

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Puri-Nethol 50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 50 mg monohydrátu merkaptopurinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 59 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Světle žlutá kulatá bikonvexní tableta, s půlicí rýhou na jedné straně, s vyraženým PT a 50 na obou stranách od půlicí rýhy a hladká na druhé straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety za účelem usnadnění polykání a není určena pro dělení tablety na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Monohydrát merkaptopurinu je určen k léčbě akutní leukemie u dospělých, dospívajících a dětí.

Může se použít k léčbě:

- akutní lymfoblastické leukemie (ALL),
- akutní promyelocytové leukemie (APL)/akutní myeloidní leukemie M3 (AML M3).

4.2 Dávkování a způsob podání

Na léčbu monohydrátem merkaptopurinu má dohlížet lékař nebo jiný zdravotnický pracovník, který má zkušenosti s léčbou pacientů s ALL a APL (AML M3).

Dávkování

Dávka se řídí pečlivě sledovanou hematotoxicitou a má být s opatrností upravena tak, aby vyhovovala danému pacientovi v souladu s použitým léčebným protokolem.

V závislosti na stádiu léčby mají být počáteční a cílové dávky u pacientů se sníženou nebo chybějící aktivitou enzymu thiopurin methyltransferázy (TPMT) nižší (viz bod 4.4).

U dospělých a dětí je obvyklá dávka 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti denně nebo 50 až 75 mg/m² tělesného povrchu denně, ale dávka a délka podávání závisí na povaze a dávkování dalších cytostatik podávaných spolu s monohydrátem merkaptopurinu.

Dávkování je nutné pečlivě upravit tak, aby vyhovovalo individuálnímu pacientovi.

Monohydrát merkaptopurinu se používá v různých kombinacích léčebných cyklů při akutní leukemii a podrobné informace je nutné prostudovat v literatuře a aktuálních léčebných doporučeních.

Studie provedené u dětí s akutní lymfoblastickou leukemií naznačily, že podávání monohydrátu merkaptopurinu večer snížilo riziko relapsu v porovnání s podáváním ráno.

Zvláštní skupiny populace

Starší populace

U těchto pacientů se doporučuje sledovat renální a jaterní funkce a v případě jejich poškození je potřebné zvážit snížení dávkování monohydrátu merkaptopurinu.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že farmakokinetika monohydrátu merkaptopurinu nebyla u poruchy funkce ledvin oficiálně zkoumána, nelze doporučit žádné konkrétní dávkování. Jelikož mohou poruchy funkce ledvin vést k pomalejší eliminaci monohydrátu merkaptopurinu a jeho metabolitů, a v důsledku toho k vyššímu kumulativnímu účinku, má se u pacientů s poruchou funkce ledvin zvážit snížení úvodních dávek. Pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska nežádoucích účinků souvisejících s dávkou.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že farmakokinetika monohydrátu merkaptopurinu nebyla u poruchy funkce jater oficiálně zkoumána, nelze doporučit žádné konkrétní dávkování. Jelikož mohou poruchy funkce jater snížit eliminaci monohydrátu merkaptopurinu, má se u pacientů s poruchou funkce jater zvážit snížení úvodních dávek. Pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska nežádoucích účinků souvisejících s dávkou (viz body 4.4 a 5.2).

Přechod z tablet na perorální suspenzi a naopak

Monohydrát merkaptopurinu je rovněž k dispozici ve formě perorální suspenze. Perorální suspenze a tablety monohydrátu merkaptopurinu nejsou bioekvivalentní z hlediska maximální plazmatické koncentrace, a proto se při přechodu mezi těmito lékovými formami doporučuje intenzivnější hematologické sledování pacienta (viz bod 5.2).

Kombinace s inhibitory xantinoxidázy

Při souběžném podávání inhibitorů xantinoxidázy, alopurinolu, oxipurinolu nebo thiopurinolu a monohydrátu merkaptopurinu je nezbytné, aby bylo podáváno jen 25 % obvyklé dávky monohydrátu merkaptopurinu, protože tyto léky snižují míru katabolizmu monohydrátu merkaptopurinu. Souběžnému podávání jiných inhibitorů xantinoxidázy, jako je např. febuxostat, je nutné předejít (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Pacienti s deficitem TPMT

Monohydrát merkaptopurinu je metabolizován polymorfním enzymem TPMT. Pacienti s nízkou nebo vrozenou chybějící aktivitou enzymu thiopurin S-metyltransferáza (TPMT) mají zvýšené riziko závažné toxicity v souvislosti se standardními dávkami monohydrátu merkaptopurinu a obvykle je u nich nutné výrazné snížení dávky. Optimální úvodní dávka pro homozygotní pacienty s nedostatečnou aktivitou enzymu nebyla stanovena. Pro identifikaci pacientů s chybějící nebo sníženou aktivitou TPMT lze použít genotypizaci nebo fenotypizaci TPMT. Testování TPMT u pacientů užívajících monohydrát merkaptopurinu nemůže nahradit hematologické sledování (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti s variantou genu NUDT15

Pacienti se zděděnou mutací genu NUDT15 jsou vystaveni zvýšenému riziku závažné toxicity způsobené monohydrátem merkaptopurinu (viz bod 4.4). U těchto pacientů je obecně nutné snížení dávky, a to především u pacientů, kteří jsou homozygoty varianty NUDT15 (viz bod 4.4). Před zahájením léčby monohydrátem merkaptopurinu je možné zvážit genotypové testování variant NUDT15. V každém případě je nezbytné pečlivé sledování krevního obrazu.

Způsob podání

Monohydrát merkaptopurinu lze užívat s jídlem nebo nalačno, ale způsob podávání se má u pacienta standardizovat. Dávka se nemá užívat spolu s mlékem nebo mléčnými výrobky (viz bod 4.5). Monohydrát merkaptopurinu se má užívat minimálně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po požití mléka nebo mléčných výrobků.

Monohydrát merkaptopurinu vykazuje diurnální změny farmakokinetiky a účinnosti. Podávání večer ve srovnání s podáváním ráno může snížit riziko relapsu. Z tohoto důvodu má být denní dávka podána večer.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bode 6.1. Současné podávání vakcíny proti žluté zimnici (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monohydrát merkaptopurinu je účinnou cytotoxickou látkou, která se má užívat jen pod dozorem lékařů se zkušenostmi s podáváním těchto látek.

Sledování

Protože má monohydrát merkaptopurinu výrazný myelosupresivní účinek, je během indukce remise nutné denně sledovat celkový krevní obraz. Během léčby je nutné pacienty důkladně sledovat.

Cytotoxicita a hematologické sledování

Léčba monohydrátem merkaptopurinu způsobuje útlum kostní dřeně, který vede k leukopenii a trombocytopenii a méně často k anemii. V průběhu léčby se mají pečlivě sledovat hematologické parametry. Počet leukocytů a trombocytů nadále klesá i po ukončení léčby, proto při prvních známkách abnormálně velkého poklesu jejich počtu má být léčba ihned přerušena. Útlum kostní dřeně je reverzibilní, pokud se léčba monohydrátem merkaptopurinu včas vysadí.

Existují jedinci s vrozenou nedostatečnou aktivitou enzymu TPMT, kteří jsou velmi citliví na myelosupresivní účinek monohydrátu merkaptopurinu a jsou náchylní k rozvoji náhlého útlumu kostní dřeně po zahájení léčby monohydrátem merkaptopurinu. Tato porucha může být zhoršena současným

podáváním léčivých látek, které inhibují enzym TPMT, jako je olsalazin, mesalazin nebo sulfasalazin. Některé laboratoře nabízejí testování deficitu TPMT, přestože se neprokázalo, že by tyto testy odhalily všechny pacienty ohrožené závažnou toxicitou. Proto je nezbytné pečlivě sledovat krevní obraz. Aby se zabránilo rozvoji život ohrožujícího útlumu kostní dřeně, je u homozygotních pacientů s deficitem TPMT obvykle nutné výrazně snížit dávku.

Možná souvislost mezi sníženou aktivitou enzymu TPMT a sekundárními leukemiemi a myelodysplazií byla hlášena u jedinců užívajících monohydrát merkaptopurinu v kombinaci s jinými cytostatiky (viz bod 4.8)

Při přechodu z jiných lékových forem merkaptopurinu se u pacienta doporučuje pečlivě sledovat hematologické parametry.

Imunosuprese

Imunizace pomocí vakcíny obsahující živé mikroorganismy může u jedinců s oslabeným imunitním systémem způsobit infekci. Imunizace vakcínami, které obsahují živé mikroorganismy, se proto nedoporučuje.

Ve všech případech nesmí být pacientům v remisi podána vakcína obsahující živé mikroorganismy do doby, kdy u pacienta nebude předpoklad, že bude schopný na vakcínu reagovat. Interval mezi vysazením chemoterapie a obnovou schopnosti reagovat na vakcínu u pacienta závisí na intenzitě a typu imunosuprese vyvolané použitými léky, základním onemocněním a jinými faktory.

Souběžné podávání ribavirinu a monohydrátu merkaptopurinu se nedoporučuje. Ribavirin může snížit účinnost a zvýšit toxicitu monohydrátu merkaptopurinu (viz bod 4.5).

Během indukce remise při akutní myeloidní leukemii může pacient často překonat období relativní aplazie kostní dřeně a je důležité, aby byly k dispozici vhodné podpůrné prostředky.

Pokud se monohydrát merkaptopurinu kombinuje s dalšími léky, jejichž primární nebo sekundární toxicitou je myelosuprese (viz bod 4.5), může být nutné snížení dávkování.

Hepatotoxicita

Monohydrát merkaptopurinu je hepatotoxický a během léčby mají být v týdenních intervalech prováděna vyšetření funkce jater. Především plazmatické hladiny gamaglutamyltransferázy (GGT) mohou předurčovat vysazení léku z důvodu hepatotoxicity. Častější sledování se doporučuje u pacientů s existující poruchou funkce jater a u pacientů, kteří užívají jiná potenciálně hepatotoxická léčiva. Pacienty je nutné poučit, aby v případě vzniku žloutenky okamžitě přerušili užívání monohydrátu merkaptopurinu (viz bod 4.8).

Renální toxicita

Během navození remise, kdy dochází k rychlé lýze buněk, mají být sledovány hladiny kyseliny močové v krvi a moči vzhledem k možnému rozvoji hyperurikemie a/nebo hyperurikosurie s rizikem nefropatie způsobené kyselinou močovou. Hydratace a alkalizace moči mohou minimalizovat možné renální komplikace.

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

Při podávání monohydrátu merkaptopurinu pacientům s poruchou funkce ledvin a/nebo jater se doporučuje opatrnost (viz body 4.2 a 5.2).

U těchto pacientů je třeba uvažovat o snížení dávky a je nutné pečlivě sledovat hematologickou odpověď na léčbu.

Pankreatitida při léčbě mimo schválené indikace u pacientů se zánětlivým onemocněním střev

Pankreatitida při léčbě mimo schválené indikace u pacientů se zánětlivým onemocněním střev byla hlášena s četností výskytu $\geq 1/100$ až $< 1/10$ („časté“).

Mutagenita a karcinogenita

Pacientům, kteří užívají imunosupresivní léčbu včetně monohydrátu merkaptopurinu, hrozí vyšší riziko rozvoje lymfoproliferativního onemocnění a jiných malignit, především nádorů kůže (melanom a non-melanom), sarkomů (Kaposiho a non-Kaposiho) a karcinomu děložního hrdla in situ. Zvýšené riziko pravděpodobně souvisí se stupněm a délkou imunosuprese. Bylo zjištěno, že přerušení imunosuprese může vést k částečné regresi lymfoproliferativního onemocnění.

Léčebný režim, který obsahuje více imunosupresiv (včetně thiopurinů), má být užíván s opatrností, neboť může způsobit lymfoproliferativní onemocnění, které v některých případech vedlo k úmrtí. Kombinace více imunosupresiv užívaných současně zvyšuje riziko lymfoproliferativních onemocnění asociovaných s virem Epstein-Barrové (EBV).

Zvýšení chromozomálních aberací bylo pozorováno v periferních lymfocytech leukemických pacientů, u pacienta s karcinomem ledvin, který užíval nespecifikovanou dávku monohydrátu merkaptopurinu a u pacientů s chronickým onemocněním ledvin léčených dávkami 0,4-1,0 mg/kg/den.

Monohydrát merkaptopurinu je s ohledem na své působení na buněčnou kyselinu deoxyribonukleovou (DNA) potenciálně karcinogenní a je proto nutno vzít v úvahu teoretické riziko karcinogeneze.

Byly popsány dva případy výskytu akutních nelymfatických leukemií u pacientů, kteří užívali monohydrát merkaptopurinu v kombinaci s dalšími léčivými, kvůli jiným než neoplastickým onemocněním.

Byl hlášen jeden případ, kdy byl pacientovi léčenému pro pyoderma gangrenosum podáván monohydrát merkaptopurinu a později u něj vznikla akutní nelymfatická leukemie, ale není jasné, zda byla součástí přirozeného průběhu onemocnění anebo měl monohydrát merkaptopurinu kauzální úlohu.

U jednoho pacienta s Hodgkinovou chorobou, který byl léčen monohydrátem merkaptopurinu v kombinaci s dalšími cytostatiky, se objevila akutní myeloidní leukemie.

U jedné pacientky užívající monohydrát merkaptopurinu k léčbě myastenia gravis došlo po dvanácti a půl roce k rozvoji chronické myeloidní leukemie.

Hepatosplenický T-buněčný lymfom byl hlášen u pacientů se zánětlivým onemocněním střev* léčených azathioprinem (prekurzorem monohydrátu merkaptopurinu) nebo monohydrátem merkaptopurinu, s nebo bez souběžné léčby protilátkou anti-TNF alfa. Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu má agresivní průběh a bývá obvykle fatální (viz také bod 4.8).

*zánětlivé onemocnění střev (IBD) je neschválenou indikací.

Syndrom aktivace makrofágů

Syndrom aktivace makrofágů (MAS) je známá, život ohrožující porucha, která se může vyvinout u pacientů s autoimunitními onemocněními, zejména se zánětlivým onemocněním střev (IBD, inflammatory bowel disease), a vyšší náchylnost ke vzniku tohoto onemocnění lze očekávat při použití monohydrátu merkaptopurinu (neschválená indikace). Pokud vznikne MAS, nebo je podezření na MAS, je třeba co

nejdříve pacienta vyšetřit a zahájit léčbu, přičemž se má ukončit léčba monohydrátem merkaptopurinu. Lékaři mají věnovat pozornost příznakům infekce, jako je EBV a cytomegalovirus (CMV), protože jde o známé spouštěče MAS.

Poruchy metabolismu a výživy

Podávání purinových analogů, azathioprinu a merkaptopurinu, může interferovat s metabolickou dráhou niacinu, což může vést k nedostatku kyseliny nikotinové (pelagra). Při užívání azathioprinu a merkaptopurinu bylo hlášeno několik případů, zejména u pacientů s IBD (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida). Diagnóza pelagry má být zvážena u pacienta, u kterého se objeví lokalizovaná pigmentovaná vyrážka (dermatitida), gastroenteritida (průjem), nebo neurologické deficity, včetně poklesu kognitivních funkcí (demence). Má být zahájena vhodná lékařská péče s doplněním niacinu/nikotinamidu a zváženo snížení dávky nebo vysazení léčby azathioprinem.

Infekce

U pacientů léčených monohydrátem merkaptopurinu v monoterapii nebo v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně kortikosteroidů se prokázala zvýšená citlivost na virové, mykotické a bakteriální infekce včetně závažné atypické infekce a reaktivace virů. U těchto pacientů může být infekční onemocnění a komplikace závažnější než u pacientů neléčených.

Před zahájením léčby je nezbytné zvážit možnost expozice virem varicella zoster nebo výskyt infekce virem varicella zoster v anamnéze. Do úvahy se mají vzít místní doporučení pro profylaktickou léčbu, pokud je to nezbytné. Před začátkem léčby je potřebné zvážit sérologické vyšetření s ohledem na virus hepatitidy B. Do úvahy se mají vzít místní doporučení včetně profylaktické léčby v případech potvrzených pozitivním výsledkem sérologického vyšetření. U pacientů užívajících monohydrát merkaptopurinu k léčbě ALL byly hlášeny případy neutropenické sepse.

Pokud je pacient infikován v průběhu léčby, je třeba zvážit vhodná opatření, např. antimikrobiální léčbu a podpůrná opatření.

Pacienti s variantou NUDT15

Pacienti s vrozenou mutací genu NUDT15 mají zvýšené riziko těžké toxicity po monohydrátu merkaptopurinu, jako např. časná leukopenie a alopecie, po obvyklých dávkách thiopurinové léčby. Obecně vyžadují snížení dávky, hlavně homozygoti pro variantu NUDT15 (viz bod 4.2). Frekvence NUDT15 c.415C>T má etnickou variabilitu na úrovni přibližně 10 % u osob pocházejících z východní Asie, 4 % u Hispánců, 0,2 % u Evropanů a 0 % u Afričanů. V každém případě je nutné pečlivé sledování krevního obrazu.

Pediatrická populace

U dětí s ALL, kterým byl podáván monohydrát merkaptopurinu byly hlášeny případy symptomatické hypoglykemie (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Většina hlášených případů byly děti mladší než šest let nebo s nízkým indexem tělesné hmotnosti.

Interakce

Inhibitory xantinoxidázy

Pacienti léčení inhibitory xantinoxidázy alopurinolem, oxipurinolem nebo thiopurinolem a monohydrátem merkaptopurinu mají dostávat jen 25 % obvyklé dávky monohydrátu merkaptopurinu, protože alopurinol snižuje rychlost katabolizmu monohydrátu merkaptopurinu (viz body 4.2 Dávkování a způsob podání a 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Antikoagulancia

Při současném podávání perorálních antikoagulancií a monohydrátu merkaptopurinu se doporučuje častější sledování hodnoty INR (International Normalised Ratio) (viz bod 4.5).

Nedostatek TPMT

Existují jedinci, kteří mají nedostatek enzymu thiopurin-metyltransferázy (TPMT) a kteří mohou být neobvykle citliví na myelosupresivní účinek monohydrátu merkaptopurinu a mít sklon k rychlému rozvoji útlumu kostní dřeně po zahájení léčby monohydrátem merkaptopurinu. Tento problém může být zesílen souběžným podáváním léčivých přípravků, které inhibují TPMT, např. olsalazin, mesalazin nebo sulfasalazin. U jedinců, kterým byl podáván monohydrát merkaptopurinu v kombinaci s jinými cytotoxickými látkami byly hlášeny sekundární leukemie a myelodysplazie, které mohou být vázány na sníženou aktivitu TPMT (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Přibližně 0,3 % (1:300) pacientů má malou nebo nedetekovatelnou enzymovou aktivitu. Přibližně 10 % pacientů má enzymovou aktivitu střední nebo nízkou a 90 % jedinců má aktivitu TPMT normální. Může existovat skupina přibližně 2 % jedinců s velmi vysokou aktivitou TPMT. Některé laboratoře nabízejí testování TPMT aktivity, byť tyto testy neprokázaly schopnost identifikace všech rizikových pacientů z pohledu závažné toxicity. Z tohoto důvodu je potřebné pečlivé monitorování krevního obrazu.

Zkřížená rezistence

Obvykle existuje zkřížená rezistence mezi monohydrátem merkaptopurinu a 6-thioguaninem.

Hypersenzitivita

Pacientům, kteří mají hypersenzitivní reakci na monohydrát merkaptopurinu v anamnéze, se nedoporučuje podávat ani proléčivo azathioprin, pokud nebyla alergologickým vyšetřením prokázána hypersenzitivita na monohydrát merkaptopurinu a nikoli na azathioprin. Vzhledem k tomu, že azathioprin je proléčivem monohydrátu merkaptopurinu, musejí být pacienti hypersenzitivní na azathioprin vyšetřeni na hypersenzitivitu na monohydrát merkaptopurinu před zahájením léčby.

Lesh-Nyhanův syndrom

Existují pouze omezené údaje o účinnosti monohydrát merkaptopurinu, resp. jeho proléčivo azathioprinu, u pacientů se vzácnou vrozenou vadou úplného nedostatku hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferázy (Lesch-Nyhanův syndrom). U těchto pacientů se podávání monohydrátu merkaptopurinu, resp. azathioprinu, nedoporučuje.

Expozice UV záření

Pacienti léčení monohydrátem merkaptopurinu jsou citlivější na sluneční záření. Expozice slunci a UV záření je nutné omezit. Pacienti mají být poučeni, aby nosili ochranný oděv a používali opalovací přípravky s vysokým ochranným UV faktorem.

Pomocné látky

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

K bezpečné manipulaci s tabletami s obsahem monohydrátu merkaptopurinu viz bod 6.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podávání monohydrát merkaptopurinu s jídlem může mírně snížit systémovou expozici. Monohydrát merkaptopurinu se může užívat s jídlem nebo nalačno, ale způsob podávání se má u pacienta standardizovat, aby se předešlo velkým odlišnostem v expozici. Dávka se nemá užívat s mlékem nebo mléčnými výrobky, protože obsahují xantinoxidázu, enzym metabolizující monohydrát merkaptopurinu, a může to proto vést ke sníženým plazmatickým koncentracím monohydrát merkaptopurinu.

Vliv monohydrát merkaptopurinu na jiné léčivé přípravky

Souběžné podání vakcíny proti žluté zimnici je kontraindikováno vzhledem k riziku rozvoje fatálního onemocnění u imunokompromitovaných pacientů (viz bod 4.3).

Očkování vakcínami obsahujícími živé mikroorganismy se nedoporučuje u jedinců s oslabeným imunitním systémem (viz bod 4.4).

Antikoagulancia

Bylo zaznamenáno potlačení antikoagulačního účinku warfarinu, pokud byl podáván souběžně s monohydrátem merkaptopurinu. Při souběžném podávání s perorálními antikoagulancii se doporučuje sledovat hodnoty INR (International Normalised Ratio).

Antiepileptika

Cytotoxické látky mohou snížit absorpci fenytoinu ve střevech. Doporučuje se pečlivé sledování sérových hladin fenytoinu. Je možné, že rovněž dojde ke změně hladin jiných antiepileptik. V průběhu léčby monohydrátem merkaptopurinu mají být sérové hladiny antiepileptik pečlivě sledovány a v případě potřeby je nutno upravit dávku.

Vliv jiných léčivých přípravků na monohydrát merkaptopurinu

Alopurinol/oxipurinol/thiopurinol a jiné inhibitory xantinoxidázy

Alopurinol, oxipurinol a thiopurinol inhibují aktivitu xantinoxidázy, což má za následek sníženou konverzi biologicky aktivní kyseliny 6-thioinozinové na biologicky neaktivní kyselinu 6-thiomočovou. Pokud se souběžně podávají alopurinol a monohydrát merkaptopurinu, je důležité podávat pouze čtvrtinu obvyklé dávky monohydrátu merkaptopurinu, neboť alopurinol snižuje rychlost metabolismu monohydrátu merkaptopurinu xantinoxidázou. Také jiné inhibitory xantinoxidázy, např. febuxostat, snižují metabolismus monohydrátu merkaptopurinu a souběžné podávání se nedoporučuje, neboť neexistují dostatečné údaje pro adekvátní redukci dávky.

Aminosalicyláty

Existují důkazy *in vitro* a *in vivo*, že deriváty aminosalicylátů (např. olsalazin, mesalazin nebo sulfasalazin) inhibují enzym TPMT. Proto může být potřebné zvážit podávání nižších dávek monohydrátu merkaptopurinu při souběžném podávání derivátů aminosalicylátů (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Methotrexát

Methotrexát podávaný perorálně v dávce 20 mg/m² zvýšil hodnotu AUC monohydrátu merkaptopurinu přibližně o 31 % a methotrexát podávaný intravenózně v dávce 2 g/m² nebo 5 g/m² zvýšil hodnotu AUC monohydrátu merkaptopurinu o 69 %, resp. 93 %. Proto je při souběžném podávání monohydrátu merkaptopurinu a vysokých dávek methotrexátu potřebné upravit dávku a počet bílých krvinek má být velmi pečlivě sledován.

Infliximab

Mezi azathioprinem, který je prekurzorem monohydrátu merkaptopurinu, a infliximabem byly pozorovány interakce. U pacientů léčených azathioprinem se objevilo přechodné zvýšení hladin 6-TGN (nukleotid

6-thioguaninu, což je účinný metabolit azathioprinu) a pokles průměrného počtu leukocytů v prvních týdnech po infúzi infliximabu, které se vrátily na původní hladiny po 3 měsících. Pokud je přípravek Puri-Nethol podáván souběžně s infliximabem, je nutné pečlivé sledování hematologických parametrů.

Ribavirin

Ribavirin inhibuje enzym inozin-monofosfátdehydrogenázu (IMPDH), což vede k nižší tvorbě aktivních 6-thioguaninových nukleotidů. Po souběžném podávání prekursoru monohydrátu merkaptopurinu a ribavirinu byla hlášena závažná myelosuprese; proto se souběžné podávání ribavirinu a monohydrátu merkaptopurinu nedoporučuje (viz body 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

Myelosupresivní látky

Při podávání monohydrátu merkaptopurinu v kombinaci s dalšími myelosupresivními látkami je nutné postupovat s opatrností; může být nutné snížení dávky na základě výsledků hematologického sledování (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Důkazy o teratogenitě monohydrátu merkaptopurinu u lidí jsou nejednoznačné. Sexuálně aktivní muž i žena, mají během léčby a ještě nejméně tři měsíce po užití poslední dávky používat účinnou metodu antikoncepce. Studie na zvířatech ukazují na embryotoxické a embryoletální účinky (viz bod 5.3).

Těhotenství

Monohydrát merkaptopurinu se nemá bez pečlivého posouzení poměru přínosů a rizik podávat pacientkám, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět.

Bylo prokázáno, že dochází k významnému přechodu monohydrátu merkaptopurinu a jeho metabolitů placentou a plodovou tekutinou z matky na plod.

Po expozici matky monohydrátu merkaptopurinu byly hlášeny případy předčasného porodu a nízké porodní hmotnosti. Po expozici matky nebo otce byly hlášeny rovněž případy vrozených abnormalit a spontánních potratů. Po léčbě matky monohydrátem merkaptopurinu v kombinaci s jinými chemoterapeutiky byl hlášen výskyt mnohočetných vrozených abnormalit.

Z nedávného epidemiologického hlášení nevyplývá žádné zvýšené riziko předčasného narození, nízké porodní hmotnosti u zralého novorozence nebo kongenitálních abnormalit u žen exponovaných monohydrátu merkaptopurinu v těhotenství.

Novorozence žen exponovaných monohydrátu merkaptopurinu v průběhu těhotenství se doporučuje sledovat s ohledem na hematologické poruchy a poruchy imunitního systému.

Kojení

Monohydrát merkaptopurinu byl identifikován v kolostru a mateřském mléce žen, kterým byl podáván azathioprin. Ženy, kterým je podáván monohydrát merkaptopurinu, nesmí kojit.

Fertilita

Účinek léčby monohydrátem merkaptopurinu na fertilitu lidí není známý, ale jsou k dispozici hlášení o úspěšném otcovství/mateřství u osob, které se této léčbě podrobily v dětství nebo v období dospívání.

Po expozici monohydrátu merkaptopurinu v kombinaci s kortikosteroidy byla hlášena přechodná výrazná oligospermie.

Expozice u matky

Při podávání monohydrátu merkaptopurinu jako jediného cytostatika gravidním ženám, hlavně pokud se podával před početím nebo po prvním trimestru, se narodily zdravé děti.

Po expozici u matky byl hlášen výskyt potratů a předčasných porodů. Po léčbě matky monohydrátem merkaptopurinu v kombinaci s dalšími cytostatiky byly hlášeny početné kongenitální abnormality.

Expozice u otce

Po expozici monohydrátu merkaptopurinu u otce byly hlášeny kongenitální abnormality a spontánní potraty.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistují žádné údaje týkající se vlivu monohydrátu merkaptopurinu na schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje. Na základě farmakologických vlastností léčivého přípravku se nepříznivý účinek na tyto aktivity nedá předpokládat.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Hlavním nežádoucím účinkem léčby monohydrátem merkaptopurinu je útlum kostní dřeně, který vede k leukopenii a trombocytopenii.

Pro užívání monohydrátu merkaptopurinu je k dispozici pouze omezené množství moderní klinické dokumentace, kterou by bylo možné použít jako podporu pro určení přesné četnosti nežádoucích účinků. Kategorie četností přiřazené k nežádoucím účinkům léčivého přípravku níže jsou odhady: u většiny nežádoucích účinků nejsou k dispozici vhodné údaje pro určení četnosti výskytu. Nežádoucí účinky se mohou lišit v četnosti výskytu v závislosti na užívané dávce a též na tom, zda byl léčivý přípravek podáván v kombinaci s jinými léčivými přípravky.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující příhody byly označeny jako nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny za sebou podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů		Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Méně časté	Bakteriální a virové infekce, infekce spojené s neutropenií
Benigní a maligní nádory včetně nespecifikovaných novotvarů (cysty a polypy)	Vzácné	Novotvary včetně lymfoproliferativních poruch, kožní karcinomy (melanomy a jiné karcinomy), sarkomy (Kaposiho sarkom a jiné sarkomy) a karcinom děložního hrdla in situ (viz bod 4.4).
	Velmi vzácné	Sekundární leukemie a myelodysplázie
	Není známo	hepatosplenický T-buněčný lymfom u pacientů s idiopatickými střevními záněty (IBD) (neschválená indikace), při používání v kombinaci s anti-TNF látkami (viz bod 4.4).

Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Útlum kostní dřeně, leukopenie a trombocytopenie
	Časté	Anemie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Byly hlášeny hypersenzitivní reakce s následujícími projevy: artralgie, vyrážka na pokožce, poléková horečka.
	Vzácné	Byly hlášeny hypersenzitivní reakce s následujícími projevy: edém tváře.
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie
	Není známo	Hypoglykémie#, pelagra (viz bod 4.4)
Poruchy gastrointestinálního traktu	Časté	Nauzea, zvracení, pankreatitida v populaci IBD (neschválená indikace), stomatitida
	Vzácné	Ulcerace v ústech, pankreatitida (ve schválených indikacích)
	Velmi vzácné	Ulcerace střev
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Biliární stáze, hepatotoxicita
	Méně časté	Nekróza jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vzácné	Alopecie
	Není známo	Fotosenzitivita, erythema nodosum
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vzácné	Přechodná oligospermie

V pediatrické populaci

Popis vybraných nežádoucích účinků:

Poruchy jater a žlučových cest

Monohydrát merkaptopurinu je u zvířat a lidí hepatotoxický. V histologických nálezech u lidí byla prokázána nekróza jater a cholestáza.

Výskyt hepatotoxicity je značně variabilní a hepatotoxicita se může objevit při podání jakékoli dávky, je však častější při překročení doporučeného dávkování 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti denně nebo 75 mg/m² tělesného povrchu denně.

Sledováním testů funkce jater je možné zachytit hepatotoxicitu v časném stadiu. Především plazmatické hladiny gamaglutamyltransferázy (GGT) mohou být prediktivní pro vysazení léčiv z důvodu hepatotoxicity. Hepatotoxicita je obvykle reverzibilní, pokud je léčba monohydrátem merkaptopurinu ukončena dostatečně včas, ale objevilo se i fatální poškození jater.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky a známky

V případě předávkování mohou být časnými příznaky gastrointestinální účinky zahrnující nauzeu, zvracení, průjem a anorexii. Hlavním toxickým účinkem je účinek na kostní dřeň, který vede k myelosupresi. Hematologická toxicita je pravděpodobně závažnější při chronickém předávkování, než při jednorázovém užití monohydrátu merkaptopurinu. Může se objevit i dysfunkce jater a gastroenteritida.

Riziko předávkování také zvyšuje současné užívání inhibitorů xantinoxidázy a monohydrátu merkaptopurinu (viz bod 4.5).

Léčba

Není známo žádné antidotum, je potřebné pečlivě sledovat krevní obraz a v případě potřeby provést všeobecná podpurná opatření spolu s krevní transfúzí. Aktivní opatření (jako je např. použití aktivního uhlí) nemusí být v případě předávkování monohydrátem merkaptopurinu účinná, pokud nejsou provedena do 60 minut od požití.

Další léčba se má vést na základě klinické indikace nebo na základě doporučení národního toxikologického centra, pokud je k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, antimetabolity, analoga purinu, ATC kód: L01BB02.

Mechanismus účinku

Monohydrát merkaptopurinu je sulfhydrylový analog purinových bází adeninu a hypoxantinu a působí jako cytotoxický antimetabolit.

Monohydrát merkaptopurinu je inaktivní prekurzor, který účinkuje jako antagonist purinů, ale pro svůj cytotoxický účinek potřebuje vychytávání buňkami a intracelulární přeměnu na thioguaninové nukleotidy. Metabolity monohydrátu merkaptopurinu inhibují syntézu purinů *de novo* a interkonverzi purinových nukleotidů. Thioguaninové nukleotidy jsou též inkorporovány do nukleových kyselin a to též přispívá k cytotoxickým účinkům léčivé látky. Zkřížená rezistence se obvykle vyskytuje mezi monohydrátem merkaptopurinu a 6-thioguaninem.

Farmakodynamické účinky

Cytotoxický účinek monohydrátu merkaptopurinu je možné dávat do souvislosti s hladinami thioguaninových nukleotidů v erytrocytech odvozených od monohydrátu merkaptopurinu, nikoli s koncentrací monohydrátu merkaptopurinu v plazmě.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost perorálního monohydrátu merkaptopurinu vykazuje výraznou interindividuální variabilitu, což je pravděpodobně důsledkem metabolismu prvního průchodu játry. Po perorálním podání dávky 75 mg/m² tělesného povrchu sedmi pediatrickým pacientům byla průměrná biologická dostupnost 16 % z podané dávky s variabilitou od 5 % do 37 %.

Po perorálním podání monohydrátu merkaptopurinu v dávce 75 mg/m² 14 dětem s akutní lymfoblastickou leukémií byla průměrná hodnota $C_{\max}$ 0,89 μM, s variabilitou od 0,29 do 1,82 μM a hodnota $t_{\max}$ byla 2,2 hodiny s variabilitou od 0,5 do 4 hodin.

Střední relativní biologická dostupnost monohydrátu merkaptopurinu byla přibližně o 26 % nižší po podání s jídlem a mlékem v porovnání se stavem nalačno ráno. Monohydrát merkaptopurinu není stabilní v mléce vzhledem k přítomnosti xantinoxidázy (30% degradace v průběhu 30 minut) (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Distribuce

Po i.v. nebo perorálním podání jsou koncentrace monohydrátu merkaptopurinu v cerebrospinálním moku (CSF) nízké nebo zanedbatelné (poměr koncentrací v CSF a v plazmě je 0,05:0,27). Koncentrace v CSF jsou vyšší po intratekálním podání.

Biotransformace

Monohydrát merkaptopurinu se v rozsáhlé míře metabolizuje mnohými vícekrokovými cestami na aktivní a inaktivní metabolity. Vzhledem ke komplexnímu metabolismu nevysvětluje inhibice jednoho enzymu všechny případy nedostatečné účinnosti a/nebo významné myelosuprese. Dominující enzymy zodpovědné za metabolismus monohydrátu merkaptopurinu nebo jeho metabolitů jsou: polymorfní enzym thiopurin S-metyltransferáza (TPMT), xantinoxidáza, inosin-monofosfát dehydrogenáza (IMPDH) a hypoxantin-guanin fosforibosyltransferáza (HPRT). Další enzymy, které jsou zapojené v tvorbě aktivních a inaktivních metabolitů, jsou: guanosinmonofosfát-syntetáza (GMPS, která vytváří TGN) a inosin-trifosfát pyrofosfatáza (ITP-áza). Byly zjištěny i početné inaktivní metabolity tvořené jinými cestami.

Existují důkazy o tom, že polymorfismus genů kódujících různé enzymatické systémy zapojené do metabolismu monohydrátu merkaptopurinu predikuje nežádoucí účinky v důsledku léčby monohydrátem merkaptopurinu. Například u jedinců s nedostatkem TPMT se objevily velmi vysoké cytotoxické koncentrace thioguaninových nukleotidů (viz bod 4.4).

Eliminace

Ve studii s 22 dospělými pacienty byla po podání i.v. infuze střední clearance monohydrátu merkaptopurinu 864 ml/min/m² a jeho střední poločas eliminace 0,9 hodiny. Střední renální clearance hlášená u 16 z těchto pacientů byla 191 ml/min/m². Po i.v. podání se jen asi 20 % dávky vyloučilo močí ve formě nezměněného léčiva. Ve studii se 7 pediatrickými pacienty byla střední hodnota clearance monohydrátu merkaptopurinu po i.v. infuzi 719 (+/- 610) ml/min/m² a biologického poločasu 0,9 (+/- 0,3) hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší populace

Nebyly provedeny žádné specifické studie se starší populací (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Porucha funkce ledvin

Studie s prekurzorem monohydrátu merkaptopurinu neprokázaly žádný rozdíl ve farmakokinetice monohydrátu merkaptopurinu u pacientů s uremií v porovnání s pacienty po transplantaci ledvin. K dispozici jen málo údajů o aktivních metabolitech monohydrátu merkaptopurinu při poruše funkce ledvin (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Monohydrát merkaptopurinu a/nebo jeho metabolity lze eliminovat hemodialýzou, přičemž přibližně 45 % radioaktivně značených metabolitů bylo eliminováno během 8hodinové dialýzy.

Porucha funkce jater

Studie s prekurzorem monohydrátu merkaptopurinu byla provedena s třemi skupinami pacientů po transplantaci ledvin: s pacienty bez onemocnění jater, s pacienty s poruchou funkce jater (ale bez cirhózy) a s pacienty s poruchou funkce jater a cirhózou. Studie prokázala, že expozice monohydrátu merkaptopurinu byla 1,6krát vyšší u pacientů s poruchou funkce jater (ale bez cirhózy) a 6krát vyšší u pacientů s poruchou

funkce jater a cirhózou v porovnání s pacienty bez onemocnění jater (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Genotoxicita

Monohydrát merkaptopurinu je jako jiné antimetabolity mutagenní a u myší a potkanů vyvolává *in vitro* a *in vivo* chromozomální aberace.

Kancerogenita

Vzhledem ke genotoxickému potenciálu je monohydrát merkaptopurinu potenciálně karcinogenní.

Teratogenita

Monohydrát merkaptopurinu má v dávkách, které nejsou toxické pro matku, embryotální a závažné teratogenní účinky u myší, potkanů, křečků a králíků. U všech druhů je stupeň embryotoxicity a typ malformací závislý na dávce a stádiu gestace v době podání přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Kukuričný škrob
Modifikovaný kukuřičný škrob
Kyselina stearová
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uchovávejte v dobře uzavřeném obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla s dětským bezpečnostním HDPE/PP uzávěrem zaplombovaným páskou IHS technologií, obsahuje 25 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Bezpečná manipulace

Při manipulaci s tabletami monohydrátu merkaptopurinu je nutné dodržovat postupy pro zacházení s cytotoxickými léčivy podle platných místních doporučení nebo zákonných ustanovení.

Kdokoli manipuluje s přípravkem Puri-Nethol si má před i po manipulaci umýt ruce. Ke snížení rizika expozice mají rodiče, resp. ošetřovatelé používat jednorázové rukavice během manipulace s přípravkem Puri-Nethol.

Je třeba vyloučit kontakt přípravku Puri-Nethol s pokožkou a sliznicemi. Pokud již ke kontaktu dojde, je nutné okamžitě pečlivě omýt vodou a mýdlem.

Ženy, které jsou těhotné nebo plánují otěhotnět nebo kojí nemají manipulovat s přípravkem Puri-Nethol (viz bod 4.6).

Rodiče/ošetřovatelé a pacienti mají být poučeni, aby uchovávali přípravek Puri-Nethol mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamykatelné skřínce. Náhodné požití dítětem může být letální.

Likvidace

Přípravek Puri-Nethol je cytotoxický. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

PA1691/009/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. dubna 1979

Datum posledního prodloužení registrace: 1. dubna 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Květen 2023