, na dose de 2 ou 5 g/m², por via intravenosa, aumentou a AUC da 6-mercaptopurina em 69% e 93%, respectivamente. Portanto, quando a 6-mercaptopurina for administrada concomitantemente com metotrexato em dose alta, a dose deve ser ajustada, para manter-se uma contagem de leucócitos adequada.

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®**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**Cuidados de armazenamento**

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz e da umidade. O prazo de validade é de 36 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 pelo menos 1 hora antes ou 3 horas depois da ingestão de alimentos ou leite (ver Características Farmacológicas: Absorção).

Adultos e crianças: a dose usual é de 2,5 mg/kg ou 50 a 75 mg/m² 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.

As crianças consideradas acima do peso podem necessitar de doses no limite mais alto da faixa de doses e, portanto, um monitoramento rigoroso da resposta ao tratamento é recomendado (ver Propriedades Farmacológicas: Populações Especiais de Pacientes; Crianças com sobrepeso).

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 Propriedades Farmacológicas: Populações Especiais de Pacientes; Insuficiência Renal e Insuficiência Hepática).

Interações medicamentosas: quando inibidores de xantina oxidase, como alopurinol, e **Purinethol®** são administrados concomitantemente, é essencial que apenas 25% da dose usual de **Purinethol®** sejam administrados, pois alopurinol reduz a taxa de catabolismo de 6-mercaptopurina (ver Interações).

Pacientes com deficiência de TPMT: Pacientes com pouca ou nenhuma atividade hereditária de tiopurina S-metiltransferase (TPMT) correm maior risco de apresentar toxicidade grave de 6-mercaptopurina com doses convencionais de **Purinethol®** e geralmente requerem uma redução substancial da dose. A dose inicial ideal para pacientes com deficiência homozigótica não foi estabelecida (ver Advertências e Precauções: Monitoramento e Farmacocinética).

A maioria dos pacientes com deficiência heterozigótica de TPMT podem tolerar as doses recomendadas de **Purinethol®**, mas alguns podem precisar de uma redução da dose. Testes genotípicos e fenotípicos de TPMT estão disponíveis (ver Advertências e Precauções: Monitoramento e Farmacocinética).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Não há documentações clínicas atuais sobre o efeito de **Purinethol®** que possam servir de base para determinar precisamente a frequência da ocorrência de efeitos adversos.

Têm-se utilizado os seguintes parâmetros para a classificação das reações adversas:

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e < 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000)

Reação muito rara (< 1/10.000)

Reações muito comuns (>1/10): depressão medular, leucopenia e trombocitopenia. O principal efeito colateral do tratamento com a mercaptopurina é a supressão da medula óssea, que ocasiona leucopenia e trombocitopenia.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): náusea, vômito, pancreatite em pacientes com doença inflamatória intestinal; colestase biliar, hepatotoxicidade.

Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): anorexia.

Reações raras (>1/10.000 e < 1.000): ulceração bucal, pancreatite; necrose hepática; artralgia, rash cutâneo, febre medicamentosa; alopecia.

Reações muito raras (<1/10.000): leucemia secundária e mielodisplasia (ver Advertências e precauções); ulceração intestinal; edema facial; oligospermia transitória; linfoma hepatoesplênico de células T em pacientes com doença inflamatória intestinal (uma indicação não registrada) quando usado em combinação com agentes anti-TNF.

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/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.

Em caso de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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 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®** (ver Interações medicamentosas).

Tratamento: Como não há antídoto conhecido, as contagens sanguíneas devem ser cuidadosamente controladas, e medidas gerais de suporte, juntamente com transfusão adequada de sangue, devem ser instituídas, se necessário. Medidas agressivas parecem não ser justificáveis no caso de superdosagem de mercaptopurina (como emprego de carbono ativado ou lavagem gástrica), a não ser que esses procedimentos sejam realizados dentro de 60 minutos após a ingestão.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.3764.0133

Farm. Resp.: Dra. Juliana Aguirre M. Pinto

CRF-ES Nº 3198



Fabricado por: Excella GmbH
Nürnberg Str, 12 – Feucht – Alemanha

Embalado por: GlaxoSmithkline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

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 04/02/2013



Puri_BU_PS_00.13[Excella&GSK]