

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

PURI-NETHOL 50 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg 6-merkaptopurina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 59 mg laktoze monohidrata.  
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Puri-nethol 50 mg tablete so blede rumene, okrogle, bikonveksne, z zarezo na eni strani, odtisnjeno oznako GX nad zarezo in EX2 pod zarezo ter brez oznak na drugi strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

6-merkaptopurin je indiciran za zdravljenje akutne levkemije pri odraslih, mladostnikih in otrocih.

Lahko se ga uporablja pri:

- akutni limfoblastni levkemiji (ALL);
- akutni promielocitni levkemiji (APL)/akutni mieloični levkemiji M3 (AML M3).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Zdravljenje s 6-merkaptopurinom mora nadzorovati zdravnik ali drugo zdravstveno osebje, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z ALL in APL (AML M3).

6-merkaptopurin se lahko vzame s hrano ali na prazen želodec, vendar morajo bolniki način uporabe standardizirati. Zdravila se ne sme jemati skupaj z mlekom ali mlečnimi izdelki (glejte poglavje 4.5). 6-merkaptopurin je treba vzeti vsaj 1 uro pred ali vsaj 2 uri po mleku ali mlečnih izdelkih.

##### **Posebne skupine bolnikov**

- **Odrasli in pediatrična populacija**

Običajni odmerek za odrasle in otroke je 2,5 mg/kg telesne mase na dan ali 50 do 75 mg/m<sup>2</sup> telesne površine na dan, vendar pa sta odmerek in trajanje zdravljenja odvisna tako od vrste kot tudi od odmerka drugih citotoksičnih zdravil, ki se jih uporablja sočasno s 6-merkaptopurinom.

Odmerek je treba skrbno prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku.

6-merkaptopurin so uporabljali v različnih shemah kombiniranega zdravljenja akutne levkemije, zato upoštevajte podrobnosti, ki so opisane v literaturi in veljavnih smernicah zdravljenja.

Študije, ki so bile izvedene pri otrocih z akutno limfoblastno levkemijo, so pokazale, da je v primerjavi z dajanjem 6-merkaptopurina zjutraj njegovo dajanje zvečer zmanjšalo tveganje za ponovitev bolezni.

- **Starejši**

Pri starostnikih je priporočljivo spremljati delovanje ledvic in jeter. V primeru okvare je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka 6-merkaptopurina.

- **Okvara ledvic**

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 5.2).

- **Okvara jeter**

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 5.2).

- **Medsebojno delovanje zdravil**

Če so zaviralci ksantinske oksidaze alopurinol, oksipurinol ali tiopurinol uporabljeni sočasno s 6-merkaptopurinom, je potrebno uporabiti zgolj 25 % običajnega odmerka 6-merkaptopurina, kajti ta zdravila upočasnijo katabolizem 6-merkaptopurina. Sočasni uporabi drugih zaviralcev ksantinske oksidaze, kot je febuksostat, se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

- **Bolniki s pomanjkanjem tiopurin-S-metiltransferaze (TPMT)**

Bolniki s podedovanim pomanjkanjem ali odsotnostjo aktivnosti TPMT imajo pri običajnih odmerkih 6-merkaptopurina večje tveganje za hude toksične učinke 6-merkaptopurina in jim je praviloma treba odmerek bistveno zmanjšati. Optimalen začetni odmerek za homozigotne bolnike s pomanjkanjem ni ugotovljen. Večina bolnikov s heterozigotnim pomanjkanjem TPMT lahko prenese priporočene odmerke 6-merkaptopurina, a nekateri lahko potrebujejo zmanjšanje odmerka (glejte poglavji 4.4 Nadzorovanje zdravljenja in 5.2).

- **Bolniki z varianto NUDT15**

Bolniki s podedovanim mutiranim genom NUDT15 so izpostavljeni povečanemu tveganju za hudo toksičnost zaradi 6-merkaptopurina (glejte poglavje 4.4). Pri teh bolnikih je običajno potrebno zmanjšanje odmerka, predvsem pri homozigotnih variantah NUDT15 (glejte poglavje 4.4). Pred uvedbo zdravljenja s 6-merkaptopurinom se lahko izvede genotipizacija variant NUDT15. V vsakem primeru je potrebno pozorno spremljanje števila krvnih celic.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na 6-merkaptopurin ali katero koli pomožno snov.

Glede na resnost indikacij drugih absolutnih kontraindikacij ni.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

*6-merkaptopurin je aktivno citotoksično zdravilo, namenjeno le za zdravljenje pod nadzorom zdravnikov, ki imajo izkušnje z uporabo tovrstnih zdravil.*

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom lahko cepljenje z živimi cepivi povzroči okužbo, zato cepljenja z živimi cepivi ne priporočamo pri bolnikih z ALL ali AML. V vseh primerih bolniki v remisiji ne smejo prejeti živih cepiv, dokler se ne smatra, da se bo bolnik lahko odzval na cepivo.

Presledek med prenehanjem kemoterapije in vzpostavitvijo bolnikove sposobnosti odziva na cepljenje je odvisen od intenzivnosti in vrste uporabljenih imunosupresivnih zdravil, osnovne bolezni in drugih dejavnikov.

Sočasna uporaba ribavirina in 6-merkaptopurina ni priporočljiva. Ribavirin lahko zmanjša učinkovitost 6-merkaptopurin in poveča njegovo toksičnost (glejte poglavje 4.5).

### **Varno ravnanje s tabletami 6-merkaptopurina**

Glejte poglavje 6.6.

### **Nadzorovanje zdravljenja**

*Ker deluje 6-merkaptopurin močno mielosupresivno, je med indukcijo remisije potrebno dnevno opravljati preiskave celotne krvne slike. Med zdravljenjem je potrebno bolnike skrbno nadzorovati.*

#### Supresija kostnega mozga

Zdravljenje s 6-merkaptopurinom povzroča supresijo kostnega mozga, ki vodi v levkopenijo in trombocitopenijo ter redkeje anemijo. Med indukcijo remisije je potrebno dnevno opravljati preiskave celotne krvne slike. Med vzdrževalnim zdravljenjem je potrebno redno spremljati celotno krvno sliko, vključno s trombociti, spremljanje pa mora biti bolj pogosto pri uporabi velikih odmerkov ali prisotnosti jetrnih in/ali ledvičnih bolezni.

Povečan nadzor hematoloških parametrov je priporočljiv ob prehodu na druge farmacevtske oblike 6-merkaptopurina.

Po prekinitvi zdravljenja se število levkocitov in trombocitov še vedno zmanjšuje, zato je že ob pojavu prvih znakov nenormalno nizkega števila krvnih celic potrebno zdravljenje nemudoma prekiniti.

Če se zdravljenje s 6-merkaptopurinom prekine dovolj zgodaj, je supresija kostnega mozga reverzibilna.

Pri bolniku z akutno mielogeno levkemijo se lahko med indukcijo remisije pojavi obdobje relativne aplazije kostnega mozga, zato je pomembno, da je na voljo ustrezna podporna oskrba.

Če se 6-merkaptopurin uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili, katerih primarna ali sekundarna toksičnost je mielosupresija, bo morda potrebno odmerek 6-merkaptopurina zmanjšati (glejte poglavje 4.5).

#### Hepatotoksičnost

6-merkaptopurin je hepatotoksičen, zato je med zdravljenjem potrebno tedensko opravljati teste jetrne funkcije. Posebno plazemske vrednosti gama-glutamil-transferaze lahko napovejo prenehanje zdravljenja zaradi hepatotoksičnosti. Pogostejši nadzor je lahko koristen pri bolnikih, ki imajo bolezen jeter ali se zdravijo z drugimi potencialno hepatotoksičnimi zdravili. Bolnikom je treba pojasniti, da morajo v primeru pojava zlatenice zdravljenje s 6-merkaptopurinom nemudoma opustiti.

#### Sindrom lize tumorja

Med indukcijo remisije, ko se pojavi hitra celična liza, je treba nadzirati vrednosti sečne kisline v krvi in urinu, saj se lahko pojavi hiperurikemija in/ali hiperurikozurija s tveganjem za pojav urične nefropatije.

#### Pomanjkanje TMPT

Redki bolniki s podedovanim pomanjkanjem encima tiopurin metiltransferaza (TPMT) so lahko nenavadno občutljivi za mielosupresivni učinek 6-merkaptopurina in po uvedbi zdravljenja s 6-merkaptopurinom nagnjeni k hitremu razvoju depresije kostnega mozga. To težavo lahko poslabša sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo TPMT, kot so olsalazin, mesalazin ali sulfasalazin. Pri

posameznikov, ki so se zdravili s 6-merkaptopurinom v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili, so poročali tudi o možni povezavi med zmanjšano aktivnostjo TPMT in pojavom sekundarnih levkemij ter mielodisplazije (glejte poglavje 4.8). Približno 0,3 % (1:300) bolnikov ima malo ali sploh nima zaznavne encimske aktivnosti. Približno 10 % bolnikov ima majhno ali srednjo aktivnost TPMT in 90 % oseb ima normalno aktivnost TPMT. Morda obstaja tudi skupina približno 2 %, ki imajo zelo veliko aktivnost TPMT. Nekateri laboratoriji opravljajo teste pomanjkanja TPMT-ja, vendar pa ni bilo dokazano, da bi lahko s temi testi odkrili vse bolnike, pri katerih obstaja tveganje za pojav hude toksičnosti. Še vedno je torej potrebno skrbno nadzirati krvno sliko.

### **Navzkrižna rezistenca**

Med 6-merkaptopurinom in 6-tiogvaninom običajno obstaja navzkrižna rezistenca.

### **Bolniki z varianto NUDT15**

Bolniki s podedovanim mutiranim genom NUDT15 so ob konvencionalnih odmerkih tiopurina izpostavljeni povečanemu tveganju za hudo toksičnost zaradi 6-merkaptopurina, kot sta zgodnja levkopenija in alopecija. Običajno je potrebno zmanjšanje odmerka, predvsem pri bolnikih s homozigotnimi variantami NUDT15 (glejte poglavje 4.2). Pogostnost NUDT15 c.415C>T je odvisna od etnične pripadnosti, približno 10 % pri bolnikih iz Vzhodne Azije, 4 % pri Latinoameričanih, 0,2 % pri Evropejcih in 0 % pri Afričanih. V vsakem primeru je potrebno pozorno spremljanje števila krvnih celic.

### **Preobčutljivost**

Bolnikom, za katere se sumi, da so predhodno imeli preobčutljivostno reakcijo na 6-merkaptopurin, se ne sme priporočiti uporabe njegovega predzdravila azatioprina, razen če ima bolnik z alergološkimi testi potrjeno preobčutljivost na 6-merkaptopurin in negativen test za azatioprin. Ker je azatioprin predzdravilo 6-merkaptopurina, morajo biti bolniki z anamnezo preobčutljivosti na azatioprin pred začetkom zdravljenja s 6-merkaptopurinom testirani za preobčutljivost na 6-merkaptopurin.

### **Okvara ledvic in/ali jeter**

Med uporabo 6-merkaptopurina pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter je priporočljiva previdnost. Pri takih bolnikih pride v poštev zmanjšanje odmerka, hematološki odziv pa je treba natančno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### **Mutagenost in karcinogenost**

Pri bolnikih z levkemijo, bolniku z renalnim adenokarcinomom, ki je prejemal neznane odmerke 6-merkaptopurina in bolnikih s kronično boleznijo ledvic, ki so se zdravili z odmerki od 0,4 do 1,0 mg/kg/dan, so v perifernih limfocitih opazili porast kromosomskih aberacij.

Pri bolnikih z ne-neoplastičnimi boleznimi, ki so se zdravili s 6-merkaptopurinom v kombinaciji z drugimi zdravili, so v dveh primerih poročali o pojavu akutne nelimfatične levkemije. Poročali so tudi o enem primeru, ko se je bolnik z gangrenozno piodermijo zdravil s 6-merkaptopurinom, kasneje pa se je razvila akutna nelimfatična levkemija. V tem primeru sicer ni jasno, ali je bil to del naravnega poteka bolezni ali pa je morda vzročno vlogo odigral 6-merkaptopurin.

Pri bolniku s Hodgkinovo boleznijo se je po zdravljenju s 6-merkaptopurinom in številnimi dodatnimi citotoksičnimi zdravili pojavila akutna mielogena levkemija.

Dvanajst let in pol po zdravljenju miastenije gravis s 6-merkaptopurinom se je pri bolnici pojavila kronična mieloična levkemija.

Poročali so o hepatospleničnem limfomu celic T pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo (neodobrena indikacija), če je bil 6-merkaptopurin uporabljen v kombinaciji z zdravili proti TNF (glejte poglavje 4.8).

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivno terapijo, vključno z merkaptopurinom, so izpostavljeni povečanemu tveganju za pojav limfoproliferativnih bolezni in drugih malignih bolezni, predvsem

kožnega raka (melanomskega in nemelanomskega), sarkoma (Kaposijevega in ne-Kaposijevega) ter raka materničnega vratu in situ. Kaže, da je povečano tveganje povezano s stopnjo in trajanjem imunosupresivnega zdravljenja. Poročali so, da prekinitvev imunosupresivnega zdravljenja lahko povzroči delno regresijo limfoproliferativne bolezni.

Zato je treba shemo zdravljenja z več imunosupresivnimi zdravili (vključno s tiopurini) uporabljati previdno, saj lahko privede do limfoproliferativnih bolezni, pri čemer so poročali tudi o smrtnih izidih. Kombinacija več imunosupresivnih zdravil, ki se dajejo sočasno, poveča tveganje za limfoproliferativne bolezni, povezane z virusom Epstein-Barr (EBV).

### **Sindrom aktivacije makrofagov.**

Sindrom aktivacije makrofagov je znana, življenjsko nevarna motnja, ki se lahko pojavi pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi, zlasti pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo (neodobrena indikacija). Pri uporabi merkaptopurina se dovzetnost za pojav tega stanja lahko poveča. Če se pojavi sindrom aktivacije makrofagov, je treba čim prej začeti z oceno in zdravljenjem, zdravljenje z merkaptopurinom pa je treba prekiniti. Zdravniki morajo biti pozorni na simptome okužb, kot sta okužba z EBV in citomegalovirusom (CMV), saj sta znana sprožilca sindroma aktivacije makrofagov

### **Pediatrična populacija**

Pri otrocih z ALL, ki so prejeli 6-merkaptopurin, se poročali o primerih simptomatske hipoglikemije (glejte poglavje 4.8). Večina poročil se je nanašala na otroke, mlajše od 6 let in z majhnim indeksom telesne mase.

### **Okužbe**

Pri bolnikih, ki se zdravijo s samostojnim 6-merkaptopurinom ali njegovo kombinacijo z drugimi imunosupresivi, vključno s kortikosteroidi, se je pokazala povečana dovzetnost za virusne, glivične in bakterijske okužbe, vključno s hudo ali atipično okužbo, ter virusno reaktivacijo. Pri teh bolnikih so lahko okužbe in zapleti hujši kot pri nezdravljenih bolnikih.

Pred začetkom zdravljenja je treba preveriti predhodno izpostavljenost virusu varicella zoster ali okužbo z njim. Upoštevate lahko lokalne smernice, vključno s profilakso po potrebi. Pred zdravljenjem je treba razmisliti o serološkem testiranju za hepatitis B. Upoštevate lahko lokalne smernice, vključno s profilakso pri bolnikih, pri katerih je bilo serološko testiranje pozitivno. Pri bolnikih z ALL, ki so prejeli 6-merkaptopurin, so poročali o primerih nevtropenične sepse.

### **Lesch-Nyhan-ov sindrom**

Omejeni podatki nakazujejo, da niti 6-merkaptopurin niti azatioprin nista učinkovita pri bolnikih z redko dedno boleznijo popolnega pomanjkanja hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaze (Lesch-Nyhan-ov sindrom). Uporaba 6-merkaptopurina ali azatioprina pri teh bolnikih ni priporočljiva.

### **Izpostavljenost UV svetlobi**

Bolniki, ki se zdravijo s 6-merkaptopurinom, so bolj občutljivi na sončno svetlobo. Izpostavljenost sončni in UV svetlobi je treba omejiti in bolnikom priporočiti, naj uporabljajo zaščitna oblačila in kremo za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

### **Laktoza**

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **Zaviralci ksantinske oksidaze**

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ksantinske oksidaze alopurinolom, oksipurinolom ali tiopurinolom in 6-merkaptopurinom, je treba uporabiti zgolj 25 % običajnega odmerka 6-merkaptopurina, saj alopurinol upočasnjuje katabolizem 6-merkaptopurina. (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

### **Antikoagulant**

Med sočasno uporabo s 6-merkaptopurinom je bilo opisano zavrtje antikoagulantnega učinka varfarina in acenokumarola, zato so lahko potrebni večji odmerki antikoagulantov (glejte poglavje 4.5).

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih z oslabiljenim imunskim sistemom ne priporočamo cepljenja z živimi cepivi (glejte poglavje 4.4).

Jemanje 6-merkaptopurina s hrano lahko rahlo zmanjša sistemsko izpostavljenost. 6-merkaptopurin se lahko vzame s hrano ali na prazen želodec, vendar morajo bolniki način uporabe standardizirati, da se izognejo veliki variabilnosti izpostavljenosti. Zdravila se ne sme jemati skupaj z mlekom ali mlečnimi izdelki, saj vsebujejo ksantin-oksidozo - encim, ki presnavlja 6-merkaptopurin, kar lahko vodi v zmanjšanje plazemskih koncentracij merkaptopurina.

### Vpliv sočasnega jemanja zdravil na 6-merkaptopurin

#### Ribavirin

Ribavirin zavira encim inozinmonofosfat-dehidrogenazo (IMPDH); kar povzroči manjše nastajanje aktivnih 6-tiogvanin-nukleotidov. Po sočasni uporabi predzdravila zdravila 6-merkaptopurin in ribavirina je bila opisana huda mielosupresija, zato sočasna uporaba ribavirina in 6-merkaptopurina ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### Mielosupresivna zdravila

Previdnost je potrebna, če je 6-merkaptopurin uporabljen v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi zdravili; potrebna so lahko zmanjšanja odmerkov glede na hematološko spremljanje (glejte poglavje 4.4).

#### Alopurinol/oksupurinol/tiopurinol in drugi zaviralci ksantin-oksidade

Alopurinol, oksipurinol in tiopurinol zavirajo aktivnost ksantin-oksidade, kar zmanjša pretvorbo biološko aktivne 6-tioinozinske kisline v biološko inaktivno 6-tiosečno kislino. V primeru sočasne uporabe alopurinola/oksupurinola/tiopurinola in 6-merkaptopurina je nujno potrebno, da se uporablja le 25 % običajnega odmerka 6-merkaptopurina (glejte poglavje 4.2).

Drugi zaviralci ksantin-oksidade, kot je febuksostat, lahko zavirajo presnovo 6-merkaptopurina. Sočasni uporabi se je potrebno izogibati, saj ni dovolj podatkov, da bi lahko določili ustrezno zmanjšanje odmerka.

#### Aminosalicilati

Obstajajo *in vivo* in *in vitro* dokazi, da derivati aminosalicilne kisline (npr. olsalazin, mesalazin ali sulfasalazin) zavirajo encim TPMT, zato v primeru sočasne uporabe z aminosalicilatnimi derivati pridejo v poštev manjši odmerki 6-merkaptopurina (glejte poglavje 4.4).

#### Metotreksat

Metotreksat (20 mg/m<sup>2</sup> peroralno) je povečal AUC 6-merkaptopurina za približno 31 %, metotreksat (2 ali 5 g/m<sup>2</sup> intravensko) pa je povečal AUC 6-merkaptopurina za 69 % oziroma 93 %. Če je 6-merkaptopurin uporabljen sočasno z velikimi odmerki metotreksata, je odmerek treba prilagoditi tako, da se ohrani primerno število belih krvnih celic.

#### Infliksimab

Interakcije so opazili med azatioprinom, predzdravilom 6-merkaptopurina, in infliksimabom. Pri bolnikih, ki so prejeli azatioprin, je prišlo v prvih tednih po infuziji infliksimaba do prehodnega povečanja ravni 6-TNG (6-tiogvaninski nukleotid, aktivni presnovek azatioprina) in zmanjšane števila levkocitov, ki so se po treh mesecih vrnili na prvotno raven.

### Vpliv 6-merkaptopurina na druga zdravila

#### Antikoagulanti

Med sočasno uporabo s 6-merkaptopurinom je bilo opisano zavrtje antikoagulantnega učinka varfarina in acenokumarola, zato so lahko potrebni večji odmerki antikoagulantov. Če so antikoagulanti uporabljeni sočasno s 6-merkaptopurinom, je priporočljivo natančno spremljati koagulacijske teste.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Plodnost

Vpliv zdravljenja s 6-merkaptopurinom na plodnost pri ljudeh ni znan.

Obstajajo poročila o uspešnem očetovstvu/materinstvu po zdravljenju v otroštvu ali v obdobju mladostništva.

Po izpostavljenosti 6-merkaptopurinu so poročali o prehodni oligospermiji.

### Nosečnost

Pri nosečnicah so ugotovili občutno transplacentarno in transamnijsko prenašanje 6-merkaptopurina in njegovih presnovkov iz matere v plod.

Če je le možno, se je treba uporabi 6-merkaptopurina med nosečnostjo izogibati, še posebej med prvim trimesečjem nosečnosti. V vsakem posameznem primeru je treba skrbno pretehtati med možnim tveganjem za plod in pričakovano koristjo za mater.

Če se kateri koli od partnerjev zdravi s tabletami s 6-merkaptopurinom, je tako kot pri vseh kemoterapijah s citotoksičnimi zdravili treba priporočiti uporabo učinkovite kontracepcijske metode med zdravljenjem in še najmanj 3 mesece po končanem zdravljenju.

Študije na živalih so pokazale, da 6-merkaptopurin škodljivo vpliva na sposobnost za razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka večinoma ni znano.

#### *Izpostavljenost matere:*

V primeru samostojnega zdravljenja s 6-merkaptopurinom, še posebej pred zanositvijo ali po prvem trimesečju nosečnosti, so poročali o rojstvu zdravih otrok.

Po izpostavljenosti matere so poročali tudi o splavih in prezgodnjih porodih. Po zdravljenju mater s 6-merkaptopurinom v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki so poročali o številnih prirojenih anomalijah.

#### *Izpostavljenost očeta:*

Po izpostavljenosti očeta 6-merkaptopurinu so poročali o prirojenih anomalijah in spontanah splavih.

### Dojenje

Pri bolnicah, ki so po presaditvi ledvice v okviru imunosupresivnega zdravljenja prejemale predzdravilo 6-merkaptopurina, so v mleku zasledili 6-merkaptopurin. Priporočljivo je, da matere, ki se zdravijo s 6-merkaptopurinom, ne dojijo.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

O vplivih 6-merkaptopurina na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji ni podatkov. Škodljivih učinkov na tovrstne aktivnosti iz farmakoloških lastnosti zdravila ni mogoče predvideti.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Za 6-merkaptopurin primanjkuje sodobne klinične dokumentacije, ki bi lahko bila v pomoč pri natančnejši določitvi pogostnosti neželenih učinkov. Pogostnostne kategorije, pripisane spodaj navedenim neželenim učinkom zdravila, so ocene: za večino reakcij ni ustreznih podatkov za izračun

pojavnosti. Pojavnost neželenih učinkov lahko variira in je odvisna od prejetega odmerka in prejetja drugih zdravil.

Glavni neželeni učinek zdravljenja s 6-merkaptopurinom je supresija kostnega mozga in posledična levkopenija ter trombocitopenija.

### Seznam neželenih učinkov, prikazan v preglednici

Za razvrstitev neželenih učinkov je bil uporabljen naslednji dogovor:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  in  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1.000$  in  $< 1/100$ )

Redki ( $\geq 1/10.000$  in  $< 1/1.000$ )

Zelo redki ( $< 1/10.000$ )

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem		Neželeni učinek
Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)	Zelo redki	Sekundarna levkemija in mielodisplazija (glejte poglavje 4.4); hepatosplenični limfom celic T pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo (neodobrena indikacija), če je uporabljen v kombinaciji z zdravili proti TNF (glejte poglavje 4.4).
	Redki	Novotvorbe, vključno z limfoproliferativnimi boleznimi, kožnim rakom (melanomskim in nemelanomskim), sarkomom (Kaposijevim in ne-Kaposijevim) in rakom materničnega vratu in situ (glejte poglavje 4.4).
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	Supresija kostnega mozga; levkopenija in trombocitopenija.
	Pogosti	Anemija.
Bolezni imunskega sistema	Redki	Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah z naslednjimi simptomi: artralgijska; kožni izpuščaji; povišana telesna temperatura zaradi zdravila.
	Zelo redki	Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah z naslednjimi simptomi: edem obraza.
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	Anoreksija.
	Neznana pogostnost	Hipoglikemija.#
Bolezni prebavil	Pogosti	Navzea; bruhanje; pankreatitis pri bolnikih z IBD (vnetno boleznijo črevesja, <i>Inflammatory Bowel Disease</i> ) (neodobrena indikacija).
	Redki	Razjede v ustni votlini; pankreatitis (pri odobrenih indikacijah).
	Zelo redki	Razjede črevesja.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	Holestaza; hepatotoksičnost.
	Redki	Nekroza jeter.
Bolezni kože in podkožja	Redki	Alopecija.
	Neznana pogostnost	Fotosenzitivnost.
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	Bakterijske in virusne okužbe, z nevtropenijo povezane okužbe
Motnje reprodukcije in dojk	Zelo redki	Prehodna oligospermija.



# pri pediatrični populaciji

## **Opis izbranih neželenih učinkov**

### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

6-merkaptopurin je pri živalih in človeku hepatotoksičen. Histološke preiskave pri ljudeh so pokazale nekrozo jeter in holestazo.

Pojavnost hepatotoksičnosti znatno variira. Pojavi se lahko pri katerem koli odmerku, vendar pa se pogosteje pojavi v primeru prekoračitve priporočenega odmerka, to je 2,5 mg/kg telesne mase na dan ali 75 mg/m<sup>2</sup> telesne površine na dan.

S spremljanjem testov jetrne funkcije se hepatotoksičnost lahko zgodaj odkrije. Posebno plazemske vrednosti gama-glutamil-transferaze lahko napovejo prenehanje zdravljenja zaradi hepatotoksičnosti. Če se je zdravljenje s 6-merkaptopurinom prekinilo dovolj zgodaj, je hepatotoksičnost običajno reverzibilna, v nasprotnem primeru pa lahko pride do usodne poškodbe jeter.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### **Simptomi in znaki**

Zgodnji simptomi prevelikega odmerjanja zdravila so lahko prebavne težave vključno z navzeo, bruhanjem, drisko in anoreksijo. Glavni toksični učinek se kaže na kostnem mozgu in v posledični mielosupresiji. Verjetno je, da bo hematološka toksičnost izrazitejša v primeru kroničnega prevelikega odmerjanja kot pa v primeru enkratnega zaužitja prevelikega odmerka 6-merkaptopurina. Lahko se pojavi tudi disfunkcija jeter in gastroenteritis.

V primeru sočasnega zdravljenja z alopurinolom in 6-merkaptopurinom je tveganje za preveliko odmerjanje slednjega večje (glejte poglavje 4.5).

### **Zdravljenje**

Ker antidot ni poznan, je potrebno skrbno nadzirati krvno sliko in po potrebi uvesti splošne podpirne ukrepe skupaj z ustrezno transfuzijo krvi. V primeru prevelikega odmerjanja 6-merkaptopurina aktivni ukrepi (npr. uporaba aktivnega oglja) lahko niso učinkoviti, če se jih ne izvede v 60 minutah po zaužitju.

Nadaljnje ukrepanje mora potekati, kot je klinično indicirano ali kot priporoča nacionalni Center za zastrupitve.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe, Zaviralci celične presnove (antimetaboliti), Analogi purinskih baz; Oznaka ATC: L01BB02

### **Mehanizem delovanja**

6-merkaptopurin je sulfhidrilni analog purinskih baz adenina in hipoksantina in deluje kot citotoksični antimetabolit (zaviralec celične presnove).

6-merkaptopurin je neaktivno predzdravilo, ki deluje kot purinski antagonist, vendar pa je za njegov citotoksični učinek potreben prehod v celico in znotrajcelična anabolna pretvorba v tiogvaninski nukleotid (TGN). TGN in ostali presnovki (npr. 6-metilmerkaptopurin ribonukleotid) zavirajo *de novo* sintezo purinov in interkonverzije purinskih nukleotidov. TGN se tudi vgradijo v nukleinske kisline, kar prispeva k citotoksičnim učinkom zdravila.

### **Farmakodinamični učinki**

Citotoksični učinek 6-merkaptopurina je lahko povezan s koncentracijo iz 6-merkaptopurina nastalih tiogvaninskih nukleotidov v eritrocitih, ne pa s koncentracijo 6-merkaptopurina v plazmi.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### **Farmakokinetika**

#### **Absorpcija**

Pri posamezniku je biološka uporabnost peroralnega 6-merkaptopurina znatno variabilna. Pri sedmih pediatričnih bolnikih, ki so ga prejeli v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>, je bila biološka uporabnost v povprečju 16 % prejetega odmerka (razpon od 5 do 37 %). Variabilnost biološke uporabnosti je verjetno posledica presnove znatnega dela 6-merkaptopurina med prvim prehodom skozi jetra.

Po peroralni uporabi 75 mg/m<sup>2</sup> 6-merkaptopurina pri 14 otrocih z akutno limfoblastno levkemijo je bila srednja C<sub>max</sub> 0,89 μM (razpon: od 0,29 do 1,82 μM) in t<sub>max</sub> 2,2 uri (razpon: od 0,5 do 4 ure).

Povprečna relativna biološka uporabnost 6-merkaptopurina je bila po uporabi s hrano ali mlekom približno 26 % manjša, kot če je bil uporabljen na tešče po noči brez uživanja hrane. 6-merkaptopurin v mleku ni stabilen zaradi prisotnosti ksantinske oksidaze (30 % razgradnja v 30 minutah) (glejte poglavje 4.2).

#### **Porazdelitev**

Koncentracija 6-merkaptopurina v cerebrospinalni tekočini (CST) je po intravenski ali peroralni uporabi majhna ali zanemarljiva (razmerje med cerebrospinalno tekočino in plazmo od 0,05 do 0,27). Koncentracija v cerebrospinalni tekočini (CST) je večja po intratekalni uporabi.

#### **Biotransformacija**

6-merkaptopurin se izdatno presnovi po številnih večstopenjskih poteh v aktivne in neaktivne presnovke. Zaradi zapletene presnove zavrtje nobenega encima ne pojasni vseh primerov pomanjkanja učinkovitosti in/ali izrazite mielosupresije. Glavni encimi, odgovorni za presnovo 6-merkaptopurina ali njegovih presnovkov, so: polimorfni encim tiopurin S-metiltransferaza (TPMT), ksantins-oksidaza/dehidrogenaza, inozin monofosfat-dehidrogenaza (IMPDH) in hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaza (HGPRT). Dodatni encimi, vključeni v nastajanje aktivnih in neaktivnih presnovkov, so: gvanozin-monofos-tatsintetaza (GMPS, ki tvori TGN) in inozin-trifosfat-pirofosfataza (ITPaza). Nastane tudi veliko neaktivnih presnovkov, ki nastanejo po drugih poteh.

Obstajajo dokazi da lahko polimorfizmi genov, ki kodirajo različne encimske sisteme, vpletene v presnovo 6-merkaptopurina, napovejo neželene učinke na zdravljenje s 6-merkaptopurinom. Npr., posameznikom s pomanjkanjem tiopurin S-metiltransferaze (TPMT) se pojavi zelo velika koncentracija citotoksičnega tiogvaninskega nukleotida (glejte poglavje 4.4)

Nedavne študije kažejo na močno povezavo med različico gena NUDT15, NUDT15 c.415C> T [p.Arg139Cys] (imenovana tudi NUDT15 R139C [rs116855232]), za katero menijo, da zmanjšuje delovanje encima NUDT15, in s tiopurinom povezano toksičnostjo, ki povzroča levkopenijo in alopecijo. Pogostost različice gena NUDT15 c.415C> T se med populacijami razlikuje: 9,8 % pri vzhodnoazijski populaciji, 3,9 % pri Latinoameričanih, 0,2 % pri Evropejcih in 0,0 % pri Afričanih. To kaže na povečano tveganje za pojav toksičnosti pri azijski populaciji bolnikov. Bolniki s homozigotno različico gena NUDT15 (oba alela NUDT15 T) imajo v primerjavi z nemutiranim genotipom, homozigoti C, izrazito povečano tveganje za pojav toksičnosti tiopurinov.

Zmanjšanje odmerka tiopurina pri bolnikih z različico gena NUDT15, lahko zmanjša tveganje za toksičnost. Priporoča se, da se pred začetkom zdravljenja s tiopurinom, opravi določanje genotipa NUDT15 pri vseh bolnikih, vključno s pediatričnimi bolniki (glejte poglavje 4.2). Lečeci zdravnik naj odloči, ali je potrebno zmanjšati odmerek, glede na odziv bolnika na zdravljenje in glede na njegov genetski profil.

Bolniki z različicama v obeh genih, za encim NUDT in hkrati encim TPMT, so bistveno bolj dovzetni za toksičnost tiopurinov kot tisti, ki imajo različico gena le pri enem izmed encimov. Natančen mehanizem toksičnosti tiopurinov, povezan z genom NUDT, še ni pojasnjen.

## **Izločanje**

V raziskavi 22 bolnikov je bil povprečni očistek 6-merkaptopurina po intravenski infuziji 864 ml/min/m<sup>2</sup>, povprečni razpolovni čas pa 0,9 ure. Povprečni ledvični očistek, opisan pri 16 od teh bolnikov, je bil 191 ml/min/m<sup>2</sup>. Samo približno 20 % odmerka se je po intravenski uporabi izločilo v urin kot nespremenjeno zdravilo. V raziskavi s 7 otroki je bil povprečni ledvični očistek 6-merkaptopurina po intravenski infuziji 719 (+/-610) ml/min/m<sup>2</sup>, povprečni razpolovni čas pa 0,9 (+/-0,3) ure.

## **Posebne skupine bolnikov**

- **Starostniki**

Specifične študije pri starejših niso bile izvedene (glejte poglavje 4.2).

- **Okvara ledvic**

Študije s predzdravilom 6-merkaptopurina niso pokazale razlik v farmakokinetiki 6-merkaptopurina pri uremičnih bolnikih v primerjavi z bolniki s presajeno ledvico. Malo je znanega aktivnih presnovkih 6-merkaptopurina pri okvari ledvic (glejte poglavje 4.2).

6-merkaptopurin in/ali njegovi presnovki se odstranijo s hemodializo; med 8-urno dializo se odstrani približno 45 % radioaktivnih presnovkov.

- **Okvara jeter**

Študija s predzdravilom 6-merkaptopurina je bila izvedena v treh skupinah bolnikov s presajeno ledvico: tistih brez bolezni jeter, tistih z okvaro jeter (vendar brez ciroze) in tistih z okvaro jeter in cirozo. Ta študija je pokazala, da je bila izpostavljenost 6-merkaptopurinu 1,6-krat večja med bolniki z okvaro jeter (a brez ciroze) in 6-krat večja med bolniki z okvaro jeter in cirozo v primerjavi z bolniki brez okvare jeter (glejte poglavje 4.2).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

- **Karcinogenost in mutagenost**

Kot ostali antimetaboliti je tudi 6-merkaptopurin pri človeku potencialno mutagen. O poškodbah kromosomov so poročali tako pri miših in podganah kot pri človeku.

Zaradi učinkovanja na celično deoksiribonukleinsko kislino (DNA) je 6-merkaptopurin potencialno karcinogen. Pri zdravljenju je potrebno upoštevati teoretično tveganje karcinogeneze.

- **Teratogenost**

6-merkaptopurin pri odmerkih, ki niso toksični za mater, povzroča smrt zarodkov in hude teratogene učinke pri miših, podganah, hrčkih in kuncih. Stopnja embriotoksičnosti in vrste malformacij so pri vseh vrstah odvisne od odmerka in stadija gestacije v času dajanja zdravila.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza monohidrat  
koruzni škrob  
modificiran koruzni škrob  
stearinska kislina  
magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Niso znane.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C, v suhem prostoru in zaščiteno pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Rumenkasto rjava steklenica z zaporko, ki vsebuje 25 blede rumenih, bikonveksnih in okroglih tablet z zarezo na eni strani. Nad zarezo imajo odtisnjeno oznako "GX", pod zarezo pa oznako "EX2".

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

#### **Varno ravnanje**

S tabletami 6-merkaptopurina je priporočljivo ravnati v skladu z veljavnimi lokalnimi priporočili in/ali predpisi za ravnanje s citotoksičnimi zdravili in njihovo odlaganje.

#### **Odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus

JAZMP-II/017-15.4.2019

Dublin 24  
Irska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/93/01307/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 02.07.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 13.02.2014

**10.DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15.4.2019