

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗДАНИЕ НА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20020820
Разрешение №	66677 30-09-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пури-Нетол 50 mg таблетки
Puri-Nethol 50 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg меркаптопурин монохидрат (*mercaptopurine monohydrate*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 59 mg лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бледожълти кръгли двойноизпъкнали таблетки с черта от едната страна, с вдлъбнато означение „PT“ над чертата и „50“ под чертата, без означения от обратната страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Меркаптопурин монохидрат е показан за лечение на остра левкемия при възрастни, юноши и деца. Може да се прилага при:

- остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ);
- остра промиелоцитна левкемия (ОПЛ)/остра миелоидна левкемия М3 (ОМЛ М3).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с меркаптопурин монохидрат трябва да се наблюдава от лекар или друг медицински специалист с опит в лечението на пациенти с ОЛЛ и ОПЛ (ОМЛ М3).

Дозировка

Дозата се определя чрез внимателно проследяване на хематотоксичността и трябва да се коригира внимателно, за да обезпечи нуждите на отделния пациент, в съответствие с използвания протокол за лечение.

В зависимост от фазата на лечение, началната или целевата доза трябва да бъде по-ниска при пациенти с намалена или липсваща активност на ензима тиопуринметилтрансфераза (*thiopurine methyl transferase – TPMT*) (вж. точка 4.4).

При възрастни и деца обичайната доза е 2,5 mg/kg телесно тегло дневно или 50-75 mg/m² телесна повърхност дневно, но дозата и продължителността на приложението зависят от вида и дозировката на други цитотоксични лекарства, които се прилагат едновременно с меркаптопурин монохидрат.

Дозировката трябва да се коригира внимателно, за да съответства на отделния пациент.



Меркаптопурин монохидрат се използва в различни комбинирани терапевтични схеми при остра левкемия и по-конкретна информация трябва да се търси в научната литература и актуалните терапевтични ръководства.

Проучвания, проведени при деца с остра лимфобластна левкемия, предполагат, че приложението на меркаптопурин монохидрат вечер понижава риска от рецидив в сравнение с приложение сутрин.

Специални популации

- ***Старческа възраст***

Препоръчва се да се проследяват функциите на бъбреците и на черния дроб при тези пациенти и ако се установи нарушение, трябва да се обмисли намаляване на дозата на меркаптопурин монохидрат.

- ***Бъбречно увреждане***

Тъй като фармакокинетиката на меркаптопурин монохидрат при бъбречно увреждане не е официално проучвана, не могат да бъдат дадени специфични препоръки за дозиране. Тъй като нарушената бъбречна функция може да доведе до по-бавно елиминиране на меркаптопурин монохидрат и метаболитите му и следователно до по-голям кумулативен ефект, при пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да се обмислят по-ниски начални дози. Пациентите трябва да бъдат следени внимателно за дозозависими нежелани реакции.

- ***Чернодробно увреждане***

Тъй като фармакокинетиката на меркаптопурин монохидрат при чернодробно увреждане не е официално проучвана, не могат да бъдат дадени специфични препоръки за дозиране. Тъй като е налице потенциал за понижено елиминиране на меркаптопурин монохидрат, трябва да се обмислят по-ниски начални дози при пациенти с увредена чернодробна функция. Пациентите трябва да бъдат следени внимателно за дозозависими нежелани реакции (вж. точки 4.4 и 5.2).

Преминаване от таблетки към перорална суспензия и обратно

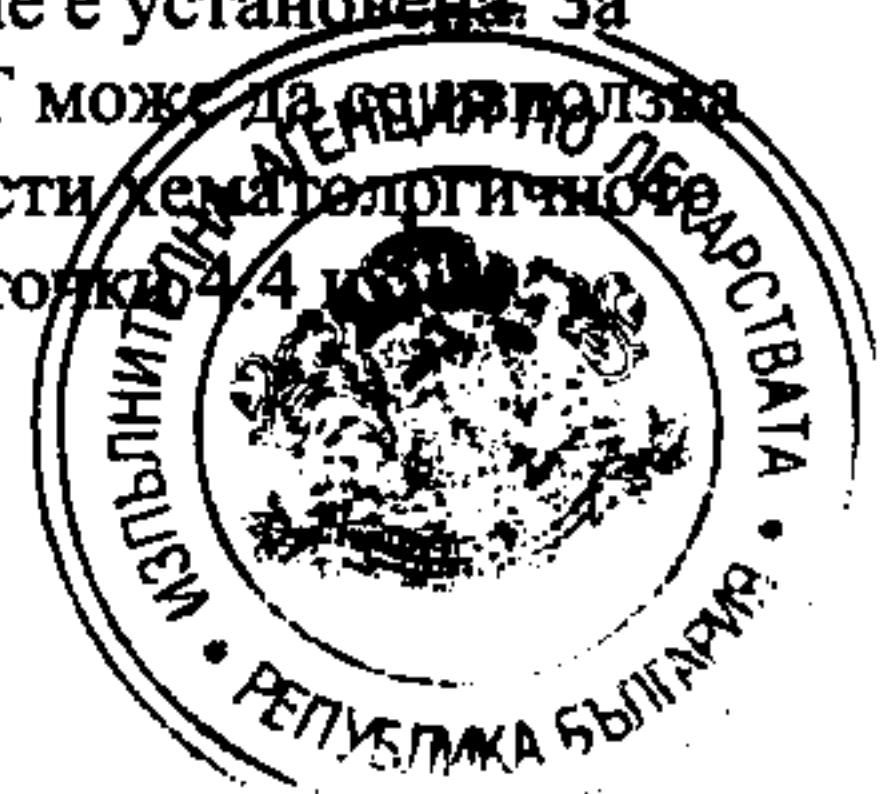
Меркаптопурин монохидрат се предлага и под формата на перорална суспензия. Пероралната суспензия и таблетките меркаптопурин монохидрат не са биоеквивалентни по отношение на пиковата плазмена концентрация и затова се препоръчва засилено хематологично проследяване на пациента при преминаване от едната лекарствена форма към другата (вж. точка 5.2).

Комбиниране с инхибитори на ксантиноксидазата

Когато едновременно с меркаптопурин монохидрат се прилагат инхибиторите на ксантиноксидазата алопуринол, оксипуринол или тиопуринол, е от изключителна важност да се прилага само 25% от обичайната доза меркаптопурин монохидрат, тъй като тези лекарства понижават скоростта на разграждане на меркаптопурин монохидрат. Едновременното приложение на други инхибитори на ксантиноксидазата, като например фебоксустат, трябва да се избягва (вж. точка 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

- ***Пациенти с дефицит на ТРМТ (тиопуринметилтрансфераза)***

Меркаптопурин монохидрат се метаболизира от полиморфния ензим ТРМТ. Пациенти със слаба тиопурин-S-метилтрансферазна (ТРМТ) активност или с вродена липса на ТРМТ активност са с повишен риск от тежка меркаптопуринова токсичност при конвенционалните дози на меркаптопурин монохидрат и в повечето случаи се нуждаят от значително намаляване на дозата. Оптималната начална доза за пациенти с хомозиготно обусловен дефицит не е установена. За установяване на пациентите с липсваща или с намалена активност на ТРМТ може да се използва гено- или фенотипиране на ТРМТ. Изследването на ТРМТ не може да замени хематологичното проследяване при пациентите, приемащи меркаптопурин монохидрат (вж. точка 4.4 и 5.2).



- **Пациенти с вариант на NUDT15**

При пациенти с наследствен мутирал ген NUDT15 има повишен риск от тежка меркаптопуринова монохидрат токсичност (вж. точка 4.4). При тези пациенти обикновено е необходимо намаляване на дозата, особено ако са с хомозиготен вариант на NUDT15 (вж. точка 4.4). Преди започване на терапия с меркаптопурин монохидрат може да се обмисли изследване на генотипа за варианти на NUDT15. При всички случаи е необходимо внимателно проследяване на броя кръвни клетки.

Начин на приложение

Меркаптопурин монохидрат може да се приема с храна или на празен стомах, но пациентът трябва да избере и да се придържа само към единия от тези начини на приложение. Дозата не трябва да се приема с мляко или млечни продукти (вж. точка 4.5). Меркаптопурин монохидрат трябва да се приема поне 1 час преди или 2 часа след прием на мляко или млечни продукти. Фармакокинетиката и ефикасността на меркаптопурин монохидрат се влияят от времето на прием в рамките на денонощието. Прилагането вечер, в сравнение със сутрешното приложение, може да намали риска от рецидив. Затова дневната доза меркаптопурин монохидрат трябва да се приема вечер.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременна употреба с ваксина срещу жълта треска (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Меркаптопурин монохидрат е активно цитотоксично вещество и трябва да се използва само под ръководството и наблюдението на лекари с опит в приложението на такива лекарства.

Мониториране

Тъй като меркаптопурин монохидрат е мощен миелосупресор, трябва по време на индукция за постигане на ремисия ежедневно да се извършва изследване на пълна кръвна картина. Пациентите трябва да се проследяват внимателно по време на лечението.

Цитотоксичност и хематологичен мониторинг

Лечението с меркаптопурин монохидрат причинява костномозъчна супресия, която води до левкопения и тромбоцитопения и по-рядко до анемия. По време на терапията трябва да се провежда внимателно проследяване на хематологичните параметри. Броят на левкоцитите и тромбоцитите продължава да намалява след спиране на лечението, затова при първите признаци на значителен спад в броя на тези клетки лечението трябва да се прекрати незабавно. Костномозъчната супресия е обратима, ако приложението на меркаптопурин монохидрат се прекрати навреме.

Има пациенти с вроден дефицит на активността на ензима TPMT, които са много чувствителни към миелосупресивния ефект на меркаптопурин монохидрат и предразположени към бързоразвиваща се костномозъчна супресия след започване на лечение с меркаптопурин монохидрат. Този проблем може да се влоши при едновременно приложение с активни вещества, които инхибират TPMT, като олсалазин, мезалазин или сулфасалазин. Някои лаборатории предлагат изследване за дефицит на TPMT, въпреки че не е доказано, че тези тестове могат да установят всички пациенти с риск за развитие на тежка токсичност. Затова е необходимо внимателно проследяване броя на кръвните клетки. При пациенти с хомозиготен TPMT дефицит обикновено е необходимо значително намаляване на дозата, за да се постигне



развитие на животозастрашаваща костномозъчна супресия.

Съобщено е за възможна връзка между намалената активност на ТРМТ и вторичните левкемии и миелодисплазията при лица, които приемат меркаптопурин монохидрат в комбинация с други цитотоксични лекарства (вж. точка 4.8).

Препоръчва се засилено мониториране на хематологичните показатели на пациента, когато една лекарствена форма на меркаптопурин монохидрат се заменя с друга.

Имуносупресия

Възможно е имунизация с живи ваксини да причини инфекция при имунокомпрометирани лица. Затова не се препоръчват имунизации с живи ваксини.

Във всички случаи, при пациенти в ремисия не трябва да се прилагат живи ваксини, докато не може да се очаква пациентът да е в състояние да отговори на ваксината. Интервалът между преустановяване на химиотерапията и възстановяване на способността на пациента да отговори на ваксината зависи от интензивността и вида на използваните имуносупресивни лекарства, от основното заболяване и от други фактори.

Не се препоръчва едновременно приложение на рибавирин и меркаптопурин монохидрат. Рибавирин може да намали ефикасността и да повиши токсичността на меркаптопурин монохидрат (вж. точка 4.5).

По време на индукционно лечение за постигане на ремисия при остра миелогенна левкемия често се налага пациентът да преживее период на относителна костномозъчна аплазия и е важно да има на разположение адекватни поддържащи съоръжения.

При едновременна употреба с други лекарствени продукти, чиято първична или вторична токсичност се проявява като миелосупресия, може да е необходимо дозировката на меркаптопурин монохидрат да се намали (вж. точка 4.5).

Хепатотоксичност

Меркаптопурин монохидрат е хепатотоксичен и по време на лечението веднъж седмично трябва да се извършват изследвания за проследяване на чернодробната функция. Количеството на гама-глутамилтрансферазата (ГГТ) в плазмата може да е прогностичен показател за спиране на лечението поради хепатотоксичност. Може да се препоръча по-често изследване при пациенти с предварително налично чернодробно заболяване или при прием на друга потенциално хепатотоксична терапия. Пациентът трябва да бъде инструктиран да прекрати незабавно приема на меркаптопурин монохидрат при поява на жълтеница (вж. точка 4.8).

Бъбречна токсичност

По време на индукционно лечение за постигане на ремисия, при което протича бързо разрушаване на клетки, трябва да се следи концентрацията на пикочна киселина в кръвта и урината, тъй като може да се развие хиперурикемия и/или хиперурикозурия с риск от уратна нефропатия. Хидратация и алкализирание на урината може да намалят потенциалните бъбречни усложнения.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

Препоръчва се внимание по време на употребата на меркаптопурин монохидрат при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане (вж. точка 4.2 и точка 5.2).

При такива пациенти трябва да се обмисли намаляване на дозировката и хематологичният отговор трябва да се следи внимателно.



Панкреатит при употреба за лечение на възпалителни заболявания на червото (извън разрешените показания)

При пациенти, лекувани за неразрешеното показание възпалително заболяване на червото, се съобщава за поява на панкреатит с честота $\geq 1/100$ до $< 1/10$ („чести“).

Мутагенност и канцерогенност

Пациентите, които получават имunosупресивна терапия, включително меркаптопурин монохидрат, са изложени на повишен риск от развитие на лимфопролиферативни заболявания и други злокачествени заболявания, особено кожни карциноми (меланомни и немеланомни), саркоми (сарком на Кароzi и други) и карцином in situ на шийката на матката. Повишеният риск изглежда е свързан със степента и продължителността на имunosупресия. Съобщава се, че преустановяването на имunosупресивната терапия може да доведе до частично обратно развитие на лимфопролиферативното заболяване.

Следователно терапевтична схема, която включва много имunosупресори (включително тиопурины), трябва да се прилага внимателно, тъй като би могла да доведе до лимфо-пролиферативни заболявания, за някои от които се съобщава летален изход. Комбинацията от няколко имunosупресора, прилагани едновременно, повишава риска от лимфопролиферативни заболявания, свързани с Epstein-Barr вирус (EBV).

Наблюдавано е повишаване на броя на хромозомните аберации в периферните лимфоцити на пациенти с левкемия, при пациент с бъбречноклетъчен карцином, приел неизвестно количество меркаптопурин монохидрат, и при пациенти с хронично бъбречно заболяване, лекувани с дози от 0,4 до 1,0 mg/kg/ден.

С оглед на действието му върху клетъчната дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК), меркаптопурин монохидрат е потенциално канцерогенен и трябва да се има предвид теоретичният риск от канцерогенеза при такова лечение.

Документирани са два случая на поява на остра нелимфатична левкемия при пациенти, които са приемали меркаптопурин монохидрат в комбинация с други лекарствени продукти по повод ненеопластични заболявания. Съобщен е един случай при пациент, лекуван с меркаптопурин монохидрат за гангренозна пиодермия, който по-късно е развил остра нелимфатична левкемия, но не е ясно дали това е част от естествения ход на болестта или има причинно-следствена връзка с меркаптопурин монохидрат.

Един пациент с болестта на Hodgkin, лекуван с меркаптопурин монохидрат и много допълнителни цитотоксични лекарства, е развил остра миелогенна левкемия.

Една пациентка е развила хронична миелоидна левкемия, дванадесет години и половина след лечение с меркаптопурин монохидрат по повод на myasthenia gravis.

При пациенти с възпалителни заболявания на червото*, лекувани с азатиоприн (прекурсор на меркаптопурин монохидрат) или с меркаптопурин монохидрат, със или без съпътстващо лечение с антитела срещу TNF-алфа, са съобщавани случаи на хепатоспленален Т-клетъчен лимфом. Този рядък вид Т-клетъчен лимфом има агресивен ход на заболяването и обикновено е с летален изход (вж. и точка 4.8).

*възпалителни заболявания на червото (ВЗЧ) са неразрешено показание

Синдром на активиране на макрофагите

Синдромът на активиране на макрофагите (macrophage activation syndrome – MAS) е извънпоздравително животозастрашаващо усложнение, което може да се развие при пациенти с аутоимунни заболявания, особено при такива с възпалително заболяване на червото (ВЗЧ) на сред



разрешените показания), и е възможно при употреба на меркаптопурин да има повишена предразположеност към развитието му. Ако се развие или ако се подозира MAS, трябва да се направи оценка и да се започне лечение колкото е възможно по-рано, а лечението с меркаптопурин трябва да бъде спряно. Лекарите трябва да внимават за симптоми на инфекция с EBV и цитомегаловирус (CMV), тъй като се знае, че те отключват MAS.

Нарушения на метаболизма и храненето

Пуриновите аналози (азатиоприн и меркаптопурин) могат да засегнат ниациновия метаболитен път, което потенциално води до дефицит на никотинова киселина (пелагра). Съобщени са случаи на пелагра при употребата на пуринови аналози, особено при пациенти с хронично възпалително заболяване на червата. При пациенти с локализиран пигментиран обрив (дерматит), гастроентерит или неврологични дефицити, включително влошаване на когнитивните способности, трябва да се обмисли възможна диагноза пелагра. Трябва да се започнат подходящи медицински грижи с добавяне на ниацин/никотинамид.

Инфекции

Пациентите, лекувани с меркаптопурин монохидрат като монотерапия или в комбинация с други имunosупресивни средства, включително кортикостероиди, са с повишена податливост към вирусни, гъбични и бактериални инфекции, включително тежки или атипични инфекции, и реактивиране на вируси. Инфекциозното заболяване и усложненията при тези пациенти може да са по-тежки, отколкото при нелекувани пациенти.

Преди започване на лечението трябва да се вземе под внимание предишна експозиция на или инфекция с вируса на варицела зостер. При необходимост да се имат предвид местните ръководства, включително за профилактична терапия. Трябва да се обмисли серологично изследване за хепатит В преди започване на лечението. Да се имат предвид местните ръководства, включително профилактична терапия за потвърдените от серологичното изследване положителни случаи. Съобщавани са случаи на неутропеничен сепсис при пациенти, приемащи меркаптопурин монохидрат за ОЛЛ.

Ако пациент се зарази по време на лечението, трябва да се вземат подходящи мерки, които може да включват подходяща антимикробна терапия и поддържащи грижи.

Пациенти с вариант на NUDT15

При пациенти с наследствен мутирал ген NUDT15 има повишен риск за тежка токсичност, причинена от меркаптопурин монохидрат, като напр. ранна левкопения и алоpecia, при конвенционалните му дози, използвани за тиопуринова терапия. При тях обикновено е необходимо намаляване на дозата, особено ако са с хомозиготен вариант на NUDT15 (вж. точка 4.2). Разпространението на NUDT15 c.415C>T има етническа вариабилност, като е приблизително 10% при източноазиатци, 4% при латиноамериканци, 0,2% при европейци и 0% при африканци. При всички случаи е необходимо внимателно проследяване на броя кръвни клетки.

Педиатрична популация

При деца с ОЛЛ, приемащи меркаптопурин монохидрат, са съобщавани случаи на симптоматична хипогликемия (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Повечето от съобщените случаи са при деца под 6-годишна възраст или с нисък индекс на телесната маса.

Взаимодействия

Инхибитори на ксантиноксидазата

Пациентите, лекувани с меркаптопурин монохидрат и инхибиторите на ксантиноксидазата алопуринол, оксипуринол или тиопуринол, трябва да получават само 25% от обичайната доза меркаптопурин монохидрат, тъй като алопуринол намалява скоростта на разграждане на



меркаптопурин монохидрат (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение и точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Антикоагуланти

При едновременно приложение на перорални антикоагуланти с меркаптопурин монохидрат се препоръчва засилено следене на INR (International Normalised Ratio – международно стандартизирано отношение) (вж. точка 4.5).

Дефицит на ТРМТ

Има пациенти с вроден дефицит на ензима тиопуринметилтрансфераза (ТРМТ), които може да са необикновено чувствителни към миелосупресивния ефект на меркаптопурин монохидрат и предразположени към бързоразвиваща се костномозъчна супресия след започване на лечение с меркаптопурин монохидрат. Този проблем може да се влоши при едновременен прием с лекарствени продукти, инхибиращи ТРМТ, напр. олсалазин, мезалазин или сулфасалазин. Съобщено е и за възможна връзка между понижената активност на ТРМТ и вторични левкемии и миелодисплазия при лица, приемащи меркаптопурин монохидрат в комбинация с други цитотоксични лекарства (вж. точка 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Приблизително при 0,3% (1:300) от пациентите има малка или неоткриваема ензимна активност. Приблизително 10% от пациентите са с ниска или средна активност на ТРМТ и 90% от хората са с нормална активност на ТРМТ. Може да има и група от около 2 %, които са с много висока активност на ТРМТ. Някои лаборатории предлагат изследвания за откриване на дефицит на ТРМТ, въпреки че тези изследвания не могат да откриват всички пациенти, при които има риск за развитие на тежка токсичност. Затова е необходимо внимателно следене на кръвната картина.

Кръстосана резистентност

Обикновено е налице кръстосана резистентност между меркаптопурин монохидрат и 6-тиогуанин.

Свръхчувствителност

На пациенти с подозирана предишна реакция на свръхчувствителност към меркаптопурин монохидрат не трябва да се препоръчва употреба на прекурсора му азатиоприн, освен ако пациентът е бил потвърден като свръхчувствителен към меркаптопурин монохидрат с алергологични тестове, и тестът е отрицателен за азатиоприн. Тъй като азатиоприн е прекурсор на меркаптопурин монохидрат, преди започване на лечение пациентите с анамнеза за свръхчувствителност към азатиоприн трябва да бъдат оценени за свръхчувствителност към меркаптопурин монохидрат.

Синдром на Леш-Нихан (Lesch-Nyhan)

Ограничени данни показват, че нито меркаптопурин монохидрат, нито прекурсорът му азатиоприн са ефикасни при пациенти с рядкото наследствено заболяване пълнен хипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазен дефицит (синдром на Леш-Нихан). Употреба на меркаптопурин монохидрат или азатиоприн не се препоръчва при тези пациенти.

Излагане на ултравиолетови (УВ) лъчи

Пациентите, лекувани с меркаптопурин монохидрат, са по-чувствителни към слънцето. Излагането на слънчева светлина и УВ-лъчи трябва да се ограничи и на пациентите трябва да се препоръча да носят защитно облекло и да използват слънцезащитни продукти с висок защитен фактор.

Помощни вещества

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен хипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



Безопасна работа с таблетките Пури-Нетол – вижте точка 6.6.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Приложението на меркаптопурин монохидрат с храна може леко да намали системната експозиция. Меркаптопурин монохидрат може да се приема с храна или на празен стомах, но пациентите трябва да изберат и да се придържат само към единия от тези начини на прилагане, за да избегнат големи различия в експозицията. Дозата не трябва да се приема с мляко или млечни продукти, тъй като те съдържат ксантиноксидаза – ензим, който метаболизира меркаптопурин монохидрат и поради това може да доведе до понижена плазмена концентрация на меркаптопурин.

Влияние на меркаптопурин монохидрат върху други лекарствени продукти

Едновременно приложение на ваксина срещу жълта треска е противопоказано поради риска от заболяване с летален изход при имунокомпрометирани пациенти (вж. точка 4.3).

Ваксинация с други живи ваксини не се препоръчва при имунокомпрометирани лица (вж. точка 4.4).

Антикоагуланти

Съобщено е за инхибиране на антикоагулантния ефект на варфарин и аценокумарол при употреба едновременно с меркаптопурин монохидрат. Препоръчва се следене на стойността на INR (международно стандартизирано отношение) при едновременно приложение с перорални антикоагуланти.

Антиепилептични лекарства

Цитотоксичните агенти могат да намалят чревната абсорбция на фенитоин. Препоръчва се внимателно следене на концентрацията на фенитоин в серума. Възможно е концентрациите на други антиепилептични лекарствени продукти също да се променят. Концентрациите на антиепилептичните средства в серума трябва да се следят внимателно по време на лечение с меркаптопурин монохидрат и при необходимост да се коригират дозите.

Влияние на други лекарствени продукти върху меркаптопурин монохидрат

Алопуринол/оксипуринол/тиопуринол и други инхибитори на ксантиноксидазата

Активността на ксантиноксидазата се инхибира от алопуринол, оксипуринол и тиопуринол, което води до намалено превръщане на биологично активната 6-тиоинозинова киселина до биологично неактивна 6-тиопикочна киселина.

При едновременно приложение на алопуринол и меркаптопурин монохидрат е много важно да се предпише само 1/4 от обичайната доза на меркаптопурин монохидрат, тъй като алопуринол намалява скоростта на катализирания от ксантиноксидазата метаболизъм на меркаптопурин монохидрат. И други инхибитори на ксантиноксидазата, като напр. фебуксостат, могат да намалят метаболизма на меркаптопурин и едновременно приложение не се препоръчва, тъй като данните са недостатъчни, за да се определи адекватното намаляване на дозата.

Аминосалицилати

Съществуват *in vitro* и *in vivo* доказателства, че аминосалицилови производни (напр. олсалазин, мезалазин или сулфасалазин) инхибират ензима TPMT. Поради тази причина при едновременно приложение с аминосалицилати може би трябва да се обмисли понижаване на дозата на меркаптопурин монохидрат (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).



Метотрексат

Метотрексат (20 mg/m^2 перорално) повишава експозицията на меркаптопурин (площ под кривата, AUC) с приблизително 31%, а метотрексат (2 или 5 g/m^2 интравенозно) повишава AUC на меркаптопурин съответно с 69% и 93%. При съпътстващо приложение с висока доза метотрексат дозата на меркаптопурин може да се нуждае от корекция.

Инфликсимаб

Наблюдавани са взаимодействия между азатиоприн (предлекарство на 6-меркаптопурин) и инфликсимаб. При пациентите, приемащи азатиоприн, се наблюдава преходно повишаване на нивата на 6-TGN (6-тиогуанинов нуклеотид, активен метаболит на азатиоприн) и понижаване на средния брой левкоцити в първите седмици след инфузия на инфликсимаб, които се връщат до предишните нива след 3 месеца.

Рибавирин

Рибавирин инхибира ензима инозинмонофосфатдехидрогеназа, което намалява образуването на активните 6-тиогуанинови нуклеотиди. Тежка миелосупресия е съобщена след едновременно приложение на прекурсор на меркаптопурин монохидрат и рибавирин; затова не се препоръчва съпътстващо приложение на рибавирин с меркаптопурин монохидрат (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“ и точка 5.2 „Фармакокинетични свойства“: Биотрансформация).

Миелосупресивни средства

При комбиниране на меркаптопурин монохидрат с други миелосупресивни средства е нужно повишено внимание; може да е необходимо намаляване на дозата в зависимост от резултатите от хематологичното наблюдение (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Доказателствата за тератогенността на меркаптопурин монохидрат при хора са несигурни. Сексуално активните мъже и жени трябва да използват ефикасни методи за контрацепция по време на лечението и най-малко още три месеца след прилагане на последната доза. Проучванията при животни показват ембриотоксични и ембриолетални ефекти (вж. точка 5.3).

Бременност

Меркаптопурин монохидрат не трябва да се използва при пациентки, които са бременни или има вероятност да забременеят, без внимателна преценка на риска спрямо ползата.

Установено е значително трансплацентарно и трансамниотично предаване на меркаптопурин монохидрат и негови метаболити от майката на плода.

Има съобщения за преждевременно раждане и ниско тегло при раждане след експозиция на майката на меркаптопурин монохидрат. Има и съобщения за вродени аномалии и спонтанни аборти след експозиция на майката или бащата. Съобщени са случаи на множествени вродени аномалии след лечение на майката с меркаптопурин монохидрат в комбинация с други химиотерапевтични средства.

По-скорошен епидемиологичен доклад предполага, че при жени с експозиция на меркаптопурин по време на бременността няма повишен риск от преждевременни раждания, ниско тегло на новородените при раждане в периода на термина или вродени аномалии.



Препоръчва се новородените на жени, изложени на меркаптопурин монохидрат по време на бременността, да се проследят за хематологични нарушения и нарушения на имунната система.

Понякога се съобщава за холестаза по време на бременност във връзка с терапия с азатиоприн (предлекарство на 6-меркаптопурин). Трябва да се направи внимателна оценка на ползата за майката и влиянието върху плода, ако се потвърди холестаза на бременността.

Кърмене

Меркаптопурин монохидрат се открива в коластрата и кърмата на жени, приемащи азатиоприн, и затова жените, приемащи меркаптопурин монохидрат, не трябва да кърмят.

Фертилитет

Ефектът на лечението с меркаптопурин монохидрат върху фертилитета при хора не е известен, но има съобщения за случаи на успешно бащинство/майчинство след лечение, проведено в детството или юношеството.

Съобщена е преходна значителна олигоспермия след експозиция на меркаптопурин монохидрат в комбинация с кортикостероиди.

Експозиция на майката

След терапия с меркаптопурин монохидрат като единствен химиотерапевтичен агент, приложен по време на бременност при хора, е раждано нормално потомство, особено когато прилагането на лекарството е било преди зачеването или след първия триместър.

Съобщавани са случаи на аборти и преждевременни раждания след експозиция на майката.

Съобщавани са множествени вродени аномалии след лечение на майката с меркаптопурин монохидрат в комбинация с други химиотерапевтични агенти.

Експозиция на бащата

Съобщавани са случаи на вродени аномалии и спонтанни аборти след експозиция на бащата на меркаптопурин монохидрат.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни относно ефект на меркаптопурин монохидрат върху шофирането или способността за работа с машини. От фармакологията на лекарствения продукт не може да се предположи вреден ефект върху тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Основната нежелана реакция при лечение с меркаптопурин монохидрат е костномозъчна супресия, която води до левкопения и тромбоцитопения.

Липсва съвременна клинична документация за меркаптопурин монохидрат, въз основа на която да може да се определи точно честотата на нежеланите лекарствени реакции. Нежеланите лекарствени реакции по-долу са категоризирани по-честота въз основа на приблизителна оценка: за повечето реакции не са налични подходящи данни за изчисляване на честотата. Нежеланите реакции може да варират по честота в зависимост от получената доза и от комбинирането с други терапевтични средства.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните събития са били идентифицирани като нежелани реакции. Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и честота:



много чести ($\geq 1/10$),
чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$),
редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$),
много редки ($< 1/10\ 000$) и
с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата).

Във всяка честотна група нежеланите лекарствени реакции са подредени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас		Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	Нечести	Бактериални и вирусни инфекции; инфекции, свързани с неутропения
Неоплазми доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	Редки	Неоплазми, включително лимфопролиферативни заболявания, карциноми на кожата (меланомни и немеланомни), саркоми (тип Kaposi и други) и карцином in situ на шийката на матката (вж. точка 4.4).
	Много редки	Вторична левкемия и миелодисплазия
	С неизвестна честота	Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом при пациенти с възпалително заболяване на червото (ВЗЧ, неразрешено показание), когато се използва в комбинация с анти-TNF агенти (вж. точка 4.4)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Костномозъчна супресия; левкопения и тромбоцитопения.
	Чести	Анемия
Нарушения на имунната система	Нечести	Съобщавани са реакции на свръхчувствителност със следните прояви: Артралгия; кожен обрив; лекарствена треска.
	Редки	Съобщавани са реакции на свръхчувствителност със следните прояви: Оток на лицето
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия
	С неизвестна честота	Хипогликемия [#] Пелагра (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене; повръщане; панкреатит в популацията с възпалително заболяване на червото (неразрешено показание за употреба)
	Редки	Язви в устната кухина; панкреатит (при разрешените показания за употреба)
	Много редки	Язви в червата
	С неизвестна честота	Стоматит, хейлит
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Холестаза, хепатотоксичност
	Нечести	Чернодробна некроза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Алоpecia
	С неизвестна честота	Фоточувствителност, еритема подложум



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Редки	Преходна олигоспермия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	С неизвестна честота	Възпаление на лигавицата
Изследвания	С неизвестна честота	Понижение на фактори на кръвосъсирването

* В педиатричната популация

Описание на избрани нежелани реакции

Хепатобилиарни нарушения

Меркаптопурин монохидрат е хепатотоксичен при животни и хора. Хистологичните находки при хора показват чернодробна некроза и холестаза.

Честотата на хепатотоксичност варира значително. Тя може да се прояви при всяка дозировка, но по-често при превишаване на препоръчаната доза от 2,5 mg/kg телесно тегло дневно или 75 mg/m² телесна повърхност дневно.

Следенето на чернодробните функционални показатели позволява ранно откриване на хепатотоксичност. Особено концентрацията на гама-глутамилтрансфераза (ГГТ) в плазмата може да е прогностичен показател за спиране на лечението поради хепатотоксичност. Хепатотоксичността обикновено е обратима, ако лечението с меркаптопурин монохидрат се спре достатъчно рано, но има случаи на чернодробно увреждане с летален изход.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Ефекти от страна на стомашно-чревния тракт, включително гадене, повръщане, диария и анорексия, може да са ранни симптоми на предозиране. Основният токсичен ефект е върху костния мозък и води до миелосупресия. Хематологичната токсичност е по-вероятно да е позадълбочена при хронично предозиране, отколкото при еднократен прием на меркаптопурин монохидрат. Могат да се наблюдават също гастроентерит и нарушаване функциите на черния дроб.

Рискът от предозиране нараства и когато едновременно с меркаптопурин монохидрат се прилагат инхибитори на ксантиноксидазата (вж. точка 4.5).

Мерки, които трябва да се предприемат при предозиране

Тъй като няма известен антидот, кръвната картина трябва да се следи внимателно и дълбоко. Ако е необходимо, трябва да се прилагат общи поддържащи мерки и съответно кръвопреливане. Активните мерки



(като използване на активен въглен) може да не са ефикасни при предозиране с меркаптопурин монохидрат, освен ако процедурата се предприеме до 60 минути след поглъщането.

Допълнителното лечение трябва да бъде според клиничната необходимост или както е препоръчано от националния токсикологичен център, ако е приложимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, антиметаболити, пуринови аналози, АТС код: L01BB02.

Механизъм на действие

Меркаптопурин монохидрат е сулфхидрилов аналог на пуриновите бази аденин и хипоксантин и действа като цитотоксичен антиметаболит.

Меркаптопурин монохидрат е неактивен прекурсор, който действа като пуринов антагонист, но трябва да навлезе в клетката и да претърпи вътреклетъчен анаболизъм до тиогуанинови нуклеотиди, за да прояви цитотоксичност. Метаболитите на меркаптопурин монохидрат инхибират пуриновата синтеза *de novo* и взаимните превръщания на пуриновите нуклеотиди. Освен това тиогуаниновите нуклеотиди се включват в нуклеиновите киселини и това допринася за цитотоксичните ефекти на активното вещество. Обикновено съществува кръстосана резистентност между меркаптопурин монохидрат и 6-тиогуанин.

Фармакодинамични ефекти

Цитотоксичният ефект на меркаптопурин монохидрат може да бъде свързан с концентрацията на тиогуанинови нуклеотиди в еритроцитите, но не и с концентрацията на меркаптопурин монохидрат в плазмата.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличността на перорално приложен меркаптопурин монохидрат показва значителни интериндивидуални различия, което вероятно е резултат от неговия метаболизъм при първо преминаване. При перорално приложение на доза 75 mg/m² при седем педиатрични пациенти бионаличността е средно 16% от приложената доза, като стойностите при отделните пациенти са в диапазон от 5% до 37%.

След перорално приложение на меркаптопурин монохидрат 75 mg/m² на 14 деца с остра лимфобластна левкемия средната C_{max} е била 0,89 µmol/l с диапазон от 0,29 µmol/l до 1,82 µmol/l, а T_{max} е било около 2,2 часа с диапазон от 0,5 до 4 часа.

Средната относителна бионаличност на меркаптопурин монохидрат след прием с храна и мляко е приблизително с 26% по-ниска в сравнение с прием сутрин на гладно. Меркаптопурин монохидрат не е стабилен в млякото поради наличието на ксантиноксидаза (разграждане 30% за 30 минути) (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Разпределение

Концентрациите на меркаптопурин монохидрат в цереброспиналната течност (ликвор) са ниски или незначителни след интравенозно или перорално приложение (съотношение ликвор/плазма от 0,05 до 0,27). Концентрациите в ликвора са по-високи след интратекално приложение.



Биотрансформация

Меркаптопурин монохидрат се метаболизира по много многостепени пътища към активни и неактивни метаболити. Поради комплексния метаболизъм, инхибиране на един ензим не обяснява всички случаи на липса на ефикасност и/или изразена миелосупресия.

Преобладаващите ензими, отговорни за метаболизма на меркаптопурин монохидрат или неговите метаболити са: полиморфният ензим тиопурин-S-метилтрансфераза (TPMT), ксантиноксидаза, инозинмонофосфатдехидрогеназа (IMPDH) и хипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза (HPRТ). Допълнителни ензими, участващи в образуването на активни и неактивни метаболити са: гуанозинмонофосфатсинтетаза (GMPS, която образува тиогуанинови нуклеотиди) и инозинтрифосфатпирофосфатаза (ITPase). Множество неактивни метаболити се образуват и по други пътища.

Има доказателства, че полиморфизми в гените, кодиращи различните ензимни системи, участващи в метаболизма на меркаптопурин монохидрат, могат да предскажат нежелани лекарствени реакции към терапия с меркаптопурин монохидрат. Например при хората с дефицит на TPMT се получават много високи цитотоксични концентрации на тиогуанинови нуклеотиди (вж. точка 4.4).

Елиминиране

При проучване с 22 възрастни пациенти средният клирънс и полуживот след интравенозна инфузия на меркаптопурин монохидрат са съответно 864 ml/min/m² и 0,9 часа. Средният бъбречен клирънс при 16 от тези пациенти е 191 ml/min/m². След интравенозно приложение само около 20 % от дозата се екскретира в урината като непроменено вещество. При проучване със 7 пациенти в детска възраст средният клирънс и полуживот след интравенозна инфузия на меркаптопурин монохидрат са съответно 719 (± 610) ml/min/m² и 0,9 (± 0,3) часа.

Специални популации пациенти

- **Старческа възраст**

Не са проведени специфични проучвания при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

- **Пациенти с бъбречно увреждане**

Проучванията с прекурсор на меркаптопурин монохидрат не показват разлика във фармакокинетиката на меркаптопурин монохидрат при пациенти с уремия в сравнение с пациенти с бъбречна трансплантация. Малко се знае за активните метаболити на меркаптопурин монохидрат при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Меркаптопурин монохидрат и/или метаболитите му се елиминират чрез хемодиализа, като приблизително 45% от радиоактивните метаболити се елиминират по време на диализа с продължителност 8 часа.

- **Пациенти с чернодробно увреждане**

Проучване с прекурсор на меркаптопурин монохидрат е проведено в три групи пациенти с бъбречна трансплантация: такива без чернодробно заболяване, с чернодробно увреждане (но без цироза) и с чернодробно увреждане с цироза. Проучването е показало, че експозицията на меркаптопурин монохидрат е 1,6 пъти по-висока при пациенти с чернодробно увреждане (но без цироза) и 6 пъти по-висока при пациенти с чернодробно увреждане с цироза, в сравнение с пациентите без чернодробно заболяване (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).



5.3 Предклинични данни за безопасност

Генотоксичност

Както останалите антимеркаптопуринови монохидрати, меркаптопурин монохидрат е мутагенен и причинява хромозомни аберации *in vitro* и *in vivo* при мишки и плъхове.

Канцерогенност

Предвид генотоксичния потенциал, меркаптопурин монохидрат е потенциално канцерогенен.

Тератогенност

Приложен в дози, които не са токсични за майката, меркаптопурин монохидрат води до ембриолеталитет и тежки тератогенни ефекти при мишки, плъхове, хамстери и зайци. При всичките видове степента на ембриотоксичност и типът на малформациите зависят от дозата и стадия на бременността по време на приложението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Модифицирано царевично нишесте
Стеаринова киселина
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Бутилката да се съхранява плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Вторична опаковка – картонена кутия.
Първична опаковка – стъклена бутилка с кехлибарен цвят.
Количество в една опаковка – 25 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Безопасна работа

Препоръчително е с таблетките меркаптопурин монохидрат да се борава съгласно инструкциите и препоръките и/или разпоредби за работа и унищожаване на цитотоксични вещества.



Всеки, който борави с Пури-Нетол, трябва да си измива ръцете преди и след всяко прилагане на доза. За намаляване на риска от експозиция родителите и лицата, грижещи се за пациента, трябва да са с ръкавици за еднократна употреба, когато пипат Пури-Нетол.

Трябва да се избягва съприкосновение на Пури-Нетол с кожата или лигавиците. В случай, че кожа или лигавица влезе в контакт с Пури-Нетол, тя трябва веднага да се измие обилно със сапун и вода.

Жени, които са бременни, възнамеряват да забременеят или кърмят, не трябва да боравят с Пури-Нетол (вж. точка 4.6).

Родителите/лицата, грижещи се за пациента, и пациентите трябва да бъдат инструктирани да държат Пури-Нетол на място недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане може да е смъртоносно за деца.

Изхвърляне

Пури-Нетол е цитотоксичен. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се унищожават в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Ирландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per № 20020820

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14.10.2002 г.
Дата на последно подновяване: 19.11.2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА 09/2024

