

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ... И-1052, 19.11.2007

Одобрено: 6/09.10.07

1. Име на лекарствения продукт

Puri-Nethol 50 mg таблетки

2. Качествен и количествен състав

Всяка таблетка съдържа 50 mg от лекарственото вещество б-меркаптопурин (6-mercaptopurine).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Таблетка

Бледожълти двойноизпъкнали таблетки с релефно вдлъбнато означение GX EX2 от едната страна.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Puri-Nethol е показан за лечение на остра левкемия. Прилага се за постигане на ремисия и е показан за поддържащо лечение при:

- остра лимфобластна левкемия;
- остра миелогенна левкемия.

Puri-Nethol може да се използва за лечение на хронична гранулоцитна левкемия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка при деца и възрастни

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

Дозировката се определя според индивидуалните нужди на болния.

Puri-Nethol е използван в различни комбинирани терапевтични схеми при остра левкемия. Подробна информация може да се намери в специализираната литература.

Проучвания, проведени при деца с остра лимфобластна левкемия, са показали, че приложението на Puri-Nethol вечер намалява риска от релапс, в сравнение със случаите, при които е бил прилаган сутрин.

Дозировка при пациенти в напреднала възраст

Не са провеждани специфични изследвания при тази група пациенти. По време на лечение се препоръчва да се проследяват функциите на черния дроб и бъбреците. В случай, че се установи нарушение на функциите на тези органи, трябва да се обсъди намаляване на дозата на Puri-Nethol.



Дозировка при бъбречно увреждане

Трябва да се обсъди намаляване на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция.

Дозировка при чернодробно увреждане

Трябва да се обсъди намаляване на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция.

Общи данни:

При едновременно приложение на б-меркаптопурин и алопуринол, особено важно е да се намали дозата на б-меркаптопурин до една четвърт от обичайната, тъй като алопуринол забавя метаболизма на б-меркаптопурин.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарството.

Продуктът е показан за лечение на тежки хематологични заболявания. По тази причина не съществуват абсолютни противопоказания.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

PURI-NETHOL Е АКТИВЕН ЦИТОСТАТИК. ДА СЕ ИЗПОЛЗВА САМО ПОД НЕПОСРЕДСТВЕНОТО НАБЛЮДЕНИЕ НА ЛЕКАР, СПЕЦИАЛИЗИРАН В ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ЦИТОСТАТИЦИ.

Възможно е имунизация с живи ваксини да причини инфекция при имунокомпрометирани пациенти. По тази причина не се препоръчват имунизации с живи ваксини.

Безопасна работа с таблетките Puri-Nethol:

Вж. точка 6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа.

Мониторирание:

ТЪЙ КАТО PURI-NETHOL Е МОЩЕН МИЕЛОСУПРЕСИВЕН ПРОДУКТ, ПО ВРЕМЕ НА ИНДУКЦИЯТА Е НЕОБХОДИМО ЕЖЕДНЕВНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПЪЛНА КРЪВНА КАРТИНА.

ПО ВРЕМЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО СЪСТОЯНИЕТО НА ПАЦИЕНТИТЕ ТРЯБВА ДА СЕ ПРОСЛЕДЯВА ВНИМАТЕЛНО.

Лечението с б-меркаптопурин предизвиква костномозъчна супресия, водеща до левкопения, тромбоцитопения и по-рядко до анемия. По време на индукцията е необходимо ежедневно изследване на пълна кръвна картина, а при поддържащата терапия се налага внимателно проследяване на хематологичните параметри.

Броят на левкоцитите и тромбоцитите продължава да намалява и след спиране на лечението. При първите прояви на значително редуциране броя на тези клетки, приемът на лекарството трябва да се прекрати незабавно.

Костно-мозъчната супресия е обратима, ако приложението на Puri-Nethol се прекрати навреме.

По време на индукционно лечение при остра миелогенна левкемия, често се наблюдава пациентът да преживее период на относителна костномозъчна аплазия. В този случай е особено важно клиниката да разполага с необходимите условия за поддържащо лечение.



Puri-Nethol е хепатотоксичен и по време на лечението веднъж седмично трябва да се извършват чернодробни функционални изследвания. Необходимо е по-често проследяване при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване или при прием на друга потенциално хепатотоксична терапия. Пациентът трябва да бъде инструктиран да прекрати незабавно приема на Puri-Nethol при поява на жълтеница.

Ако по време на индукционното лечение се наблюдава бързо клетъчно лизиране, трябва да се проследява нивото на пикочната киселина в кръвта и урината, тъй като може да се развие хиперурикемия и/или хиперурикозурия, с риск от уратна нефропатия.

При някои пациенти с вроден дефицит на ензима тиопурин метилтрансфераза (ТРМТ), може да има прояви на повишена чувствителност към миелосупресивния ефект на 6-меркаптопурин и предразположение към бързо развиваща се костномозъчна супресия след започване на лечение с Puri-Nethol. Това състояние може да се влоши при едновременен прием на лекарства, инхибиращи ТРМТ, напр. олсалазин, мезалазин или сулфазалазин. Съществуват данни, че при пациенти, приемащи 6-меркаптопурин в комбинация с други цитостатици също е възможна връзка между понижената активност на ТРМТ и вторични левкози и миелодисплазия (вж. точка 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Може да бъде направено лабораторно изследване за откриване на наследствен дефицит на ензима ТРМТ. Установено е обаче, че с това изследване не могат да бъдат открити всички пациенти, при които има риск за развитие на тежка токсичност. Ето защо е необходимо редовно изследване и проследяване на кръвната картина.

Съществува антагонизъм между 6-меркаптопурин и 6-тиогуанин (LANVIS).

Дозата на 6-меркаптопурин трябва да се намали при едновременен прием с лекарства, които имат първичен или вторичен миелосупресивен ефект.

Мутагенност и канцерогенност:

Наблюдавано е повишаване броя на хромозомните аберации в периферните лимфоцити на пациенти с левкемия, при пациент с хипернефром, приел неизвестно количество 6-меркаптопурин, както и при пациенти с хронично бъбречно заболяване, лекувани с дози от 0,4-1,0 mg/kg/ден.

Документирани са два случая на развитие на остра миелобластна левкемия при пациенти, които са приели 6-меркаптопурин в комбинация с други лекарства по повод немалигнени заболявания. Описан е един случай при пациент с *pyoderma gangrenosum*, лекуван с 6-меркаптопурин, като по-късно се установява развитие на остра миелобластна левкемия. Не е доказано дали това състояние е причинено от приема на лекарството или е резултат от естествения ход на болестта.

Един пациент с болестта на Ходжкин, лекуван с 6-меркаптопурин и много други цитостатични лекарства, е развил остра миелогенна левкемия.

Една пациентка е развила хронична миелоидна левкемия, дванадесет години и половина след лечение с 6-меркаптопурин по повод на *myasthenia gravis*.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При имунокопрометирани пациенти не се препоръчват имунизации с живи ваксини (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

При едновременно приложение на алопуринол и 6-меркаптопурин, е особено важно дозата на 6-меркаптопурин да се намали до една четвърт от обичайната, тъй като алопуринол значително забавя метаболизма на 6-меркаптопурин.

Съобщавано е за инхибиране на антикоагулантния ефект на варфарин при едновременно приложение с 6-меркаптопурин.



При *in vitro* изпитвания е установено инхибиране на ензима TPMT от аминоксалицилови производни (олсалазин, месалазин и сулфазалазин). Тези продукти трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти на лечение с Puri-Nethol (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Приемът на Puri-Nethol по време на бременност трябва да се избягва, особено в първия триместър. При всеки отделен случай трябва да се прецени възможния риск за плода спрямо очакваната полза от лечението на майката.

Както при всички цитостатици, се препоръчват подходящи контрацептивни предпазни мерки, ако някой от партньорите приема Puri-Nethol.

Проучвания с 6-меркаптопурин при животни са показали токсичност по отношение на репродуктивността (вж. точка 5.3. Предклинични данни за безопасност). Не е изследван потенциалният риск при хора.

Въздействие върху майката:

След терапия с 6-меркаптопурин като единствен хемотерапевтичен агент, приложен по време на бременност, се ражда нормално потомство, особено когато лекарството е приемано преди зачеване или след първия триместър. Съобщавани са случаи на аборти и преждевременни раждания след лечение на майката с Puri-Nethol. Съобщавани са случаи на множествени вродени аномалии след лечение на майката с 6-меркаптопурин в комбинация с други хемотерапевтични агенти.

Въздействие върху бащата:

Съобщавани са случаи на вродени аномалии и аборти след лечение на бащата с 6-меркаптопурин.

Кърмене

При бъбречно трансплантирани пациентки, които са на имunosупресивна терапия с азатиоприн се установява 6-меркаптопурин в кърмата (азатиоприн е прекурсор на 6-меркаптопурин). Препоръчва се майките, приемащи Puri-Nethol да не кърмят децата си.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за ефект на 6-меркаптопурин върху способността за шофиране и работата с машини. Фармакологията на лекарството не предполага някакъв ефект, който да пречи на извършването на тези дейности.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Липсва нова клинична документация, свързана с приложението на 6-меркаптопурин, която да подпомага точното определяне на честотата на нежеланите реакции.

Възприета е следната класификация на нежеланите реакции:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вж. кисти и полипи)

Много редки: Вторична левкемия и миелодисплазия (вж. точка 4. Специални



предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Костно-мозъчна супресия; левкопения и тромбоцитопения.

Основната нежелана реакция при лечение с 6-меркаптопурин е потискане дейността на костния мозък. Това води до левкопения и тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система

Съществуват данни за реакции на свръхчувствителност със следните прояви:

Редки: Артралгия; кожен обрив; повишена телесна температура

Много редки: Оток на лицето

Нарушения на метаболизма и храненето

Не чести: Анорексия

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене; повръщане; панкреатит при пациенти с възпалително заболяване на червата (неразрешено показание за употреба)

Редки: Язви в устната кухина, панкреатит (при разрешени показания за употреба)

Много редки: Язви в червата

Хепато-билиарни нарушения

Чести: Холестаза; хепатотоксичност

Редки: Чернодробна некроза

6-меркаптопурин е хепатотоксичен за животни и хора. Хистологичните находки при хора показват чернодробна некроза и холестаза.

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

Проследяването на чернодробните функционални тестове позволява ранно установяване на хепатотоксичност. Тя обикновено е обратима при спиране на терапията с 6-меркаптопурин навреме преди да се стигне до развитие на фатално чернодробно увреждане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: Алопеция

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: Преходна олигоспермия

4.9. Предозиране

Симптоми и белези:

Ефекти от страна на стомашно-чревния тракт, включително гадене, повръщане, диария и анорексия, могат да са ранни симптоми при предозиране. Основният токсичен ефект е върху костния мозък и води до миелосупресия. Токсичността върху хематологичната система е по-тежка при хронично предозиране, отколкото при еднократен прием на висока доза Puri-Nethol. Могат да се наблюдават също гастроентерит и нарушаване на функциите на



черния дроб.

Рискът от предозиране също така нараства и при едновременното приложение на алопуринол и 6-меркаптопурин (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Терапия:

Тъй като не съществува известен антидот, кръвната картина трябва да се проследява във времето и трябва да се прилагат общоукрепващи мерки съвместно с хемотрансфузии, ако е необходимо. Активните мерки (активен въглен или стомашна промивка) могат да бъдат ефективни при предозиране с 6-меркаптопурин само ако са предприети в рамките на 60 минути след поглъщането на лекарството.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: L01BB01

Фармакотерапевтична група:

6-меркаптопурин е сулфидрилов аналог на пуриновата база хипоксантин и действа като цитотоксичен антиметаболит.

Механизъм на действие:

6-меркаптопурин е неактивен прекурсор, който действа като пуринов антагонист, но за да прояви своя цитотоксичен ефект, трябва да навлезе в клетката и да претърпи вътреклетъчен анаболизъм до тиогуанинови нуклеотиди. Метаболитите на 6-меркаптопурин инхибират *de novo* пуриновата синтеза и интерконверсиите на пуриновите нуклеотиди. Тиогуаниновите нуклеотиди също така се включват в нуклеотидната верига, като това допринася за цитотоксичния ефект на лекарството.

6-меркаптопурин се превръща в активните тиогуанинови нуклеотиди чрез ензима хипоксантингуанин фосфорибозилтрансфераза. Това превръщане е стъпаловиден процес, през тиоинозинова киселина. 6-меркаптопурин може също да претърпи метилиране чрез ензима тиопурин метилтрансфераза, като по този начин образува S-метилирани нуклеотиди, които също имат цитотоксичен ефект.

5.2. Фармакокинетични свойства

Времето за достигане на върхови плазмени концентрации, установено след приложение при 14 деца, е било между 0,5 и 4 часа, средно около 2,2 часа. Един до четири часа след интравенозна инфузия на 6-меркаптопурин ($100 \text{ mg/m}^2/\text{h}$) се установяват нива на 6-меркаптопурин в ликвора между 10 % и 25 % от съответните плазмени нива. След перорално приложение на 50 и 165 mg/m^2 концентрациите в ликвора са неустановими ($< 0,18 \text{ micromol/L}$). Установяват се ниски концентрации на 6-меркаптопурин в ликвора.

Цитотоксичният ефект на 6-меркаптопурин може да бъде свързан с еритроцитните концентрации на тиогуаниннуклеотидните производни на 6-меркаптопурин, но не и с плазмените концентрации на 6-меркаптопурин.

Резорбция

Установяват се индивидуално различни стойности на бионаличност за 6-меркаптопурин след перорален прием. При приложение на доза от 75 mg/m^2 на 7 деца, се установяват стойности на бионаличност между 5 и 37 % от приетата доза, средно около

16%. Разликата в тези показатели се дължи на биотрансформацията на значителна част от 6-меркаптопурин, при неговия first pass метаболизъм в черния дроб.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на 6-меркаптопурин, установен след приложение при 7 деца, е било от порядъка на 90 ± 30 минути, като активните му метаболити имат по-дълъг полуживот (около 5 часа) и общ клирънс 719 ± 610 ml/min/m². Основният път на елиминиране на 6-меркаптопурин е чрез метаболитна промяна (вж. също точка 5.1). До 12 часа след прием на лекарството, около 7 % от приетата доза се екскретира през бъбреците непроменена. Ензимът ксантин оксидаза, катализира превръщането на 6-меркаптопурин в неактивния метаболит 6-тиопикочна киселина, който се екскретира с урината.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност и канцерогенност

6-меркаптопурин, както повечето останали антиметаболити е потенциално мутагенен за хора и съществуват данни за хромозомни аберации при мишки, плъхове и хора.

От гледна точка на действието му върху ДНК, 6-меркаптопурин е потенциално канцерогенен и този теоритичен риск за канцерогенеза трябва да се има предвид при неговото приложение.

Тератогенност

6-меркаптопурин, приложен при мишки, плъхове, хамстери и зайци в дози, нетоксични за майката, причинява ембрионална смърт и тежки тератогенни ефекти. При всички видове степента на ембриотоксичност и вида на малформациите зависи от дозата на продукта и от гестационната възраст по време на приложението.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза
Царевично нишесте
Хидролизирано нишесте
Стеаринова киселина
Магнезиев стеарат

6.2. Несъвместимости

Няма установени.

6.3. Срок на годност

5 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява на защитено от влага място. Да се пази от пряка слънчева светлина.

6.5. Данни за опаковката

Вторична опаковка - картонена кутия.



Първична опаковка - стъклени бутилки с кехлибарен цвят.
Количество в една опаковка - 25 таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Безопасна работа с таблетките:

Да се спазват препоръките за работа с цитостатици.

В случай че е необходимо да се счупи таблетката, да се внимава лекарството да не се инхалира или да не замърси ръцете.

Унищожаване на таблетките:

Таблетките Puri-Nethol, които останат след спиране на приема трябва да се унищожат според препоръките за обезвреждане на опасни субстанции.

7. Притежател на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd.
Greenford road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Великобритания

8. Номер(а) на разрешението за употреба

№ 20020820

9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

Дата на първо разрешаване за употреба: 04.01.1994 г.

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 14.10.2002 г.

10. Дата на актуализиране на текста

10/2007

