

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Puri-Nethol 50 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 50 mg monohydrátu merkaptopurínu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Svetložlté, okrúhle, bikonvexné tablety s deliacou ryhou na jednej strane a označením „PT“ a „50“ po oboch stranách deliacej ryhy a hladké na druhej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Monohydrát merkaptopurínu je určený na liečbu akútnej leukémie u dospelých, dospievajúcich a detí. Môže sa použiť pri:

- akútnej lymfoblastovej leukémii (ALL),
- akútnej promyelocytovej leukémii (APL)/akútnej myeloidnej leukémii M3 (AML M3).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na liečbu monohydrátom merkaptopurínu má dohliadať lekár alebo iný zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s ALL a APL (AML M3).

Dávkovanie

Dávka sa určuje na základe pozorne sledovanej hematotoxicity a má sa s opatrnosťou upraviť tak, aby vyhovovala konkrétnemu pacientovi v súlade s použitým liečebným protokolom.

V závislosti od fázy liečby má byť úvodná alebo cieľová dávka nižšia u pacientov so zníženou alebo neprítomnou aktivitou enzýmu tiopurínmetyltransferázy (TPMT) (pozri časť 4.4).

U dospelých a detí je zvyčajná dávka 2,5 mg/kg telesnej hmotnosti denne alebo 50 až 75 mg/m² telesného povrchu denne, ale dávka a dĺžka trvania podávania závisí od povahy a dávkovania ďalších cytostatík podávaných spolu s monohydrátom merkaptopurínu.

Dávkovanie je potrebné starostlivo upraviť tak, aby vyhovovalo individuálnemu pacientovi.

Monohydrát merkaptopurínu sa používal v rôznych kombináciách liečebných cyklov pri akútnej leukémii a podrobné informácie je potrebné preštudovať v literatúre a aktuálnych liečebných usmerneniach.

Štúdie uskutočnené u detí s akútnou lymfoblastovou leukémiou naznačili, že podávanie monohydrátu merkaptopurínu večer znížilo riziko relapsu v porovnaní s podávaním ráno.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U týchto pacientov sa odporúča sledovať renálne a hepatálne funkcie a v prípade ich poškodenia je potrebné zvážiť zníženie dávkovania monohydrátu merkaptopurínu.

Porucha funkcie obličiek

Keďže sa farmakokinetika monohydrátu merkaptopurínu pri poruche funkcie obličiek formálne neskúmala, nie je možné poskytnúť žiadne špecifické odporúčania týkajúce sa dávky. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má zvážiť nižšia úvodná dávka, pretože porucha funkcie obličiek môže viesť k spomaleniu eliminácie monohydrátu merkaptopurínu a jeho metabolitov, a tým aj k väčšiemu kumulatívne účinku. Pacientov je potrebné pozorne sledovať z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií spojených s dávkou.

Porucha funkcie pečene

Keďže sa farmakokinetika monohydrátu merkaptopurínu pri poruche funkcie pečene formálne neskúmala, nie je možné poskytnúť žiadne špecifické odporúčania týkajúce sa dávky. Vzhľadom na možnosť zníženej eliminácie monohydrátu merkaptopurínu sa má u pacientov s poruchou funkcie pečene zvážiť znížená úvodná dávka. Pacientov je potrebné pozorne sledovať z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií spojených s dávkou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Prechod z tablety na perorálnu suspenziu a opačne

Monohydrát merkaptopurínu je dostupný aj vo forme perorálnej suspenzie. Perorálna suspenzia a tableta obsahujúce monohydrát merkaptopurínu nie sú bioekvivalentné, pokiaľ ide o maximálnu plazmatickú koncentráciu, a preto sa pri prechode z jednej liekovej formy na druhú odporúča intenzívne hematologické sledovanie pacienta (pozri časť 5.2).

Kombinácia s inhibítormi xantínoxidázy

Pri súbežnom podávaní inhibítorov xantínoxidázy, alopurinolu, oxipurinolu alebo tiopurinolu a monohydrátu merkaptopurínu je nevyhnutné, aby sa podávalo len 25 % zvyčajnej dávky monohydrátu merkaptopurínu, pretože tieto liečivá znižujú mieru katabolizmu monohydrátu merkaptopurínu. Súbežnému podávaniu ostatných inhibítorov xantínoxidázy, ako je napr. febuxostat sa má predísť (pozri časť 4.5).

Pacienti s deficitom TPMT

Monohydrát merkaptopurínu sa metabolizuje prostredníctvom polymorfného enzýmu TPMT. U pacientov s nízkou alebo dedičnou nedostatočnosťou aktivity tiopurin-S-metyltransferázy (TPMT) sa vyskytuje zvýšené riziko závažných toxických účinkov vyvolaných konvenčnými dávkami monohydrátu merkaptopurínu a vo všeobecnosti vyžadujú značné zníženie dávky. Optimálna počiatková dávka pre pacientov s homozygotným deficitom nebola stanovená. Na identifikáciu pacientov s nedostatočnou alebo zníženou aktivitou TPMT sa môže použiť genotypovanie alebo fenotypovanie TPMT. Testovanie TPMT nemôže nahradiť hematologické sledovanie u pacientov užívajúcich monohydrát merkaptopurínu (pozri časť 4.4 a 5.2).

Pacienti s variantom NUDT15

Pacienti so zdedeným zmutovaným génom NUDT15 sú vystavení zvýšenému riziku závažnej toxicity spôsobenej monohydrátom merkaptopurínu (pozri časť 4.4). V prípade týchto pacientov je vo všeobecnosti potrebné zníženie dávky, a to najmä u tých, ktorí sú homozygotmi variantu NUDT15 (pozri časť 4.4). Pred začatím liečby monohydrátom merkaptopurínu je možné zvážiť genotypové testovanie variantov NUDT15. V každom prípade treba pozorne sledovať krvný obraz.

Spôsob podávania

Monohydrát merkaptopurínu sa môže užívať s jedlom alebo nalačno, ale spôsob podávania lieku sa má u pacientov štandardizovať. Dávka sa nemá užívať s mliekom ani mliečnymi výrobkami (pozri časť 4.5). Monohydrát merkaptopurínu sa má užiť najmenej 1 hodinu pred konzumáciou mlieka alebo mliečnych výrobkov alebo 2 hodiny po ich konzumácii.

Monohydrát merkaptopurínu má v priebehu dňa premenlivú farmakokinetiku a účinnosť. Podávanie lieku večer v porovnaní s podávaním ráno môže znížiť riziko relapsu. Denná dávka monohydrátu merkaptopurínu sa má preto podávať večer.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Súbežné použitie s vakcínou proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Puri-Nethol je účinným cytotoxickým liekom a má sa užívať len pod vedením lekárov so skúsenosťami s podávaním takýchto látok.

Sledovanie

Pretože má monohydrát merkaptopurínu výrazne myelosupresívny účinok, počas indukcie remisie je potrebné denne sledovať celkový krvný obraz. Počas liečby je potrebné pacientov dôkladne sledovať.

Cytotoxicita a hematologické sledovanie

Liečba monohydrátom merkaptopurínu spôsobuje útlm funkcie kostnej drene, ktorý vedie k vzniku leukopénie a trombocytopénie a zriedkavejšie k vzniku anémie. Počas liečby sa majú pozorne sledovať hematologické parametre. Počet leukocytov a trombocytov po ukončení liečby naďalej klesá, preto pri prvom prejave nezvyčajne veľkého poklesu ich počtu sa má liečba ihneď prerušiť. Útlm funkcie kostnej drene je reverzibilný, ak sa monohydrát merkaptopurínu včas vysadí.

Existujú jedinci s vrodenuou deficienciou aktivity enzýmu TPMT, ktorí sú veľmi citliví na myelosupresívny účinok monohydrátu merkaptopurínu a náchylní na vznik rýchleho útlmu funkcie kostnej drene po začatí liečby monohydrátom merkaptopurínu. Tento problém sa môže zhoršiť pri súbežnom podávaní liečiv, ktoré inhibujú TPMT, ako napríklad olsalazín, mesalazín alebo sulfasalazín. Niektoré laboratória ponúkajú testovanie deficiencie TPMT, hoci sa nepreukázalo, že tieto testy identifikujú všetkých pacientov s rizikom závažnej toxicity. Z tohto dôvodu je potrebné pozorné sledovanie krvného obrazu. U pacientov s homozygotnou deficienciou TPMT sa vo všeobecnosti vyžadujú podstatné zníženia dávky, aby sa predišlo život ohrozujúcemu útlmu funkcie kostnej drene.

U jedincov užívajúcich monohydrát merkaptopurínu v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi bola hlásená možná súvislosť medzi zníženou aktivitou TPMT a sekundárnymi leukémiami a myelodyspláziou (pozri časť 4.8).

Pri zmene z rôznych liekových foriem monohydrátu merkaptopurínu sa u pacienta odporúča zvýšené sledovanie hematologických parametrov.

Imunosupresia

Imunizácia pomocou vakcíny obsahujúcej živé mikroorganizmy môže u hostiteľov s oslabeným imunitným systémom spôsobiť infekciu. Imunizácia vakcínami obsahujúcimi živé mikroorganizmy sa preto neodporúča.

Vo všetkých prípadoch nesmú pacienti v remisii dostať vakcínu obsahujúcu živé mikroorganizmy dovtedy, kým sa u pacienta nebude predpokladať, že bude schopný na vakcínu reagovať. Interval medzi vysadením chemoterapie a obnovou schopnosti reagovať na vakcínu u pacienta závisí od intenzity a typu imunosupresie vyvolanej použitými liekmi, základným ochorením a inými faktormi.

Súbežné podávanie ribavirínu a monohydrátu merkaptopurínu sa neodporúča. Ribavirín môže znížiť účinnosť a zvýšiť toxicitu monohydrátu merkaptopurínu (pozri časť 4.5).

Počas indukcie remisie pri akútnej myeloidnej leukémii môže pacient často prekonať obdobie relatívnej aplázie kostnej drene a je dôležité, aby boli k dispozícii vhodné podporné prostriedky.

Môže byť potrebné, aby sa dávkovanie monohydrátu merkaptopurínu znížilo, ak sa toto liečivo kombinuje s ďalšími liekmi, ktorých primárnou alebo sekundárnou toxicitou je myelosupresia (pozri časť 4.5).

Hepatotoxicita

Monohydrát merkaptopurínu je hepatotoxický a počas liečby sa majú v týždenných intervaloch sledovať vyšetrenia funkcie pečene. Najmä plazmatické hladiny gamaglutamyltransferázy (GGT) môžu predurčovať vysadenie lieku z dôvodu hepatotoxicity. Častejšie sledovanie sa môže odporučiť u pacientov s existujúcou poruchou funkcie pečene a u pacientov, ktorí užívajú iné potenciálne hepatotoxické liečivá. Pacientov je potrebné poučiť, aby v prípade výskytu žltacky ihneď prerušili užívanie monohydrátu merkaptopurínu (pozri časť 4.8).

Renálna toxicita

Počas indukcie remisie, kedy môže dôjsť k rýchlej lýze buniek, sa majú sledovať hladiny kyseliny močovej v krvi a moči, pretože sa môže objaviť hyperurikémia a/alebo hyperurikozúria s rizikom urátovej nefropatie. Prípadné renálne komplikácie je možné minimalizovať hydratáciou a alkalizáciou moču.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Počas podávania monohydrátu merkaptopurínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo poruchou funkcie pečene je potrebné postupovať s opatnosťou (pozri časť 4.2 a 5.2).

U týchto pacientov sa má zvážiť zníženie dávkovania a hematologická odpoveď sa má pozorne sledovať.

Pankreatitída v rámci liečby mimo schválených indikácií u pacientov so zápalovým ochorením čriev

U pacientov liečených na neschválenú indikáciu zápalového ochorenia čriev bola s frekvenciou výskytu > 1/100 až < 1/10 („časté“) hlásená pankreatitída.

Mutagenita a karcinogenita

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane monohydrátu merkaptopurínu, existuje zvýšené riziko vzniku lymfoproliferatívnych porúch a iných malignít, najmä kožných karcinómov (melanómu a iných karcinómov), sarkómov (Kaposiho sarkómu a iných sarkómov) a karcinómu krčka maternice *in situ*. Zdá sa, že toto zvýšené riziko súvisí so stupňom a s trvaním imunosupresie. Bolo hlásené, že vysadenie imunosupresie môže viesť k čiastočnej regresii lymfoproliferatívnej poruchy.

Liečebný režim obsahujúci viacero imunosupresív (vrátane tiopurínov) sa má preto používať s opatnosťou, pretože môže viesť k vzniku lymfoproliferatívnych porúch, pričom bolo hlásené, že niektoré poruchy viedli k úmrtiu. Kombinácia viacerých imunosupresív podávaných súbežne zvyšuje riziko lymfoproliferatívnych porúch súvisiacich s Epsteinovým-Barrovým vírusom (EBV).

Zvýšenia chromozomálnych aberácií boli pozorované v periférnych lymfocytoch leukemických pacientov, u pacienta s karcinómom renálnych buniek, ktorý užíval neudanú dávku monohydrátu merkaptopurínu a u pacientov s chronickým ochorením obličiek liečených dávkami 0,4 – 1,0 mg/kg/deň.

Vzhľadom na jeho účinok na bunkovú kyselinu deoxyribonukleovú (DNA), je monohydrát merkaptopurínu potenciálne karcinogénny a pri tejto liečbe je potrebné vziať do úvahy teoretické riziko karcinogenézy.

Boli popísané dva prípady výskytu akútnych non-lymfatických leukémií u pacientov, ktorí užívali monohydrát merkaptopurínu v kombinácii s ďalšími liekmi, kvôli iným ako neoplastickým ochoreniam. Bol hlásený jeden prípad, v ktorom bol pacient liečený kvôli pyoderma gangrenosum monohydrátom merkaptopurínu a neskôr u neho vznikla akútna non-lymfatická leukémia, ale nie je jasné, či to bola súčasť prirodzeného priebehu ochorenia alebo či mal monohydrát merkaptopurínu kauzálnu úlohu.

U jedného pacienta s Hodgkinovou chorobou, ktorý bol liečený monohydrátom merkaptopurínu v kombinácii s viacerými ďalšími cytostatikami, sa objavila akútna myeloidná leukémia.

U jednej pacientky užívajúcej monohydrát merkaptopurínu na liečbu myastenie gravis došlo po dvanásť a pol roku ku vzniku chronickej myeloidnej leukémie.

Hepatosplenický T-bunkový lymfóm bol hlásený u pacientov so zápalovým ochorením čriev* liečených azatioprínom (prekurzor monohydrátu merkaptopurínu) alebo monohydrátom merkaptopurínu, buď súbežne s liečbou protilátkou anti-TNF alfa alebo bez nej. Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má agresívny priebeh ochorenia a zvyčajne je fatálny (pozri tiež časť 4.8).

*zápalové ochorenie čriev (inflammatory bowel disease, IBD) je neschválená indikácia.

Syndróm aktivácie makrofágov

Syndróm aktivácie makrofágov (MAS) je známa, život ohrozujúca porucha, ktorá sa môže vyvinúť u pacientov s autoimunitnými ochoreniami, najmä so zápalovým ochorením čriev (IBD, inflammatory bowel disease), čím by sa mohla zvýšiť náchylnosť na vznik tohto ochorenia pri použití monohydrátu merkaptopurínu. Ak vznikne MAS alebo je podozrenie na MAS, treba čo najskôr pacienta vyhodnotiť a začať liečbu, pričom liečba monohydrátom merkaptopurínu sa má ukončiť. Lekári majú venovať pozornosť príznakom infekcie, ako je EBV a cytomegalovírus (CMV), pretože sú to známe spúšťače MAS.

Poruchy metabolizmu a výživy

Podávanie purínových analógov, azatioprínu a monohydrátu merkaptopurínu, môže interferovať s metabolickou dráhou niacínu, čo môže viesť k nedostatku kyseliny nikotínovej (pelagre). Pri užívaní azatioprínu a monohydrátu merkaptopurínu bolo hlásených niekoľko prípadov, najmä u pacientov s IBD (Crohnova choroba, ulcerózna kolitída). Diagnózu pelagry je potrebné zvážiť u pacienta, ktorý má lokalizovanú pigmentovú vyrážku (dermatitídu), gastroenteritídu (hnačku) alebo neurologické deficity vrátane zníženia kognitívnych funkcií (demencie). Musí sa začať s vhodnou lekárskou starostlivosťou so suplementáciou niacínu/nikotínamidu a musí sa zvážiť aj zníženie dávky azatioprínu alebo prerušenie jeho podávania.

Infekcie

Pacienti liečení monohydrátom merkaptopurínu samotným alebo v kombinácii s inými imunosupresívnymi látkami vrátane kortikosteroidov preukázali zvýšenú náchylnosť na vírusové, hubové a bakteriálne infekcie (vrátane závažnej alebo atypickej infekcie) a reaktiváciu vírusu. Infekčné ochorenie a komplikácie môžu byť u týchto pacientov závažnejšie ako u neliečených pacientov.

Pred začatím liečby sa má vziať do úvahy predchádzajúca expozícia vírusu varicella zoster alebo infikovanie týmto vírusom. V prípade potreby možno zvážiť miestne usmernenia vrátane profylaktickej liečby. Pred začatím liečby sa má zvážiť sérologické testovanie s ohľadom na hepatitídu B. V prípadoch, ktoré boli pri sérologickom testovaní potvrdené ako pozitívne, možno zvážiť miestne usmernenia vrátane profylaktickej liečby. U pacientov užívajúcich monohydrát merkaptopurínu na liečbu ALL boli hlásené prípady neutropenickej sepsy.

Ak sa pacient infikuje počas liečby, majú sa vykonať príslušné opatrenia, ktoré môžu zahŕňať vhodnú antimikrobiálnu liečbu a podpornú starostlivosť.

Pacienti s variantom NUDT15

Pacienti so zdedeným zmutovaným génom NUDT15 sú pri konvenčných dávkach liečby tiopurinom vystavení zvýšenému riziku závažnej toxicity spôsobenej monohydrátom merkaptopurínu, ako je skorá leukopénia a alopecia. U týchto pacientov sa vo všeobecnosti vyžaduje zníženie dávky, najmä u tých, ktorí sú homozygotní pre variant NUDT15 (pozri časť 4.2). Frekvencia výskytu NUDT15 c.415C>T má etnickú variabilitu približne 10 % u Východoázijských, 4 % u Hispáncov, 0,2 % u Európanov a 0 % u Afričanov. V každom prípade treba pozorne sledovať krvný obraz.

Pediatrická populácia

U detí s ALL užívajúcich monohydrát merkaptopurínu boli hlásené prípady symptomatickej hypoglykémie (pozri časť 4.8). Väčšina hlásených prípadov bola u detí mladších ako šesť rokov alebo u detí s nízkym indexom telesnej hmotnosti.

Interakcie

Inhibitory xantínoxidázy

Pacienti liečení inhibítormi xantínoxidázy, alopurinolom, oxipurinolom alebo tiopurinolom a monohydrátom merkaptopurínu majú dostávať len 25 % zvyčajnej dávky monohydrátu merkaptopurínu, pretože alopurinol znižuje rýchlosť katabolizmu monohydrátu merkaptopurínu (pozri časť 4.2 a 4.5).

Antikoagulancia

Pri súbežnom podávaní perorálnych antikoagulancií s monohydrátom merkaptopurínu sa odporúča pozornejšie sledovanie INR (medzinárodný normalizovaný pomer) (pozri časť 4.5).

Nedostatok TPMT

Existujú jedinci s vrozeným deficitom enzýmu tiopurinmetyltransferázy (TPMT), ktorí môžu byť nezvyčajne citliví voči myelosupresívnemu účinku monohydrátu merkaptopurínu a majú po začatí liečby monohydrátom merkaptopurínu sklon k rýchlemu vzniku útlmu kostnej drene. Tento problém sa môže zhoršiť súbežným podávaním s liečivami, ktoré inhibujú TPMT, ako je napr. olsalazín, mesalazín alebo sulfasalazín. U jedincov užívajúcich monohydrát merkaptopurínu v kombinácii s inými cytostatikami bola hlásená aj možná súvislosť medzi zníženou aktivitou TPMT a sekundárnymi leukémiami a myelodyspláziou (pozri časť 4.8). U približne 0,3 % (1:300) pacientov sa vyskytovala malá alebo nebola prítomná žiadna detegovateľná aktivita enzýmu. U približne 10 % pacientov sa vyskytovala nízka alebo stredná aktivita TPMT a u 90 % jedincov bola aktivita TPMT normálna. Môže tiež existovať skupina približne 2 % jedincov, u ktorých sa vyskytuje veľmi vysoká aktivita TPMT. Niektoré laboratória ponúkajú testy TPMT, hoci sa nedokázalo, že tieto testy identifikujú všetkých pacientov, ktorí sú vystavení riziku závažnej toxicity. Z tohto dôvodu je stále potrebné pozorné sledovanie krvného obrazu.

Skrížená rezistencia

Medzi monohydrátom merkaptopurínu a 6-tioguanínom zvyčajne existuje skrížená rezistencia.

Precitlivosť

Pacientom s podozrením na prítomnosť reakcie z precitlivosti na monohydrát merkaptopurínu v minulosti sa nemá odporúčať užívanie jeho prekursora azatioprínu, pokiaľ sa precitlivosť na monohydrát merkaptopurínu u pacienta nepotvrdila alergologickými vyšetreniami a výsledok testu nebol negatívny na azatioprin. Keďže je azatioprin prekursorom monohydrátu merkaptopurínu, pred začiatkom liečby sa u pacientov s výskytom precitlivosti na azatioprin v minulosti musí zhodnotiť precitlivosť na monohydrát merkaptopurínu.

Leschov-Nyhanov syndróm

Obmedzené dôkazy naznačujú, že ani monohydrát merkaptopurínu a ani jeho prekursor azatioprin nie je účinný u pacientov so zriedkavou vrozenou poruchou úplnej deficiencie hypoxantínguanínfosforibozyltransferázy (Leschov-Nyhanov syndróm). U týchto pacientov sa používanie monohydrátu merkaptopurínu neodporúča.

Expozícia UV

Pacienti liečení monohydrátom merkaptopurínu sú citlivejší na slnko. Expozícia slnečnému žiareniu alebo UV žiareniu sa má obmedziť a pacientom sa má odporučiť, aby si obliekali ochranné oblečenie a používali opaľovacie krémy s vysokým ochranným faktorom.

Pomocné látky

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Bezpečné zaobchádzanie s tabletami monohydrátu merkaptopurínu, pozri časť 6.6.

4.5 Liekové a iné interakcie

Podávanie monohydrátu merkaptopurínu s jedlom môže mierne znížiť systémovú expozíciu. Monohydrát merkaptopurínu sa môže užívať s jedlom alebo nalačno, ale spôsob podávania sa má u pacientov štandardizovať, aby sa predišlo veľkým odlišnostiam v expozícii. Dávka sa nemá užívať s mliekom alebo mliečnymi výrobkami, pretože obsahujú xantínoxidázu, enzým metabolizujúci monohydrát merkaptopurínu, čo môže viesť k zníženým plazmatickým koncentráciám monohydrátu merkaptopurínu.

Účinky monohydrátu merkaptopurínu na iné lieky

Súbežné podávanie vakcíny proti žltej zimnici je kontraindikované vzhľadom na riziko smrteľného ochorenia u pacientov s poruchou funkcie imunitného systému (pozri časť 4.3).

Očkovanie inými vakcínami obsahujúcimi živé mikroorganizmy sa neodporúča u jedincov s poruchou funkcie imunitného systému (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciá

Pri súbežnom podávaní s monohydrátom merkaptopurínu bola hlásená inhibícia antikoagulačného účinku warfarínu. Počas súbežného podávania s perorálnymi antikoagulanciami sa odporúča sledovať hodnotu INR (medzinárodný normalizovaný pomer).

Antiepileptiká

Cytotoxické látky môžu znížiť absorpciu fenytoínu v čreve. Odporúča sa pozorné sledovanie sérových hladín fenytoínu. Je možné, že sa zmenia aj hladiny iných antiepileptík. Počas liečby monohydrátom merkaptopurínu sa majú pozorne sledovať sérové hladiny antiepileptík a dávka sa má podľa potreby upraviť.

Účinky iných liekov na monohydrát merkaptopurínu

Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol a iné inhibítory xantínoxidázy

Alopurinol, oxipurinol a tiopurinol inhibujú aktivitu xantínoxidázy, čo má za následok zníženie konverziu biologicky aktívnej kyseliny 6-tioinozínovej na biologicky inaktívnu kyselinu 6-tiomočovú. Pri súbežnom podávaní alopurinolu a monohydrátu merkaptopurínu je dôležité, aby sa podávala len štvrtina zvyčajnej dávky lieku s obsahom monohydrátu merkaptopurínu, pretože alopurinol znižuje rýchlosť metabolizmu monohydrátu merkaptopurínu prostredníctvom xantínoxidázy. Metabolizmus monohydrátu merkaptopurínu môžu znížiť aj iné inhibítory xantínoxidázy, ako napríklad febuxostat. Súbežné podávanie sa neodporúča, pretože nie sú dostupné dostatočné údaje na určenie adekvátneho zníženia dávky.

Aminosalicyláty

Existujú dôkazy *in vitro* a *in vivo*, že deriváty aminosalicylátov (napr. olsalazín, mesalazín alebo sulfasalazín) inhibujú enzým TPMT. Preto môže byť potrebné zvážiť podávanie nižších dávok monohydrátu merkaptopurínu pri súbežnom podávaní derivátov aminosalicylátov (pozri časť 4.4).

Metotrexát

Metotrexát podávaný perorálne v dávke 20 mg/m² zvýšil hodnotu AUC monohydrátu merkaptopurínu približne o 31 % a metotrexát podávaný intravenózne v dávke 2 g/m² zvýšil hodnotu AUC

monohydrátu merkaptopurínu o 69 % a metotrexát podávaný intravenózne v dávke 5 g/m² zvýšil hodnotu AUC monohydrátu merkaptopurínu o 93 %. Preto je pri súbežnom podávaní monohydrátu merkaptopurínu a vysokých dávok metotrexátu potrebné upraviť dávku a počet leukocytov sa má veľmi pozorne sledovať.

Infliximab

Medzi azatioprinom, ktorý je prekursorom monohydrátu merkaptopurínu, a infliximabom sa pozorovali interakcie. U pacientov dostávajúcich prebiehajúcu liečbu sa objavili prechodné zvýšenia hladín 6-TGN (nukleotid 6-tioguanínu, čo je účinný metabolit azatioprinu) a poklesy v priemernom počte leukocytov v prvých týždňoch po infúzii infliximabu, ktoré sa vrátili na pôvodné hladiny po 3 mesiacoch. Preto je nevyhnutné starostlivé sledovanie hematologických parametrov, ak sa monohydrát merkaptopurínu podáva súbežne s liečbou infliximabom.

Ribavirín

Ribavirín inhibuje enzým inozín-monofosfát-dehydrogenázu (IMPDH), čo vedie k zníženej tvorbe aktívnych 6-tioguanínových nukleotidov. Po súbežnom podávaní prekursora monohydrátu merkaptopurínu a ribavirínu bola hlásená závažná myelosupresia; preto sa súbežné podávanie ribavirínu a monohydrátu merkaptopurínu neodporúča (pozri časť 4.4 a 5.2).

Myelosupresívne látky

Pri podávaní monohydrátu merkaptopurínu v kombinácii s ďalšími myelosupresívnymi látkami je potrebné postupovať s opatnosťou; môže byť potrebné zníženie dávky na základe výsledkov hematologického sledovania (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a dojčenie

Antikoncepcia u mužov a žien

Dôkaz teratogenity monohydrátu merkaptopurínu u ľudí nie je jednoznačný. Sexuálne aktívni muži aj ženy majú používať účinné metódy antikoncepcie počas liečby a najmenej tri mesiace po užití poslednej dávky. Štúdie na zvieratách naznačujú embryotoxické a embryoletálne účinky (pozri časť 5.3).

Gravidita

Monohydrát merkaptopurínu sa nemá podávať počas gravidity alebo ženám vo fertilnom veku bez dôkladného posúdenia rizika oproti prínosu.

Preukázalo sa, že dochádza k významnému prechodu monohydrátu merkaptopurínu a jeho metabolitov placentou a amniotickou tekutinou z matky na plod.

Boli hlásené prípady predčasného narodenia a nízkej pôrodnej hmotnosti po expozícii monohydrátu merkaptopurínu u matky. Boli hlásené aj prípady vrodených abnormalít a spontánneho potratu po expozícii u matky alebo otca. Boli hlásené prípady početných vrodených abnormalít po liečbe matky monohydrátom merkaptopurínu v kombinácii s inými chemoterapeutickými liekmi.

Z novšej epidemiologickej správy vyplýva, že sa nepozorovalo zvýšené riziko predčasného narodenia, nízkej pôrodnej hmotnosti u detí narodených v riadnom termíne alebo vrodených abnormalít u žien liečených monohydrátom merkaptopurínu počas gravidity.

Novorodencov matiek liečených monohydrátom merkaptopurínu počas gravidity sa odporúča sledovať z hľadiska hematologických porúch a porúch imunitného systému.

Dojčenie

Monohydrát merkaptopurínu sa zistil v kolostre a materskom mlieku žien užívajúcich liečbu azatioprinom, a preto ženy užívajúce monohydrát merkaptopurínu nemajú dojčiť.

Fertilita

Účinok liečby monohydrátom merkaptopurínu na fertilitu ľudí nie je známy, ale boli hlásené prípady úspešného otcovstva/materstva po liečbe v detstve alebo počas dospievania.

Po expozícii monohydrátu merkaptopurínu v kombinácii s kortikosteroidmi bola hlásená prechodná závažná oligospermia.

Expozícia u matky

Pri podávaní monohydrátu merkaptopurínu ako jediného cytostatika gravidným ženám, hlavne ak sa podával pred počatím alebo po prvom trimestri, sa narodili zdravé deti. Po expozícii u matky bol hlásený výskyt potratov a predčasných pôrodov. Po liečbe matky monohydrátom merkaptopurínu v kombinácii s ďalšími cytostatikami boli hlásené početné kongenitálne abnormality. Po expozícii u matky sa hlásili potraty a predčasný pôrod. Po liečbe monohydrátom merkaptopurínu v kombinácii s iných cytostatikami sa hlásili viacnásobné vrodené abnormality.

Expozícia u otca

Po expozícii monohydrátu merkaptopurínu u otca boli hlásené kongenitálne abnormality a spontánny potrat.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa vplyvu monohydrátu merkaptopurínu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Z farmakologických vlastností lieku sa nepriaznivý účinok na tieto aktivity nedá predpokladať.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Hlavným nežiaducim účinkom liečby monohydrátom merkaptopurínu je útlm kostnej drene, ktorý vedie k vzniku leukopénie a trombocytopénie.

Pre monohydrát merkaptopurínu je k dispozícii málo klinickej dokumentácie, ktorá sa môže použiť ako podporná pri určení presnej frekvencie nežiaducich účinkov. Kategórie frekvencií priradené k nežiaducim reakciám lieku nižšie predstavujú odhady: pri väčšine reakcií nie sú k dispozícii vhodné údaje na určenie miery výskytu. Nežiaduce účinky sa môžu líšiť v miere výskytu v závislosti od užívanej dávky a tiež od toho, či sa liek podával v kombinácii s inými liečivami.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce udalosti boli identifikované ako nežiaduce reakcie. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánového systému a frekvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

neznáme (z dostupných údajov)

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánového systému		Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Menej časté	bakteriálne a vírusové infekcie, infekcie spojené s neutropéniou
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Zriedkavé	novotvary vrátane lymfoproliferatívnych porúch, kožné karcinómy (melanómy a iné karcinómy), sarkómy (Kaposiho sarkóm a iné sarkómy)

		a karcinóm krčku maternice <i>in situ</i> (pozri časť 4.4).
	Veľmi zriedkavé	sekundárna leukémia a myelodysplázia (pozri časť 4.4)
	Neznáme	hepatosplenický T-bunkový lymfóm u pacientov s IBD (neschválená indikácia) pri používaní v kombinácii s anti-TNF látkami (pozri časť 4.4)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	útlm kostnej drene, leukopénia a trombocytopénia
	Časté	anémia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Boli hlásené reakcie z precitlivenosti s nasledujúcimi prejavmi: artralgia, kožná vyrážka; lieková horúčka
	Zriedkavé	Boli hlásené reakcie z precitlivenosti s nasledujúcimi prejavmi: edém tváre
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	anorexia
	Neznáme	hypoglykémia# pelagra (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	nauzea, vracanie stomatitída
	Zriedkavé	ulcerácie v ústach; pankreatitída (pri schválených indikáciách)
	Veľmi zriedkavé	ulcerácia čriev
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	biliárna stáza, hepatotoxicita
	Menej časté	nekróza pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Zriedkavé	alopécia
	Neznáme	fotosenzitivita, erythema nodosum
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	anorexia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zriedkavé	prechodná oligospermia

V pediatrickej populácii

Popis vybraných nežiaducich reakcií:

Poruchy pečene a žlčových ciest

Monohydrát merkaptopurínu je u zvierat a ľudí hepatotoxický. V histologických nálezoch u ľudí sa preukázala nekróza pečene a stáza žlče.

Výskyt hepatotoxicity je značne variabilný a môže sa vyskytnúť pri akejkoľvek dávke, je však častejší pri prekročení odporúčaného dávkovania 2,5 mg/kg telesnej hmotnosti denne alebo 75 mg/m² telesného povrchu denne.

Sledovaním funkčných pečňových testov možno zachytiť hepatotoxicitu vo včasnom štádiu. Najmä plazmatické hladiny gamaglutamyltransferázy (GGT) môžu predurčovať vysadenie lieku z dôvodu hepatotoxicity. Hepatotoxicita je obvykle reverzibilná, ak sa liečba monohydrátom merkaptopurínu ukončí dostatočne včas, ale objavilo sa aj fatálne poškodenie pečene.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

V prípade predávkovania môžu byť skorými príznakmi gastrointestinálne účinky zahŕňajúce nauzeu, vracanie, hnačku a anorexiu. Hlavný toxický účinok je účinok na kostnú dreň, ktorý vedie k myelosupresii. Hematologická toxicita je pravdepodobne závažnejšia pri chronickom predávkovaní ako pri jednorazovom užití monohydrátu merkaptopurínu. Môže sa vyskytnúť aj dysfunkcia pečene a gastroenteritída.

Riziko predávkovania tiež zvyšuje súčasné užívanie inhibítorov xantínoxidázy s monohydrátom merkaptopurínu (pozri časť 4.5).

Liečba

Keďže nie je známe žiadne antidotum, je potrebné starostlivo sledovať krvný obraz a v prípade potreby vykonať všeobecné podporné opatrenia spolu s náležitou transfúziou krvi. Aktívne opatrenia (ako sú použitie živočíšneho uhlia) nemusia byť v prípade predávkovania monohydrátom merkaptopurínu účinné, pokiaľ sa nevykonajú do 60 minút od požitia.

Ďalšia liečba sa má riadiť na základe klinickej indikácie alebo na základe odporúčania národného toxikologického centra, ak je k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, antimetabolity, analógy purínu, ATC kód: L01BB02.

Mechanizmus účinku

Monohydrát merkaptopurínu je sulfhydrylový analóg purínových báz adenínu a hypoxantínu a účinkuje ako cytotoxický antimetabolit.

Monohydrát merkaptopurínu je inaktívny prekurzor, ktorý účinkuje ako antagonista purínov, ale na cytotoxický účinok potrebuje vychytávanie bunkami a intracelulárny anabolizmus k tioguanínovým nukleotidom.

Metabolity monohydrátu merkaptopurínu inhibujú syntézu purínov *de novo* a interkonverzie purínových nukleotidov. Tioguanínové nukleotidy sú tiež inkorporované do nukleových kyselín a to prispieva k cytotoxickým účinkom liečiva.

Medzi 6-merkaptopurínom a 6-tioguanínom zvyčajne existuje skrížená rezistencia.

Farmakodynamické účinky

Cytotoxický účinok monohydrátu merkaptopurínu je možné dávať do súvislosti s hladinami tioguanínových nukleotidov odvodených od monohydrátu merkaptopurínu v erythrocytoch, ale nie s koncentráciou monohydrátu merkaptopurínu v plazme.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biologická dostupnosť perorálneho monohydrátu merkaptopurínu vykazuje výraznú interindividuálnu variabilitu, čo pravdepodobne vyplýva z jeho primárneho metabolizmu pečeňou. Pri podaní perorálnej dávky 75 mg/m² telesného povrchu siedmim pediatrickým pacientom bola priemerná biologická dostupnosť podávanej dávky 16 % s rozsahom od 5 % do 37 %.

Po perorálnom podaní monohydrátu merkaptopurínu v dávke 75 mg/m² 14 deťom s akútnou lymfoblastovou leukémiou bola priemerná hodnota C_{max} 0,89 µM, s rozsahom od 0,29 do 1,82 µM a hodnota T_{max} bola 2,2 hodiny s rozsahom od 0,5 do 4 hodín.

Priemerná relatívna biologická dostupnosť monohydrátu merkaptopurínu bola približne o 26 % nižšia po podaní s jedlom a mliekom v porovnaní so stavom nalačno ráno. Monohydrát merkaptopurínu nie je stabilný v mlieku vzhľadom na prítomnosť xantínoxidázy (30 % degradácia v priebehu 30 minút) (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Po i.v. alebo perorálnom podaní sú koncentrácie monohydrátu merkaptopurínu v cerebrospinálnom moku (CSF) nízke alebo zanedbateľné (pomer koncentrácií v CSF a v plazme je 0,05 ku 0,27). Koncentrácie v CSF sú vyššie po intratekálnom podaní.

Biotransformácia

Monohydrát merkaptopurínu sa v rozsiahlej miere metabolizuje mnohými viackrokovými cestami na aktívne a inaktívne metabolity. Vzhľadom na komplexný metabolizmus inhibícia jedného enzýmu nevysvetľuje všetky prípady nedostatočnej účinnosti a/alebo výraznej myelosupresie. Dominujúce enzýmy zodpovedné za metabolizmus monohydrátu merkaptopurínu alebo jeho ďalších metabolitov sú: polymorfný enzým tiopurín-S-metyltransferáza (TPMT), inozín-monofosfát-dehydrogenáza (IMPDH) a hypoxantín-guanín-fosforibozyltransferáza (HPRT). Ďalšie enzýmy, ktoré sú zapojené v tvorbe aktívnych a inaktívnych metabolitov sú: guanozín-monofosfát-syntetáza (GMPS, ktorá vytvára TGN) a inozín-trifosfát-pyrofosfatáza (ITP-áza). Zistili sa aj početné inaktívne metabolity vytvorené inými cestami. Existujú dôkazy o tom, že pri polymorfizme génov kódujúcich rôzne enzymatické systémy zapojené do metabolizmu monohydrátu merkaptopurínu možno predvídať nežiaduce reakcie na liečbu monohydrátom merkaptopurínu. Napríklad u jedincov s nedostatkom TPMT sa objavili veľmi vysoké cytotoxické koncentrácie tioguanínových nukleotidov (pozri časť 4.4).

Eliminácia

V štúdií s 22 dospelými pacientmi bol po podaní i.v. infúzie priemerný klírens monohydrátu merkaptopurínu 864 ml/min/m² a jeho priemerný polčas bol 0,9 hodiny. Priemerný renálny klírens hlásený u 16 z týchto pacientov bol 191 ml/min/m². Po i.v. podaní sa len asi 20 % dávky vylúčilo močom vo forme nezmeneného liečiva. V štúdií so 7 pediatrickými pacientmi bola priemerná hodnota klírnsu monohydrátu merkaptopurínu po i.v. infúzii 719 (+/-610) ml/min/m² a biologického polčasu 0,9 (+/-0,3) hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie so staršími osobami (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

U detí (vo veku 3 až 14 rokov) liečených udržiavacími dávkami monohydrátu merkaptopurínu a s dávkovaním vypočítaným na základe jeho telesného povrchu bola priemerná hodnota AUC (0-∞) monohydrátu merkaptopurínu v skupine s pomerom telesnej hmotnosti a výšky nad 75. percentilom 2,4-násobne nižšia ako v skupine pod 75. percentilom (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Štúdie s prekursorom monohydrátu merkaptopurínu nepreukázali žiaden rozdiel vo farmakokinetike monohydrátu merkaptopurínu u pacientov s urémiou v porovnaní s pacientmi po transplantácii obličiek. Keďže je k dispozícii len málo údajov o aktívnych metabolitoch monohydrátu merkaptopurínu pri poruche funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Monohydrát merkaptopurínu a/alebo jeho metabolity sa vylučujú hemodialýzou, pričom približne 45 % rádioaktívnych metabolitov sa vylúčilo počas 8-hodinovej dialýzy.

Porucha funkcie pečene

Štúdia s prekursorom monohydrátu merkaptopurínu sa uskutočnila s tromi skupinami pacientov po transplantácii obličiek: s pacientmi bez ochorenia pečene, s pacientmi s poruchou funkcie pečene (ale bez cirhózy) a s pacientmi s poruchou funkcie pečene a cirhózou. Štúdia preukázala, že expozícia monohydrátu merkaptopurínu bola 1,6-násobne vyššia u pacientov s poruchou funkcie pečene (ale bez cirhózy) a 6-násobne vyššia u pacientov s poruchou funkcie pečene a cirhózou v porovnaní s pacientmi bez ochorenia pečene (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Genotoxická

Tak ako iné antimetaboly, monohydrát merkaptopurínu je mutagénny a u myši a potkanov spôsobuje chromozómové aberácie *in vitro* a *in vivo*.

Karcinogenita

Monohydrát merkaptopurínu môže byť vzhľadom na svoj genotoxický potenciál karcinogénny.

Teratogenita

Monohydrát merkaptopurínu spôsobuje embryoletalitu a závažné teratogénne účinky v prípade myši, potkanov, škrečkov a králikov v dávkach, ktoré nie sú toxické pre matku. Stupeň embryotoxicity a typ malformácií v prípade všetkých druhov závisí od dávky a stupňa gravidity v čase podania lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

laktóza, monohydrát
kukuričný škrob
modifikovaný kukuričný škrob
kyselina stearová
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liekovka z hnedého skla so skrutkovacím PE uzáverom, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.
Veľkosť balenia: 25 x 50 mg

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Bezpečné zaobchádzanie

Odporúča sa, aby sa s tabletami monohydrátu merkaptopurínu zaobchádzalo v súlade so všeobecnými miestnymi odporúčaniami a/alebo predpismi na zaobchádzanie a likvidáciu cytostatík.

Každý, kto manipuluje s liekom Puri-Nethol, si má pred podaním dávky a po ňom umyť ruky. Na zníženie rizika expozície majú rodičia a opatrovatelia pri manipulácii s liekom Puri-Nethol používať jednorazové rukavice.

Musí sa zabrániť kontaktu lieku Puri-Nethol s pokožkou alebo sliznicou. Pokožka alebo sliznica sa má po kontakte s liekom Puri-Nethol okamžite dôkladne umyť mydlom a vodou.

Gravidné ženy, ženy ktoré plánujú dojsť alebo dojčia, nesmú manipulovať s liekom Puri-Nethol. (Pozri časť 4.6).

Rodičov/opatrovateľov a pacientov je potrebné poučiť, aby Puri-Nethol uchovávali mimo dohľadu a dosahu detí, pokiaľ možno v uzamknutej skrini. Náhodné užitie môže byť pre deti smrteľné.

Likvidácia

Puri-Nethol je cytotoxický. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0228/99-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. januára 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. marca 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023