

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PURI-NETHOL 50 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg merkaptopurin monohidrata.

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 PT nad zarezo in 50 pod zarezo ter brez oznak na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Merkaptopurin monohidrat 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

Zdravljenje z merkaptopurin monohidratom mora nadzorovati zdravnik ali drugo zdravstveno osebje, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z ALL in APL (AML M3).

Odmerjanje

Odmerek se določa z natančnim spremljanjem hematotoksičnosti in se mora previdno prilagajati, da ustreza potrebam posameznega bolnika v skladu z uporabljenim protokolom zdravljenja.

Glede na fazo zdravljenja morajo biti začetni ali ciljni odmerki nižji, pri bolnikih z zmanjšano ali odsotno aktivnostjo encima tiopurin metiltransferaza (TPMT) (glejte poglavje 4.4).

Običajni odmerek za odrasle in otroke je 2,5 mg/kg telesne mase na dan ali 50 do 75 mg/m² 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 z merkaptopurin monohidratom.

Odmerek je treba skrbno prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku.

Merkaptopurin monohidrat 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 merkaptopurin monohidrata zjutraj njegovo dajanje zvečer zmanjšalo tveganje za ponovitev bolezni.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starostnikih je priporočljivo spremljati delovanje ledvic in jeter. V primeru okvare je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka merkaptopurin monohidrata.

Okvara ledvic

Ker farmakokinetika merkaptopurin monohidrata pri okvarjenem delovanju ledvic ni bila uradno raziskana, ni mogoče priporočiti določenega odmerka. Okvarjeno delovanje ledvic lahko povzroča počasnejše izločanje merkaptopurin monohidrata in njegovih presnovkov ter s tem večji kumulativni učinek, zato je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic treba razmisliti o manjšem začetnem odmerku zdravila (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih je treba skrbno spremljati morebiten pojav neželenih učinkov, povezanih z odmerkom.

Okvara jeter

Ker farmakokinetika merkaptopurin monohidrat pri okvarjenem delovanju jeter ni bila uradno raziskana, ni mogoče priporočiti določenega odmerka. Ker obstaja možnost zmanjšanega izločanja merkaptopurin monohidrata, je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter treba razmisliti o zmanjšanju začetnega odmerka. Pri bolnikih je treba skrbno spremljati morebiten pojav neželenih učinkov, povezanih z odmerkom (glejte poglavje 4.4 in 5.2).

Prehod med tabletami in peroralno suspenzijo ter obratno

Merkaptopurin monohidrat je na voljo tudi v obliki peroralne suspenzije. Peroralna suspenzija in tableta merkaptopurin monohidrata nimata enake biološke uporabnosti vezano na najvišjo koncentracijo v plazmi, zato se pri zamenjavi formulacije priporoča okrepljeno hematološko spremljanje bolnikov (glejte poglavje 5.2).

Kombiniranje z zaviralci ksantinske oksidaze

Če so zaviralci ksantinske oksidaze alopurinol, oksipurinol ali tiopurinol uporabljeni sočasno z merkaptopurin monohidratom, je potrebno uporabiti zgolj 25 % običajnega odmerka merkaptopurin monohidrata, kajti ta zdravila upočasnijo katabolizem merkaptopurin monohidrata. Sočasni uporabi drugih zaviralcev ksantinske oksidaze, kot je feboksostat, se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s pomanjkanjem tiopurin metiltransferaze (TPMT)

Merkaptopurin monohidrat se presnavlja s polimorfnim encimom TPMT. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ali dednim nedelovanjem encima TPMT obstaja povečano tveganje za hudo toksičnost merkaptopurin monohidrata pri običajnih odmerkih merkaptopurin monohidrata in jim je praviloma treba odmerek bistveno zmanjšati. Optimalen začetni odmerek za homozigotne bolnike s pomanjkanjem ni ugotovljen. Za ugotavljanje, ali pri bolnikih ni delovanja TPMT ali pa je zmanjšano, se lahko uporablja genotipizacija ali fenotipizacija TPMT. Preverjanje delovanja TPMT ne more nadomestiti hematološkega spremljanja bolnikov, ki prejemajo zdravilo merkaptopurin monohidrat (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki z varianto NUDT15

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

Način uporabe

Merkaptopurin monohidrat se lahko jemlje s hrano ali na tešče, bolniki pa naj način uporabe poenotijo. Odmerek zdravila se ne sme jemati z mlekom ali mlečnimi izdelki (glejte poglavje 4.5).

Merkaptopurin monohidrat se mora vzeti vsaj eno uro pred zaužitjem mleka ali mlečnih izdelkov ali dve uri po njem.

Pri merkaptopurin monohidratu se kažejo dnevne spremembe v farmakokinetiki in učinkovitosti. Uporaba zdravila zvečer v primerjavi z uporabo zjutraj lahko zniža tveganje za ponovitev. Zato se mora dnevni odmerek zdravila merkaptopurin monohidrat jemati zvečer.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Sočasna uporaba s cepivom proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Merkaptopurin monohidrat je aktivno citotoksično zdravilo in ga je treba uporabiti le pod nadzorom zdravnikov, ki imajo izkušnje z uporabo tovrstnih zdravil.

Nadzorovanje zdravljenja

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

Citotoksičnost in hematološko spremljanje

Zdravljenje z merkaptopurin monohidratom povzroča supresijo kostnega mozga, kar vodi v levkopenijo in trombocitopenijo, redkeje pa tudi anemijo. Med zdravljenjem je treba pozorno spremljati hematološke parametre. Število levkocitov in trombocitov se zmanjšuje tudi po prenehanju zdravljenja, zato je treba pri prvih znakih nenormalno velikega zmanjšanja števila zdravljenje takoj prekiniti. Supresija kostnega mozga je reverzibilna, če se zdravljenje z merkaptopurin monohidratom pravočasno prekine.

Nekateri ljudje z dedno oslabljenim delovanjem encima TPMT so zelo občutljivi na mielosupresivni učinek merkaptopurin monohidrata in nagnjeni k hitremu razvoju depresije kostnega mozga po začetku zdravljenja z merkaptopurin monohidratom. Sočasna uporaba učinkovin, ki zavirajo TPMT, kot so olsalazin, mesalazin ali sulfasalazin, lahko to težavo še poslabša. Nekateri laboratoriji ponujajo testiranje pomanjkanja TPMT, čeprav ti testi ne zagotavljajo, da bodo odkriti vsi bolniki, pri katerih obstaja tveganje hude toksičnosti. Zato je potrebno pozorno spremljanje števila krvnih celic. Običajno je treba pri bolnikih s homozigotnim pomanjkanjem TPMT bistveno zmanjšati odmerek, da se prepreči razvoj življenjsko nevarne supresije kostnega mozga.

Pri posameznikih, ki so prejeli merkaptopurin monohidrat v kombinaciji z drugimi citotoksini, so poročali tudi o možni povezavi med zmanjšanim delovanjem TPMT in sekundarno levkemijo ter mielodisplazijo (glejte poglavje 4.8).

Pri prehodu med različnimi farmacevtskimi oblikami merkaptopurin monohidrata je priporočljivo okrepjeno hematološko spremljanje bolnika.

Imunosupresija

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom lahko cepljenje z živimi cepivi povzroči okužbo, zato cepljenje z živimi cepivi ni priporočljivo.

V vseh primerih bolniki v remisiji ne smejo prejeti živih cepiv, dokler se ne oceni, da se je bolnik sposoben odzvati na cepivo. Interval med prekinitvijo kemoterapije in ponovno vzpostavitvijo bolnikove sposobnosti za odziv na cepivo je odvisen od intenzivnosti in vrste uporabljenih zdravil, ki povzročajo imunosupresijo, osnovne bolezni in drugih dejavnikov.

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

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 merkaptopurin monohidrat uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili, katerih primarna ali sekundarna toksičnost je mielosupresija, bo morda potrebno odmerik merkaptopurin monohidrata zmanjšati (glejte poglavje 4.5).

Hepatotoksičnost

Merkaptopurin monohidrat 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 z merkaptopurin monohidratom nemudoma opustiti (glejte poglavje 4.8).

Toksičnost za ledvice

Med indukcijo remisije, ko prihaja do hitre celične lize, je treba spremljati vrednost sečne kisline v krvi in urinu, saj se lahko razvije hiperurikemija in/ali hiperurikozurija s tveganjem nefropatije zaradi sečne kisline. Zadostna oskrba s tekočino in alkalinizacija urina lahko zmanjšata tveganje možnih ledvičnih zapletov.

Okvaro ledvic in/ali jeter

Pri uporabi merkaptopurin monohidrata pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri teh bolnikih je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka in skrbno spremljati hematološki odziv.

Pankreatitis pri zdravljenju bolnikov zunaj obsega indikacij z vnetno boleznijo črevesja

Poročali so, da se pankreatitis pojavlja s pogostostjo od $\geq 1/100$ do $< 1/10$ („pogosto“) pri bolnikih, ki so jih zdravili zaradi vnetne bolezni črevesja, ki ni med indikacijami za uporabo tega zdravila.

Mutagenost in karcinogenost

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivno terapijo, vključno z merkaptopurin monohidratom, 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 prekinitev 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).

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

Ker merkaptopurin monohidrat deluje na celično deoksiribonukleinsko kislino (DNA), je potencialno kancerogen, pri zdravljenju pa je treba upoštevati tudi možno teoretično tveganje za kancerogenezo.

Pri bolnikih z ne-neoplastičnimi boleznimi, ki so se zdravili z merkaptopurin monohidratom 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 z merkaptopurin monohidratom, 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 merkaptopurin monohidrat.

Pri bolniku s Hodgkinovo boleznijo se je po zdravljenju z merkaptopurin monohidratom in številnimi dodatnimi citotoksičnimi zdravili pojavila akutna mielogena levkemija.

Dvanajst let in pol po zdravljenju miastenije gravis z merkaptopurin monohidratom se je pri bolnici pojavila kronična mieloična levkemija.

Pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo*, zdravljenih z azatioprinom (predzdravilo 6-merkaptopurina) ali merkaptopurin monohidratom, bodisi s sočasnim zdravljenjem s protitelesi proti TNF alfa ali brez njega, so poročali o jetrnovrancičnem T-celičnem limfomu. Ta redka oblika T-celičnega limfoma ima agresiven potek bolezni in je navadno smrtna (glejte tudi poglavje 4.8).

*vnetna črevesna bolezen je indikacija, ki ni odobrena.

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 merkaptopurin monohidrata 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 merkaptopurin monohidratom 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.

Presnovne in prehranske motnje

Purinski analogi (azatioprin in merkaptopurin) lahko motijo niacinsko pot, kar lahko povzroči pomanjkanje nikotinske kisline (pelagro). Pri uporabi purinskih analogov so poročali o primerih pelagre, zlasti pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo. O diagnozi pelagre je treba razmisliti pri bolnikih z lokalnim pigmentnim izpuščajem (dermatitisom), gastroenteritisom ali nevrološkimi motnjami, vključno s poslabšanjem kognitivnih sposobnosti. Začeti je treba ustrezno zdravstveno oskrbo z dodajanjem niacina/nikotinamida.

Okužbe

Pri bolnikih, ki se zdravijo s samostojnim merkaptopurin monohidratom 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 merkaptopurin monohidrat, so poročali o primerih nevtropenične seapse.

Če se bolnik med zdravljenjem okuži, je treba sprejeti ustrezne ukrepe, ki lahko vključujejo ustrezno protimikrobno zdravljenje in podporno oskrbo.

Bolniki z varianto NUDT15

Bolniki s podedovanim mutiranim genom NUDT15 so ob konvencionalnih odmerkih tiopurina izpostavljeni povečanemu tveganju za hudo toksičnost zaradi merkaptopurin monohidrata, 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.

Pediatrična populacija

Pri otrocih z ALL, ki so prejeli merkaptopurin monohidrat, so poročali o primerih simptomatske hipoglikemije (glejte poglavje 4.8). Večina poročenih primerov je bila povezana z otroci, mlajšimi od šest let, z majhnim indeksom telesne mase.

Medsebojno delovanje

Zaviralci ksantinske oksidaze

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ksantinske oksidaze alopurinolom, oksipurinolom ali tiopurinolom in merkaptopurin monohidratom, je treba uporabiti zgolj 25 % običajnega odmerka merkaptopurin monohidrata, saj alopurinol upočasni katabolizem merkaptopurin monohidrata (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Antikoagulant

Če se sočasno z merkaptopurin monohidratom dajejo peroralni antikoagulant, je priporočljivo okrepljeno spremljanje INR (mednarodno normalizirano razmerje) (glejte poglavje 4.5).

Pomanjkanje TPMT

Redki bolniki s podedovanim pomanjkanjem encima tiopurin metiltransferaza (TPMT) so lahko nenavadno občutljivi za mielosupresivni učinek merkaptopurin monohidrata in po uvedbi zdravljenja z merkaptopurin monohidratom nagnjeni k hitremu razvoju depresije kostnega mozga. To težavo lahko poslabša sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo TPMT, kot so olsalazin, mesalazin ali sulfasalazin. Pri posameznikih, ki so se zdravili z merkaptopurin monohidratom 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 merkaptopurin monohidratom in 6-tiogvaninom običajno obstaja navzkrižna rezistenca.

Preobčutljivost

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

Lesch-Nyhan-ov sindrom

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

Izpostavljenost UV svetlobi

Bolniki, ki se zdravijo z merkaptopurin monohidratom, 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.

Pomožne snovi

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Za navodilo glede varnega rokovanja s tabletami merkaptopurin monohidrata glejte poglavje 6.6.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Jemanje merkaptopurin monohidrata s hrano lahko rahlo zmanjša sistemsko izpostavljenost. Merkaptopurin monohidrat 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 merkaptopurin monohidrat, kar lahko vodi v zmanjšanje plazemskih koncentracij merkaptopurin monohidrata.

Učinki merkaptopurin monohidrata na druga zdravila

Sočasna uporaba s cepivom proti rumeni mrzlici je kontraindicirana zaradi tveganja za smrtno bolezen pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.3).

Cepjenja z drugimi živimi cepivi pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom niso priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Antikoagulant

Poročali so o zaviranju antikoagulantnega učinka varfarina pri uporabi z merkaptopurin monohidratom.

Med sočasno uporabo s peroralnimi antikoagulantmi se priporoča spremljanje vrednosti INR (mednarodno normalizirano razmerje).

Antiepileptiki

Citotoksična zdravila lahko zmanjšajo absorpcijo fenitoina v prebavilih. Priporoča se pozorno spremljanje ravni fenitoina v serumu. Možno je, da se spremenijo tudi ravni drugih antiepileptikov. Med zdravljenjem z zdravilom merkaptopurin monohidrat je treba pozorno spremljati ravni antiepileptikov v serumu in po potrebi prilagajati odmerke teh zdravil.

Učinki drugih zdravil na merkaptopurin monohidrat

Alopurinol/oksipurinol/tiopurinol in drugi zaviralci ksantin-oksidoze

Alopurinol, oksipurinol in tiopurinol zavirajo aktivnost ksantin-oksidoze, kar zmanjša pretvorbo biološko aktivne 6-tioinozinske kisline v biološko inaktivno 6-tiosečno kislino.

Pri sočasni uporabi alopurinola in zdravila merkaptopurin monohidrat je zelo pomembno, da se uporablja le četrtina siceršnjega odmerka zdravila merkaptopurin monohidrat, saj alopurinol zmanjšuje hitrost presnavljanja merkaptopurin monohidrata prek ksantin-oksidoze. Tudi drugi zaviralci ksantin-oksidoze, kot je feboksostat, lahko upočasnijo presnavljanje merkaptopurin monohidrata, in kadar razpoložljivi podatki ne omogočajo določitve ustreznega zmanjšanja odmerka, se odsvetuje sočasna uporaba.

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 aminosalicilnimi derivati pridejo v poštev manjši odmerki merkaptopurin monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Metotreksat

Metotreksat (20 mg/m² peroralno) je povečal izpostavljenost merkaptopurinu (površina pod krivuljo, AUC) za približno 31 %, metotreksat (2 ali 5 g/m² intravenozno) pa je povečal AUC merkaptopurina za 69 % oziroma 93 %. Pri sočasni uporabi z velikimi odmerki metotreksata bo morda treba odmerek merkaptopurina prilagoditi.

Infliksimab

Opazili so medsebojni vpliv med azatioprinom, predzdravilom 6-merkaptopurina, in infliksimabom. Pri bolnikih, ki so prejeli azatioprin, so se v prvih tednih po infuziji infliksimaba prehodno zvišale ravni 6-TGN (6 tiogvaninskih nukleotidov, aktivni presnovek azatioprina), zmanjšalo pa se je tudi povprečno število levkocitov, ki se je po 3 mesecih povrnilo na prejšnje vrednosti.

Ribavirin

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

Mielosupresivna zdravila

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Dokazi o teratogenosti merkaptopurin monohidrata pri ljudeh niso zanesljivi. Spolno aktivne ženske in moški morajo med zdravljenjem in še najmanj tri mesece po prejemu zadnjega odmerka zdravila uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Raziskave pri živalih kažejo na embriotoksične učinke in smrt zarodka (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Zdravila merkaptopurin monohidrat ne smejo uporabljati bolnice, ki so noseče ali bodo verjetno zanosile, ne da bi se skrbno ocenilo razmerje med tveganji in koristmi.

Pri nosečnicah so ugotovili občutno transplacentarno in transamnijsko prenašanje merkaptopurin monohidrata in njegovih presnovkov iz matere v plod.

Poročali so o prezgodnjem rojstvu in nizki porodni teži po izpostavljenosti matere merkaptopurin monohidratu.

Obstajajo tudi poročila o prirojenih nepravilnostih in spontanah splavih po izpostavljenosti matere ali očeta. Pri materah, ki so se zdravile z merkaptopurin monohidratom v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, so poročali o več prirojenih nepravilnostih.

Nedavno epidemiološko poročilo kaže, da ni povečanega tveganja za prezgodnji porod, nizko porodno težo ob predvidenem roku ali prirojene nepravilnosti pri ženskah, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene merkaptopurin monohidratu.

Priporoča se, da se pri novorojenčkih mater, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene merkaptopurin monohidratu, spremljajo hematološke motnje in motnje imunskega sistema.

V povezavi z zdravljenjem z azatioprinom (predzdravilom 6-merkaptopurina) so občasno poročali o holestazi med nosečnostjo. Če je holestaza v nosečnosti potrjena, je treba skrbno oceniti korist za mater in vpliv na plod.

Dojenje

Merkaptopurin monohidrat so našli v kolostrumu in v mleku žensk, ki so jemale azatioprin, zato ženske, ki se zdravijo z merkaptopurin monohidratom, ne smejo dojiti.

Plodnost

Vpliv zdravljenja z merkaptopurin monohidratom na plodnost pri ljudeh ni znan, obstajajo pa poročila o uspešnem očetovstvu/materinstvu po zdravljenju v otroštvu ali v obdobju mladostništva. Po izpostavljenosti merkaptopurin monohidratu v kombinaciji s kortikosteroidi so poročali o prehodni močni oligospermiji.

Izpostavljenost matere:

V primeru samostojnega zdravljenja z merkaptopurin monohidratom, 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 z merkaptopurin monohidratom v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki so poročali o številnih prirojenih anomalijah.

Izpostavljenost očeta:

Po izpostavljenosti očeta merkaptopurin monohidratu so poročali o prirojenih anomalijah in spontanih splavih.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

O vplivih merkaptopurin monohidrata na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev ni podatkov. Škodljivih učinkov na tovrstne aktivnosti iz farmakoloških lastnosti zdravila ni mogoče predvideti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Glavni neželeni učinek zdravljenja z merkaptopurin monohidratom je supresija kostnega mozga in posledična levkopenija ter trombocitopenija.

Za merkaptopurin monohidrat 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.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskem sistemu in pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

občasni ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$),

redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$),

zelo redki ($< 1/10\,000$) in

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	Bakterijske in virusne okužbe, z nevtropenijo povezane okužbe
Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)	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).
	Zelo redki	Sekundarna levkemija in mielodisplazija (glejte poglavje 4.4).
	Neznana pogostnost	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).
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	Supresija kostnega mozga; levkopenija in trombocitopenija.

	Pogosti	Anemija.
Bolezni imunskega sistema	Občasni	Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah z naslednjimi simptomi: artralgija; kožni izpuščaj; povišana telesna temperatura zaradi zdravila.
	Redki	Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah z naslednjimi simptomi: edem obraza.
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	Anoreksija.
	Neznana pogostnost	Hipoglikemija. [#] Pelagra (glejte poglavje 4.4).
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.
	Neznana pogostnost	Stomatitis; heilitis.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	Holestaza; hepatotoksičnost.
	Občasni	Nekroza jeter.
Bolezni kože in podkožja	Redki	Alopecija.
	Neznana pogostnost	Fotosenzitivnost; nodozni eritem.
Motnje reprodukcije in dojk	Redki	Prehodna oligospermija.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Neznana pogostnost	Vnetje sluznice.
Preiskave	Neznana pogostnost	Znižanje vrednosti koagulacijskih faktorjev.

[#] pri pediatrični populaciji

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Merkaptopurin monohidrat 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/m² telesne površine na dan.

S spremljanjem testov jetrne funkcije se hepatotoksičnost lahko zgodaj odkrije. Posebno plazemske vrednostni gama-glutamil-transferaze lahko napovejo prenehanje zdravljenja zaradi hepatotoksičnosti. Če se je zdravljenje z merkaptopurin monohidratom 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 Javno agencijo 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

spletna stran: 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 merkaptopurin monohidrata. Lahko se pojavi tudi disfunkcija jeter in gastroenteritis.

V primeru sočasnega zdravljenja z zaviralci ksantin-oksidade in merkaptopurin monohidratom je tveganje za preveliko odmerjanje slednjega večje (glejte poglavje 4.5).

Ukrepi

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 merkaptopurin monohidrata aktivni ukrepi (npr. uporaba aktivnega oglja) morda ne bodo 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

Merkaptopurin monohidrat je sulfhidrilni analog purinskih baz adenina in hipoksantina in deluje kot citotoksični antimetabolit (zaviralec celične presnove).

Merkaptopurin monohidrat 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. Presnovki merkaptopurin monohidrata zavirajo *de novo* sintezo purinov in interkonverzije purinskih nukleotidov. Tiogvaninski nukleotidi se tudi vgradijo v nukleinske kisline, kar prispeva k citotoksičnim učinkom učinkovine.

Med merkaptopurin monohidratom in 6-tiogvaninom običajno obstaja navzkrižna odpornost.

Farmakodinamični učinki

Citotoksični učinek merkaptopurin monohidrata je lahko povezan s koncentracijo iz merkaptopurin monohidrata nastalih tiogvaninskih nukleotidov v eritrocitih, ne pa s koncentracijo merkaptopurin monohidrata v plazmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri posamezniku je biološka uporabnost peroralnega merkaptopurin monohidrata znatno variabilna, kar je verjetno posledica presnove prvega prehoda. Pri sedmih pediatričnih bolnikih, ki so ga prejeli peroralno v odmerku 75 mg/m², je bila biološka uporabnost v povprečju 16 % prejetega odmerka (razpon od 5 do 37 %).

Po peroralni uporabi 75 mg/m² merkaptopurin monohidrata pri 14 otrocih z akutno limfoblastno levkemijo je bila srednja C_{max} 0,89 µM (razpon: od 0,29 do 1,82 µM) in t_{max} 2,2 uri (razpon: od 0,5 do 4 ure).

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

Porazdelitev

Koncentracija merkaptopurin monohidrata 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

Merkaptopurin monohidrat se izdatno presnovi po številnih večstopenjskih poteh v aktivne in neaktivne presnovke. Zaradi zapletene presnove zavrtje enega encima ne pojasni vseh primerov pomanjkanja učinkovitosti in/ali izrazite mielosupresije. Glavni encimi, odgovorni za presnovo merkaptopurin monohidrata ali njegovih presnovkov, so: polimorfni encim TPMT, ksantin-oksidaza, inozin monofosfat-dehidrogenaza (IMPDH) in hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaza (HGPRT). Dodatni encimi, vključeni v nastajanje aktivnih in neaktivnih presnovkov, so: gvanozin-monofosfat-sintetaza (GMPS, ki tvori TGN) in inozin-trifosfat-pirofosfataza (ITPaza). Obstajajo tudi številni neaktivni presnovki, ki nastajajo po drugih poteh.

Obstajajo dokazi da lahko polimorfizmi genov, ki kodirajo različne encimske sisteme, vpletene v presnovo merkaptopurin monohidrata, napovejo neželene učinke na zdravljenje z merkaptopurin monohidratom.

Npr., posameznikom s pomanjkanjem TPMT se pojavi zelo velika koncentracija citotoksičnega tiogvaninskega nukleotida (glejte poglavje 4.4)

Izločanje

V raziskavi 22 odraslih bolnikov je bil povprečni očistek merkaptopurin monohidrata po intravenski infuziji 864 ml/min/m², povprečni razpolovni čas pa 0,9 ure. Povprečni ledvični očistek, opisan pri 16 od teh bolnikov, je bil 191 ml/min/m². 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 merkaptopurin monohidrata po intravenski infuziji 719 (+/-610) ml/min/m², 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 merkaptopurin monohidrata niso pokazale razlik v farmakokinetiki merkaptopurin monohidrata pri uremičnih bolnikih v primerjavi z bolniki s presajeno ledvico. Malo je znanega o aktivnih presnovkih merkaptopurin monohidrata pri okvari ledvic (glejte poglavje 4.2).

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

Okvara jeter

Študija s predzdravilom merkaptopurin monohidrata 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 merkaptopurin monohidratu 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

Genotoksičnost

Merkaptopurin monohidrat je podobno kot drugi antimetaboliti mutagen in povzroča kromosomske aberacije in vitro in in vivo pri miših in podganah.

Kancerogenost

Ob upoštevanju genotoksičnega potenciala merkaptopurin monohidrata je le-ta potencialno kancerogen.

Teratogenost

Merkaptopurin monohidrat povzroča smrtnost zarodkov in hude teratogene učinke pri miših, podganah, hrčkih in zajcih pri odmerkih, ki za mater niso toksični. Pri vseh vrstah je stopnja embriotoksičnosti in vrsta nepravilnosti odvisna od odmerka in stopnje gestacije v času uporabe 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 "PT", pod zarezo pa oznako "50".

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Varno ravnanje

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

Vsakdo, ki uporablja zdravilo Puri-Nethol, si mora umiti roke pred in po dajanju odmerka. Da bi zmanjšali tveganje izpostavljenosti, morajo starši in skrbniki pri rokovanju z zdravilom Puri-Nethol nositi rokavice za enkratno uporabo.

Izogibati se je treba stiku zdravila Puri-Nethol s kožo ali sluznico. Če zdravilo Puri-Nethol pride v stik s kožo ali sluznico, jo je treba takoj temeljito sprati z milom in vodo.

Ženske, ki so noseče, načrtujejo nosečnost ali dojijo, ne smejo ravnati z zdravilom Puri-Nethol (glejte poglavje 4.6).

Staršem/skrbnikom in bolnikom je treba svetovati, naj zdravilo Puri-Nethol shranjujejo nedosegljivo otrokom, po možnosti v zaklenjeni omari. Nenamerno zaužitje je lahko za otroke smrtno nevarno.

Odstranjevanje

Zdravilo Puri-nethol je citotoksično. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Aspen PharmaTrading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
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

8. 8. 2025