

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Puri-Nethol 50 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține 6-mercaptopurină 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 59 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate biconvexe de culoare galben deschis, cu linie mediană pe o față, marcate cu PT deasupra liniei mediane și cu 50 sub linia mediană.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

6-mercaptopurina este indicată pentru tratamentul leucemiei acute la adulți, adolescenți și copii. Poate fi utilizată în:

- leucemia limfoblastică acută (LLA);
- leucemia acută promielocitară (LAP)/leucemia mieloblastică acută M3 (LMA M3).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu 6-mercaptopurină trebuie supravegheat de către un medic sau alt profesionist din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu LLA și LAP (LMA M3).

Doze

Doza este determinată de hematotoxicitatea monitorizată cu prudență și trebuie ajustată cu atenție în funcție de fiecare pacient în parte, în conformitate cu protocolul terapeutic utilizat.

În funcție de faza tratamentului, doza de început sau doza țintă trebuie să fie mai mici la pacienții cu activitate redusă sau absentă a enzimei tiopurin metil transferază (TPMT) (vezi pct. 4.4).

Pentru adulți și copii, doza uzuală este de 2,5 mg/kg și zi sau 50-75 mg/m² suprafață corporală și zi, dar doza și durata de administrare depind de natura și dozele altor medicamente citotoxice administrate concomitent cu 6-mercaptopurină.

Doza va fi ajustată cu atenție, fiecărui pacient.

6-mercaptopurina este utilizată în diferite scheme terapeutice pentru tratamentul leucemiei acute, iar datele din literatură vor fi consultate pentru detalii.

Studii efectuate la copii cu leucemie limfoblastică acută au sugerat că administrarea 6-mercaptopurinei în timpul serii a diminuat riscul de recădere comparativ cu administrarea în timpul dimineții.

Trecerea de la administrarea de comprimate la suspensia orală și invers

6-mercaptopurina este disponibilă și sub formă de suspensie orală. Suspensia orală și comprimatele de 6-mercaptopurină nu sunt bioechivalente în ceea ce privește concentrația plasmatică maximă și, prin urmare, se recomandă monitorizarea hematologică mai atentă a pacientului la trecerea de la o formă farmaceutică la alta (vezi pct. 5.2).

Grupe speciale de pacienți

- *Vârstnici*

La vârstnici se recomandă monitorizarea funcției renale și hepatice, iar dacă se observă afectarea acestora, se va lua în considerare reducerea dozei de 6-mercaptopurină.

- *Insuficiența renală*

Deoarece farmacocinetica 6-mercaptopurinei nu a fost studiată specific la pacienți cu insuficiență renală, nu se pot formula recomandări de dozare specifice. Având în vedere că insuficiența renală poate determina eliminarea mai lentă a mercaptopurinei și a metabolizilor acesteia și, prin urmare, un efect cumulativ mai accentuat, trebuie avută în vedere administrarea unor doze inițiale reduse la pacienții cu insuficiență renală. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea reacțiilor adverse asociate dozei. (vezi pct. 5.2).

- *Insuficiența hepatică*

Deoarece farmacocinetica 6-mercaptopurinei nu a fost studiată specific la pacienți cu insuficiență hepatică, nu se pot formula recomandări de dozare specifice. Având în vedere că există posibilitatea eliminării scăzute a mercaptopurinei, trebuie avute în vedere doze inițiale reduse la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea reacțiilor adverse asociate dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

- *Administrarea concomitentă cu inhibitori ai xantinoxidazei*

La administrarea concomitentă a 6-mercaptopurinei cu inhibitori de xantinoxidază, precum alopurinol, oxipurinol sau tiopurinol, se recomandă administrarea doar a unui sfert din doza uzuală de mercaptopurină deoarece acești inhibitori determină scăderea ratei catabolismului acesteia. Administrarea concomitentă a altor inhibitori de xantinoxidază precum febuxostat trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

- *Pacienți cu deficit de TPMT*

6-mercaptopurina este metabolizată de către enzima polimorfică TPMT. Pacienții cu activitate congenitală redusă sau absentă a tiopurin S-metiltransferazei (TPMT) prezintă un risc crescut de toxicitate severă cauzată de dozele uzuale de 6-mercaptopurină și au nevoie în general de doze mult mai reduse. Doza optimă inițială pentru pacienții cu deficit homozigot nu a fost stabilită. Genotiparea sau fenotiparea TPMT pot fi utilizate pentru a identifica pacienții cu activitate absentă sau redusă a

TPMT. Testarea TPMT nu poate înlocui monitorizarea hematologică la pacienții care primesc mercaptopurină. (vezi pct. 4.4 și 5.2).

- **Pacienți cu variantă a NUDT15**

Pacienții care prezintă gena NUDT15 cu mutație moștenită sunt expuși unui risc crescut de toxicitate severă cauzată de 6-mercaptopurină (vezi pct. 4.4). Acești pacienți au nevoie, în general, de o reducere a dozei, în special cei cu varianta NUDT15 homozigotă (vezi pct. 4.4). Analiza genotipică a variantelor NUDT15 ar putea fi avută în vedere înainte de inițierea terapiei cu 6-mercaptopurină. În orice caz, este necesară monitorizarea atentă a hemoleucogramei.

Mod de administrare

Comprimatele de 6-mercaptopurină pot fi administrate pe stomacul gol sau în timpul mesei, dar pacienții trebuie să standardizeze modul de administrare. Comprimatele nu trebuie administrate cu lapte sau produse din lapte (vezi pct. 4.5). 6-mercaptopurina trebuie administrată cu cel puțin o oră înainte sau la două ore după consumul de lapte și/sau produse lactate.

6-mercaptopurina prezintă o variație diurnă a farmacocineticii și eficacității. Administrarea seara, comparativ cu administrarea dimineața, poate scădea riscul de recidivă. Prin urmare, doza zilnică de mercaptopurină trebuie administrată seara.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizare concomitentă cu vaccinul împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

6-mercaptopurina este un medicament citotoxic activ și trebuie utilizat numai sub îndrumarea unui medic experimentat în administrarea unor asemenea medicamente.

Monitorizare

Deoarece 6-mercaptopurina este un medicament puternic mielosupresor, va fi efectuată zilnic hemoleucograma completă în timpul perioadei de inducție a remisiunii. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul terapiei.

Citotoxicitate și monitorizare hematologică

Tratamentul cu 6-mercaptopurină provoacă supresia măduvei hematogene, determinând leucopenie și trombocitopenie și, mai puțin frecvent, anemie. În timpul tratamentului trebuie monitorizați cu atenție parametrii hematologici. Numărul de leucocite și trombocite continuă să scadă după oprirea tratamentului; ca urmare, la primul semn de scădere anormal de mare a numărului acestor celule, tratamentul trebuie întrerupt imediat. Supresia măduvei hematogene este reversibilă dacă întreruperea administrării 6-mercaptopurinei se face suficient de devreme.

Există persoane cu deficit congenital al activității enzimei TPMT, care sunt foarte sensibile la efectul mielosupresiv al 6-mercaptopurinei și predispuse la apariția rapidă a supresiei măduvei hematogene după inițierea tratamentului cu 6-mercaptopurină. Această problemă ar putea fi exacerbată de administrarea concomitentă de substanțe active care inhibă TPMT, cum sunt olsalazina, mesalazina sau sulfasalazina. Unele laboratoare oferă posibilitatea screening-ului deficitului TPMT, deși nu s-a demonstrat că aceste teste identifică toți pacienții cu risc de toxicitate severă. Prin urmare, este necesară monitorizarea atentă a hemoleucogramei. În general, sunt necesare reduceri substanțiale ale dozei la pacienții cu deficit homozigot de TPMT pentru a evita apariția mielosupresiei care poate pune viața în pericol.

O posibilă asociere între activitatea TPMT diminuată și leucemiile și mielodisplazia secundare a fost raportată la persoane la care s-a administrat 6-mercaptopurină în asociere cu alte medicamente citotoxice (vezi pct. 4.8).

Se recomandă monitorizarea hematologică crescută a pacientului atunci când are loc comutarea între diferite formulări farmaceutice de mercaptopurină.

Imunosupresie

Imunizarea cu vaccinuri vii poate determina infecții în organismele imunocompromise. De aceea, imunizarea cu vaccinuri vii nu este recomandată.

În toate cazurile, pacienții în remisie nu ar trebui să primească vaccinuri vii până când pacientul nu este considerat a fi în măsură să răspundă la vaccin. Intervalul dintre întreruperea chimioterapiei și restaurarea capacității pacientului de a răspunde la vaccin depinde de intensitatea și tipul de medicamente care provoacă imunosupresie, de boala de bază, precum și de alți factori.

Nu se recomandă administrarea concomitentă a 6-mercaptopurinei cu ribavirină. Ribavirina poate reduce eficacitatea 6-mercaptopurinei și îi poate crește toxicitatea (vezi pct. 4.5).

În timpul perioadei de inducție a remisiunii în leucemia mieloblastică acută, frecvent, pacientul trebuie să supraviețuiască unei perioade de aplazie relativă a măduvei osoase și este important să fie disponibil un tratament suportiv adecvat.

Poate fi necesar ca doza de 6-mercaptopurină să fie redusă atunci când aceasta este combinată cu alte medicamente a căror toxicitate primară sau secundară este mielosupresivă (vezi pct. 4.5).

Hepatotoxicitate

6-mercaptopurina este hepatotoxică, iar testele funcției hepatice vor fi monitorizate săptămânal în timpul tratamentului. Nivelul gamma glutamil transferazei (GGT) în plasmă poate fi deosebit de crescut din cauza hepatotoxicității. O monitorizare mai frecventă poate fi necesară la pacienții cu afectare hepatică pre-existentă sau care primesc și altă terapie potențial hepatotoxică. Pacienții trebuie instruiți să întrerupă imediat administrarea Puri-Nethol dacă icterul devine evident (vezi pct. 4.8).

Toxicitate renală

În timpul inducției remisiunii, când apare liza rapidă a celulelor, vor fi monitorizate valorile sanguine și urinare ale acidului uric, deoarece se pot dezvolta hiperuricemie și/sau hiperuricozurie cu apariția riscului de dezvoltare a nefropatiei urice. Hidratarea și alcalinizarea urinei pot minimaliza potențialele complicații renale.

Insuficiență renală și/sau hepatică

Se recomandă precauție în timpul administrării 6-mercaptopurinei la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică. (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Trebuie luată în considerare reducerea dozelor la acești pacienți iar răspunsul hematologic trebuie monitorizat cu atenție.

Pancreatită în tratamentul în afara indicațiilor al pacienților cu boală inflamatorie intestinală

Pancreatita a fost raportată cu o frecvență $\geq 1/100$ și $< 1/10$ („frecventă”) la pacienții tratați pentru indicația neautorizată de boală inflamatorie intestinală.

Mutagenitate și carcinogenitate

Pacienții cărora li se administrează terapie imunosupresivă, incluzând terapia cu mercaptopurină, sunt expuși unui risc crescut de a dezvolta tulburări limfoproliferative și alte tulburări maligne, în special neoplasm cutanat (melanom și non-melanom), sarcoame (Kaposi și non-Kaposi) și neoplasm cervical uterin in situ. Riscul crescut pare să fie legat de intensitatea și durata imunosupresiei. S-a raportat că întreruperea imunosupresiei poate determina regresia parțială a tulburării limfoproliferative.

Prin urmare, utilizarea unei scheme de tratament care conține mai multe substanțe imunosupresive (inclusiv tiopurine) trebuie făcută cu atenție, deoarece poate duce la apariția de tulburări limfoproliferative, unele ducând chiar la decese raportate. Administrarea concomitentă a unei asocieri

de mai multe substanțe imunosupresive crește riscul de tulburări limfoproliferative asociate cu virusul Epstein-Barr (VEB).

Creșterea numărului aberațiilor cromozomiale a fost observată la nivelul limfocitelor periferice ale pacienților leucemici, la un pacient cu hipernefroză care a primit o doză necunoscută de 6-mercaptopurină și la pacienții cu afectare renală cronică tratați cu doze de 0,4 - 1,0 mg/kg și zi.

Având în vedere acțiunea acesteia asupra acidului dezoxiribonucleic (ADN) celular, 6-mercaptopurina este potențial cancerigenă și trebuie să se acorde atenție riscului teoretic de carcinogeneză asociat cu acest tratament.

Au fost observate două cazuri de apariție a leucemiei nonlimfatice acute la pacienții care au primit 6-mercaptopurină, în combinație cu alte medicamente, pentru afecțiuni non-neoplazice. A fost raportat un singur caz în care un pacient a fost tratat pentru piodermă gangrenosă cu 6-mercaptopurină și mai târziu a dezvoltat leucemie nonlimfatică acută, dar nu este clar dacă aceasta a fost parte a istoriei naturale a bolii sau dacă 6-mercaptopurina a jucat un rol determinant.

Un pacient cu boala Hodgkin tratat cu 6-mercaptopurină și multiple medicamente citotoxice adiționale a dezvoltat leucemie mieloblastică acută.

La 12 ani și jumătate de la tratamentul cu 6-mercaptopurină pentru miastenia gravis, o femeie a dezvoltat leucemie mieloidă cronică.

Limfomul hepatosplenic cu celule T a fost raportat la pacienți cu boală intestinală inflamatorie* tratați cu azatioprină (precursorul medicamentos al 6-mercaptopurinei) sau 6-mercaptopurină, cu sau fără tratament concomitent cu anticorpi anti-TNF alfa. Acest tip rar de limfom cu celule T are o evoluție agresivă și este, de obicei, letal (vezi și pct. 4.8).

*boala intestinală inflamatorie (BII) este o indicație neautorizată.

Sindrom de activare macrofagică

Sindromul de activare macrofagică este o afecțiune cunoscută, care poate pune în pericol viața și care poate apărea în asociere cu bolile autoimune, în special cu boala inflamatorie intestinală (BII) (indicație off-label); ar putea exista o posibilă susceptibilitate crescută de dezvoltare a acestei afecțiuni în asociere cu utilizarea mercaptopurinei. Dacă apare sindromul de activare macrofagică sau dacă este suspectat, evaluarea și terapia trebuie începute cât mai curând posibil, iar tratamentul cu mercaptopurină trebuie oprit. Medicii trebuie să fie atenți la simptomele de infecție, cum sunt infecțiile cu VEB și citomegalovirus (CMV), întrucât aceștia sunt factori declanșatori cunoscuți pentru sindromul de activare macrofagică.

Tulburări de metabolism și nutriție

Administrarea de analogi de purină, azatioprină și mercaptopurină, poate interfera cu calea niacinei, având potențial de a conduce la deficit de acid nicotinic (pelagră). Au fost raportate puține cazuri cu utilizarea azatioprinei și mercaptopurinei, în special la pacienții cu boală inflamatorie intestinală (boală Crohn, colită ulceroasă). Diagnosticul de pelagră trebuie luat în considerare la un pacient care prezintă erupție cutanată pigmentată localizată (dermatită); gastroenterită (diaree); sau deficite neurologice, inclusiv declin cognitiv (demență). Trebuie inițiată îngrijirea medicală adecvată cu suplimente de niacină/nicotinamidă și trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu azatioprină.

Infecții

Pacienții tratați cu 6-mercaptopurină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente imunosupresoare, inclusiv corticosteroizi, au prezentat o susceptibilitate crescută la infecții virale, fungice și bacteriene, incluzând infecție severă sau atipică, și reactivare virală. Boala infecțioasă și complicațiile pot fi mai severe la acești pacienți decât la pacienții netratați.

Expunerea prealabilă la sau infecția în antecedente cu virusul varicelo-zosterian trebuie avută în

vedere înainte de începerea tratamentului. Pot fi luate în considerare ghidurile locale, inclusiv terapia profilactică, dacă este necesar. Analiza serologică înainte de începerea tratamentului trebuie avută în vedere cu privire la prezența virusului hepatitei B. Pot fi luate în considerare ghidurile locale, inclusiv terapia profilactică, pentru cazurile care au fost confirmate drept pozitive prin analiză serologică. Au fost raportate cazuri de septicemie neutropenică la pacienți care au primit 6-mercaptopurină pentru LLA.

Dacă pacientul se infectează în timpul tratamentului, trebuie luate măsuri adecvate, care pot include terapie antimicrobiană adecvată și îngrijire de susținere.

Pacienții cu variantă a NUDT15

Pacienții care prezintă gena NUDT15 cu mutație moștenită sunt expuși unui risc crescut de toxicitate severă cauzată de 6-mercaptopurină, cum ar fi leucopenie și alopecie în stadiu incipient, în urma unor doze convenționale de tratament cu tiopurine. Aceștia au nevoie, în general, de o reducere a dozei, în special cei cu varianta NUDT15 homozigotă (vezi pct. 4.2). Frecvența NUDT15 c.415C>T are o variabilitate etnică de aproximativ 10% la persoanele din Asia de Est, 4% la hispanici, 0,2% la europeni și 0% la africani. În orice caz, este necesară monitorizarea atentă a hemoleucogramei.

Copii și adolescenți

Cazuri de hipoglicemie simptomatică au fost raportate la copiii cu leucemie limfoblastică acută (LLA) care au primit 6-mercaptopurină (vezi pct. 4.8). Majoritatea cazurilor raportate au fost la copii sub vârsta de șase ani sau cu un indice de masă corporală mic.

Interacțiuni

Inhibitori ai xantinoxidazei

Pacienții tratați cu inhibitori ai xantinoxidazei precum alopurinol, oxipurinol sau tiopurinol și 6-mercaptopurină ar trebui să primească doar 25% din doza uzuală de 6-mercaptopurină deoarece alopurinolul scade nivelul de catabolism al 6-mercaptopurinei (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Anticoagulante

Atunci când se administrează anticoagulante orale concomitent cu 6-mercaptopurină, se recomandă monitorizarea mai atentă a INR (International Normalised Ratio) (vezi pct. 4.5).

Deficit ereditar ale enzimei tiopurin metiltransferază (TPMT)

Există persoane cu deficiență ereditară a enzimei tiopurin metiltransferază (TPMT) care pot fi neobișnuit de sensibile la efectul mielosupresiv al 6-mercaptopurinei și predispuse la dezvoltarea rapidă a depresiei măduvei osoase după inițierea tratamentului cu 6-mercaptopurină. Această problemă poate fi exacerbată prin administrarea concomitentă a medicamentelor care inhibă TPMT, cum sunt olsalazina, mesalazina sau sulfasalazina. A fost, de asemenea, raportată o posibilă asociere între activitatea scăzută a TPMT și apariția de leucemii secundare și mielodisplazii la persoane tratate cu mercaptopurină în combinație cu alte citotoxice (vezi pct. 4.8). Aproximativ 0,3 % (1: 300) dintre pacienți au foarte puțin sau deloc activitate enzimatică detectabilă. Aproximativ 10 % dintre pacienți au activitate enzimatică detectabilă scăzută sau intermediară și 90% din persoane au o activitate normală TPMT. Poate fi, de asemenea, un grup de aproximativ 2%, care au activitate enzimatică detectabilă foarte mare. Există teste de laborator care pot fi folosite pentru a identifica persoanele cu deficiență ereditară a enzimei tiopurin metiltransferază (TPMT), însă s-a demonstrat că aceste teste nu identifică toți pacienții expuși acestui risc. Din această cauză se recomandă monitorizarea cu atenție a rezultatelor testelor sangvine.

Rezistența încrucișată

De obicei, există o rezistență încrucișată între 6-mercaptopurină și 6-tioguanină.

Hipersensibilitate

Pacienții suspecți că ar fi prezentat anterior o reacție de hipersensibilitate la 6-mercaptopurină nu trebuie să utilizeze azatioprină ca și bioprecursor, cu excepția cazului în care pacientul a fost confirmat ca hipersensibil la 6-mercaptopurină în urma testelor alergologice, cu rezultate negative pentru azatioprină. Azatioprina este un bioprecursor al 6-mercaptopurinei iar pacienții cu antecedente de

hipersensibilitate la azatioprină trebuie testați pentru hipersensibilitate la 6-mercaptopurină înainte de inițierea tratamentului.

Sindromul Lesch-Nyhan

Există dovezi limitate care sugerează că nici 6-mercaptopurina și nici azatioprina ca bioprecursor nu sunt eficiente la pacienții cu deficit de hipoxantin-guanin-fosforibozil transferază (sindromul Lesch-Nyhan). Utilizarea 6-mercaptopurinei sau a azatioprinei nu este recomandată la acești pacienți.

Expunerea la UV

Pacienții tratați cu 6-mercaptopurină sunt mai sensibili la soare. Expunerea la lumina soarelui și lumina UV ar trebui să fie limitată, iar pacienții trebuie să poarte îmbrăcăminte de protecție și să folosească o cremă ecran cu factor de protecție ridicat.

Excipienți

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să folosească acest medicament.

Manipularea în siguranță a comprimatelor cu 6-mercaptopurină (vezi pct. 6.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea de 6-mercaptopurină împreună cu alimente poate scădea ușor expunerea sistemică. 6-mercaptopurina poate fi administrată cu alimente sau pe stomacul gol, dar pacienții trebuie să standardizeze metoda de administrare, pentru a evita o variabilitate largă a expunerii sistemice. Doza necesară nu trebuie să fie luată cu lapte sau produse lactate, deoarece acestea conțin xantinoxidază, o enzimă care metabolizează 6-mercaptopurina și, prin urmare, ar putea duce la concentrații plasmatice reduse de mercaptopurină.

Efecte ale mercaptopurinei asupra altor medicamente

Administrarea concomitentă a vaccinului împotriva febrei galbene este contraindicată, din cauza riscului de boală letală la pacienți imunocompromiși (vezi pct. 4.3).

Imunizarea cu vaccinuri vii nu este recomandată la persoanele imunocompromise (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante

A fost raportată inhibiția efectului anticoagulant al warfarinei, în cazul administrării concomitente cu 6-mercaptopurină. Se recomandă monitorizarea INR (International Normalised Ratio) în cursul administrării concomitente cu anticoagulante orale. Din această cauză, pot fi necesare doze mai mari de anticoagulant. Se recomandă monitorizarea cu atenție a testelor de coagulare la administrarea concomitentă a anticoagulantelor cu 6-mercaptopurină.

Antiepileptice

Agenții citotoxici pot scădea absorbția intestinală a fenitoiniei. Se recomandă monitorizarea atentă a nivelurilor serice ale fenitoiniei. Este posibil ca și nivelurile altor medicamente anti-epileptice să fie alterate. Nivelurile serice ale antiepilepticelor trebuie atent monitorizate în cursul tratamentului cu 6-mercaptopurină, făcând ajustări ale dozei după cum este necesar.

Efecte ale altor medicamente asupra mercaptopurinei

Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol și alți inhibitori ai xantinoxidazei

Alopurinolul, oxipurinolul și tiopurinolul inhibă xantinoxidaza, determinând reducerea conversiei acidului 6-tioinozinic biologic activ, în acidul 6-tiouric, biologic inactiv.

Atunci când alopurinolul și 6-mercaptopurina se administrează concomitent, este esențial să se utilizeze doar un sfert din doza uzuală de 6-mercaptopurină deoarece alopurinolul scade viteza de metabolizare a 6-mercaptopurinei prin intermediul xantinoxidazei. Și alți inhibitori de xantinoxidază,

precum febuxostat, pot diminua metabolizarea mercaptopurinei; ca urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă deoarece nu există suficiente date pentru a stabili o reducere adecvată a dozei.

Metotrexat

Metotrexatul, administrat oral în doză de 20 mg/m², a determinat creșterea ASC-ului pentru 6-mercaptopurină cu aproximativ 31 % iar metotrexatul administrat intravenos în doză de 2 sau 5 g/m² a determinat creșterea ASC-ului pentru 6-mercaptopurină cu 69 % și respectiv 93 %.

Astfel, la administrarea concomitentă a 6-mercaptopurinei cu doze mari de metotrexat, doza trebuie ajustată și numărul celulelor albe sanguine trebuie monitorizat foarte atent.

Infliximab

Au fost observate interacțiuni între azatioprină, un medicament bioprecursor al 6-mercaptopurinei, și infliximab. Pacienții care au primit azathioprină au înregistrat creșteri tranzitorii ale 6-TGN (6-tioguanină nucleotidă, metabolit activ al azatioprinei) și scăderi ale numărului mediu de leucocite în săptămânile inițiale ce au urmat după perfuzia intravenoasă de infliximab, și care au revenit la nivelurile anterioare după 3 luni.

Prin urmare, este necesară monitorizarea atentă a parametrilor hematologici dacă Puri-Nethol este administrat concomitent cu tratamentul cu infliximab.

Ribavirina

Ribavirina este un inhibitor al enzimei inozin-monofosfat-dehidrogenază (IMPDH) determinând o scădere a formării de nucleotide active 6-tioguaninice. După administrarea concomitentă a unui bioprecursor al 6-mercaptopurinei cu ribavirină a fost raportată mielosupresie severă. Din această cauză nu se recomandă administrarea concomitentă a 6-mercaptopurinei cu ribavirină (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Agenți mielosupresivi

Se recomandă precauție în cazul asocierii 6-mercaptopurinei cu alți agenți mielosupresivi. Poate fi necesară reducerea dozelor pe baza monitorizării hematologice (vezi pct. 4.4).

Aminosalicilați

Există date *in vitro* și *in vivo* referitoare la inhibarea enzimei TPMP de către derivații de tip aminosalicilați (de exemplu, olsalazina, mesalazina sau sulfasalazina). Din această cauză, se va lua în considerare administrarea unor doze mai mici de 6-mercaptopurină în cazul administrării concomitente cu derivați de aminosalicilați (vezi pct.4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Dovezile privind teratogenitatea 6-mercaptopurinei la om sunt neclare. Atât bărbații, cât și femeile cu viață sexuală activă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin trei luni de la administrarea ultimei doze. Studiile la animale indică efecte embriotoxice și embriofetale (vezi pct. 5.3).

Sarcina

A fost evidențiată o transmitere importantă transplacentară și transamniotică a 6-mercaptopurinei și a metabolizilor săi de la mamă la fiu.

6-mercaptopurina nu trebuie administrat pacientelor gravide sau la care există posibilitatea să rămână gravide, în absența unei evaluări atente a raportului risc/beneficiu.

S-au raportat cazuri de nașteri premature și greutate redusă la naștere în urma expunerii materne la 6-mercaptopurină. De asemenea, s-au raportat cazuri de malformații congenitale și avort spontan în urma expunerii materne sau paterne. Anomalii congenitale multiple au fost raportate în urma tratamentului matern cu 6-mercaptopurină în asociere cu alte medicamente chimioterapice.

Un raport epidemiologic mai recent sugerează că nu există niciun risc crescut de nașteri înainte de termen, greutate redusă a nou-născuților la termen sau malformații congenitale la nou-născuții proveniți din femei expuse la mercaptopurină în timpul sarcinii.

Se recomandă ca nou-născuții proveniți din femei expuse la mercaptopurină în timpul sarcinii să fie monitorizați pentru depistarea tulburărilor hematologice și ale sistemului imunitar.

Alăptarea

6-mercaptopurina a fost identificată în colostrul și în laptele femeilor care au urmat tratament cu azatioprină și, prin urmare, femeile tratate cu 6-mercaptopurină nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Efectul terapiei cu 6-mercaptopurină asupra fertilității la om nu este cunoscut.

Există rapoarte pozitive de paternitate/maternitate după administrarea tratamentului în timpul copilăriei sau adolescenței.

Oligospermie tranzitorie a fost raportată în urma expunerii la 6-mercaptopurină în combinație cu corticosteroizi.

Expunerea maternă:

După administrarea 6-mercaptopurinei în monoterapie în sarcină la om, s-au născut copii normali, mai ales în cazul administrării înainte de concepție sau după primul trimestru.

După expunerea maternă, au fost observate avorturi și nașteri premature. În cazul tratamentului matern cu 6-mercaptopurină în asociere cu alte medicamente chimioterapice, au fost raportate multiple anomalii congenitale.

Expunerea paternă:

După expunerea paternă la 6-mercaptopurină au fost observate anomalii congenitale și avorturi spontane.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există date disponibile referitoare la efectul 6-mercaptopurinei asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Din datele de farmacologie nu se poate deduce un efect dăunător al medicamentului asupra acestor activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Principalul efect secundar al tratamentului cu 6-mercaptopurină este supresia măduvei osoase care duce la leucopenie și trombocitopenie.

Pentru 6-mercaptopurină nu există date clinice suficiente care să poată fi folosite pentru determinarea cu acuratețe a frecvenței reacțiilor adverse. Categoriile de frecvență atribuite reacțiilor adverse de mai jos sunt estimări; pentru cele mai multe reacții, datele adecvate pentru calcularea incidenței nu sunt disponibile. Reacțiile adverse pot varia în incidența acestora în funcție de doza primită și, de asemenea, în cazul administrării în asociere cu alți agenți terapeutici.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Următoarele evenimente adverse au fost identificate drept reacții adverse. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența de apariție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții bacteriene și virale, infecții asociate cu neutropenie.
Tumori benigne și maligne (incluzând chisturi și polipi)	Rare	Tumori, inclusiv tulburări limfoproliferative, neoplasm cutanat (melanom și non-melanom), sarcoame (Kaposi și non-Kaposi) și neoplasm cervical uterin <i>in situ</i> (vezi pct. 4.4)
	Foarte rare	Leucemie secundară și mielodisplazie (vezi pct. 4.4).
	Cu frecvență necunoscută	Limfom hepato-splenic cu celule T la pacienți cu boală intestinală inflamatorie (BII) (o indicație neaprobăată) în cazul utilizării în asociere cu agenți anti-TNF (vezi pct. 4.4).
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Supresia măduvei osoase, leucopenie și trombocitopenie.
	Frecvente	Anemie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Au fost raportate reacții de hipersensibilizare cu următoarele manifestări: artralgi, erupție cutanată tranzitorie, febră medicamentoasă.
	Rare	Au fost raportate reacții de hipersensibilizare cu următoarele manifestări: edem facial.
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Anorexie.
	Cu frecvență necunoscută	Hipoglicemie# Pelagră (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață, vărsături, pancreatită la pacienții tratați pentru alte indicații decât cele documentate. Stomatită
	Rare	Ulcerații orale, pancreatită la pacienții tratați pentru indicațiile documentate.
	Foarte rare	Ulcerații intestinale
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Stază biliară, hepatotoxicitate
	Mai puțin frecvente	Necroză hepatică.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Rare	Alopecie
	Cu frecvență necunoscută	Fotosensibilitate, eritem nodos
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Rare	Oligospermie tranzitorie.

- În cazul copiilor și adolescenților

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări hepatobiliare

6-mercaptopurina este hepatotoxică la animale și la om. Din punct de vedere histologic la om au fost observate necroza hepatică și staza biliară.

Incidența hepatotoxicității variază considerabil și poate să apară la orice doză, dar mai frecvent atunci când este depășită doza recomandată de 2,5 mg/kg corp și zi sau 75 mg/m² suprafață corporală și zi.

Monitorizarea funcției hepatice poate permite detectarea timpurie a hepatotoxicității. Nivelurile plasmatice foarte crescute ale gamma glutamil transferazei (GGT) pot fi în mod particular predictive pentru oprirea tratamentului din cauza hepatotoxicității. Aceasta este de obicei reversibilă dacă terapia cu 6-mercaptopurină este oprită suficient de rapid, dar au fost înregistrate și cazuri de afectare ireversibilă a ficatului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Reacțiile adverse gastro-intestinale, inclusiv greața, vărsăturile, diareea și anorexia pot fi simptomele timpurii ale supradozajului. Principalul efect toxic este asupra măduvei osoase, determinând mielosupresia. Toxicitatea hematologică este probabil mai accentuată în cazul supradozajului cronic decât în cazul unei singure ingestii de 6-mercaptopurină. Pot, de asemenea, să apară disfuncțiile hepatice și gastro-enterita.

Riscul de supradozaj este, de asemenea, crescut atunci când alopurinolul este administrat concomitent cu 6-mercaptopurina (vezi pct.4.5).

Abordare terapeutică

Deoarece nu există nici un antidot cunoscut, hemoleucograma va fi monitorizată îndeaproape și, dacă este necesar, vor fi instituite măsuri suportive generale, împreună cu transfuzii sanguine adecvate dacă este necesar.

Măsurile active (cum sunt utilizarea cărbunelui activat) pot să nu fie eficace în eventualitatea unui supradozaj cu mercaptopurină, dacă procedura nu a fost instituită în 60 de minute de la ingestie.

Tratamentul instituit ulterior trebuie să respecte indicațiile clinice sau, acolo unde sunt disponibile, recomandările Centrului de Informare Toxicologică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, antimetaboliți, analogi de purină, codul ATC: L01BB02.

Mecanism de acțiune

6-mercaptopurina este analogul sulfhidril al bazelor purinice adenină și hipoxantină și acționează ca un antimetabolit citotoxic.

6-mercaptopurina este un precursor inactiv care acționează ca un antagonist purinic, dar necesită captare celulară și anabolismul intracelular la nucleotide tioguaninice pentru a-și exprima citotoxicitatea.

Metaboliții 6-mercaptopurinei inhibă sinteza *de novo* a purinei și interconversia nucleotidelor purinice. Nucleotidele tioguaninice sunt, de asemenea, încorporate în acizi nucleici și aceasta contribuie la efectele citotoxice ale substanței active .

De regulă, există o rezistență încrucișată între 6-mercaptopurină și 6-tioguanină.

Efecte farmacodinamice

Efectul citotoxic al 6-mercaptopurinei depinde de concentrația sangvină a nucleotidelor tioguaninice derivate din 6-mercaptopurină la nivelul hematiilor și nu de concentrația plasmatică a mercaptopurinei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea 6-mercaptopurinei administrată pe cale orală are o variabilitate interindividuală considerabilă, care probabil rezultă din metabolizarea acesteia la primul pasaj hepatic. Administrată pe cale orală în doză de 75 mg/m² la 7 pacienți de vârstă pediatrică, biodisponibilitatea a fost în medie de 16% din doza administrată, cu variații interindividuale cuprinse între 5-37%.

După administrarea pe cale orală a 6-mercaptopurinei în doză de 75 mg/m² la 14 copii cu leucemie limfoblastică acută, C_{max} medie a fost de 0,89 μM, variind între 0,29 – 1,82 μM, iar T_{max} a fost de 2,2 ore, variind între 0,5 – 4 ore.

Biodisponibilitatea medie relativă a 6-mercaptopurinei a fost cu aproximativ 26% mai mică după administrarea cu alimente și lapte comparativ cu administrarea pe nemâncate. 6-mercaptopurina nu este stabilă în lapte din cauza prezenței xantin oxidazei pe care acesta o conține (degradare 30% în 30 de minute) (vezi pct. 4.2) .

Distribuție

Concentrațiile 6-mercaptopurinei în lichidul cefalorahidian (LCR) sunt scăzute sau neglijabile după administrare orală sau intravenoasă (rapoartele LCR : plasmă sunt cuprinse între 0,05 și 0,27). Concentrațiile în LCR sunt mai mari după administrare intratecală.

Metabolizare

6-mercaptopurina este metabolizată extensiv în metaboliți activi și inactivi pe mai multe căi enzimatice multi-fazice. Ca urmare a acestei metabolizări complexe, inhibarea uneia dintre enzime nu explică toate cazurile de absență a eficacității și/sau de mielosupresie pronunțată. Principalele enzime responsabile de metabolizarea 6-mercaptopurinei sau a metaboliților ei sunt: enzima polimorfă tiopurin S-metiltransferaza (TPMT), xantin oxidaza, inozin-monofosfat dehidrogenaza (IMPDH) și hipoxantin-guanin-fosforibozil transferaza (HPRT). Alte enzime implicate în formarea metaboliților activi și inactivi sunt: guanozin-monofosfat sintetaza (GMPS care duce la formarea nucleotidelor tioguaninice) și inozin-trifosfat pirofosfataza (ITP-aza). Există de asemenea mulți metaboliți inactivi formați prin intermediul altor căi enzimatice.

Există dovezi care susțin faptul că polimorfismul genelor care codifică diferitele sisteme enzimatice implicate în metabolizarea 6-mercaptopurinei poate semnaliza apariția reacțiilor adverse la tratamentul cu 6-mercaptopurină. De exemplu, la persoanele cu deficit de TPMT se înregistrează concentrații foarte mari de nucleotide tioguaninice citotoxice (vezi pct. 4.4).

Eliminare

Într-un studiu cu 22 de pacienți clearance-ul mediu al 6-mercaptopurinei și timpul de înjumătățire după administrare intravenoasă a fost de 864 ml/min/m² și de respectiv 0,9 ore. Clearance-ul renal mediu raportat la 16 dintre acești pacienți a fost de 191 ml/min/m². Doar aproximativ 20% din doză a fost excretată în urină sub formă nemodificată după administrarea intravenoasă. Într-un studiu cu 7 pacienți copii clearance-ul mediu al 6-mercaptopurinei și timpul de înjumătățire după administrare intravenoasă a fost de 719 (+/-610) ml/min/m² și de respectiv 0,9 (+/-0.3) ore.

Grupe speciale de pacienți

- Vârstnici

Nu au fost efectuate studii specifice la vârstnici (vezi pct. 4.2).

- Insuficiență renală

Studiile cu un bioprecursor al 6-mercaptopurinei nu au evidențiat diferențe între farmacocinetica 6-mercaptopurinei la pacienți uremici, comparativ cu pacienții cărora li s-a făcut transplant renal. Întrucât se cunosc foarte puține despre metaboliții activi ai mercaptopurinei în insuficiența renală, se recomandă precauție în cazul reducerii dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Mercaptopurina și/sau metaboliții săi sunt eliminați prin hemodializă cu aproximativ 45% dintre metaboliții radioactivi eliminați în timpul unei dialize de 8 ore.

- Insuficiență hepatică

Un studiu cu un bioprecursor al 6-mercaptopurinei a fost realizat în trei grupe de pacienți cu transplant renal: cei fără boală hepatică, cei cu insuficiență hepatică (dar nu ciroză) și cei cu insuficiență hepatică și ciroză. Studiul a demonstrat că expunerea la 6-mercaptopurină a fost de 1,6 ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică (dar nu ciroză) și de 6 ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică și ciroză, în comparație cu pacienții fără boli hepatice (vezi pct 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Genotoxicitate

Similar altor antimetaboliți, 6-mercaptopurina este mutagenă și cauzează aberații *cromozomiale in vitro și in vivo* la șoareci și șobolani.

Carcinogenitate

Având în vedere potențialul său genotoxic, 6-mercaptopurina este posibil cancerigenă.

Teratogenitate

6-mercaptopurina cauzează embrioletalitate și efecte teratogene severe la șoarece, șobolan, hamster și iepure la doze care nu sunt maternotoxice. La toate speciile, gradul de embriotoxicitate și tipul de malformații depind de doză și de stadiul de gestație în momentul administrării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Amidon hidrolizat
Acid stearic
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună a 25 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipularea în siguranță

Se recomandă ca manipularea comprimatelor de 6-mercaptopurină să fie făcută în conformitate cu instrucțiunile de utilizare a medicamentelor citotoxice, conform recomandărilor locale și/sau reglementărilor în vigoare.

Orice persoană care manipulează Puri-Nethol trebuie să se spele pe mâini înainte și după administrarea unei doze. Pentru a reduce riscul de expunere, părinții și îngrijitorii trebuie să poarte mănuși de unică folosință atunci când manipulează Puri-Nethol.

Trebuie evitat contactul Puri-Nethol cu pielea sau mucoasele. Dacă Puri-Nethol intră în contact cu pielea sau mucoasele, acestea trebuie spălate imediat și bine cu apă și săpun.

Femeile care sunt însărcinate, care intenționează să rămână însărcinate sau care alăptează nu trebuie să manipuleze Puri-Nethol (vezi pct.4.6).

Părinții / îngrijitorii și pacienții trebuie sfătuiți să nu țină Puri-Nethol la îndemâna și vederea copiilor, de preferință într-un dulap încuiat. Ingerarea accidentală poate fi letală pentru copii.

Eliminarea reziduurilor

Puri-Nethol este citotoxic. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ASPEN PHARMA TRADING LIMITED
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus,
Dublin 24, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11277/2018/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.