

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MERCAPTOPURINUM VIS, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 50 mg 6-merkaptopuryny (*Mercaptopurinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza.

Jedna tabletki zawiera 75 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki z rowkiem dzielącym, barwy jasnożółtej, obustronnie płaskie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek cytostatyczny.

Merkaptopuryna stosowana jest w celu wywołania remisji i w leczeniu podtrzymującym w:

- ostrej białaczce limfoblastycznej

- ostrej białaczce mieloblastycznej.

Może być stosowana w przewlekłej białaczce granulocytowej.

Lek stosowany w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego - Crohna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W terapii białaczek dla dorosłych i dla dzieci zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 2,5mg/kg mc. na dobę lub 50 do 75 mg/m² powierzchni ciała na dobę. Dawka i czas leczenia zależy od rodzaju i dawkowania innych leków cytotoksycznych podawanych jednocześnie z merkaptopuryną.

W przypadku braku efektu terapeutycznego, obserwowanego w okresie 4 tygodni, dawkę można stopniowo zwiększać do dawki maksymalnej 5 mg/kg mc. na dobę. Gdy konieczne jest jednoczesne podawanie leku z allopurinolem, tiopurinolem i oksypurinolem należy zmniejszyć do ¼ dawkę 6-merkaptopuryny. Wielkość dawki i czas podawania należy ustalać indywidualnie.

W leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stosowana jest dawka: 1 do 1,5 mg/kg mc. na dobę.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań u ludzi w podeszłym wieku. Zaleca się jednak monitorowanie czynności nerek i wątroby u tych pacjentów, a w wypadku zaburzenia ich czynności należy rozważyć zmniejszenie dawki merkaptopuryny.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek

Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek.

Pacjenci z wariantem genu NUDT15

U pacjentów z wrodzoną mutacją genu NUDT15 występuje większe ryzyko wystąpienia ciężkiej toksyczności 6-merkaptopuryny (patrz punkt 4.4). U tych pacjentów konieczne jest zmniejszenie dawki, w szczególności u pacjentów homozygotycznych względem wariantu genu NUDT15 (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem terapii z wykorzystaniem 6-merkaptopuryny należy rozważyć przeprowadzenie genotypowania w celu identyfikacji wariantów genu NUDT15. W każdym przypadku konieczne jest ściśle monitorowanie parametrów morfologicznych krwi.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Mercaptopurinum VIS podaje się doustnie.

Produkt leczniczy należy przyjmować po posiłku, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Ogólnie przyjętymi przeciwwskazaniami do stosowania 6-merkaptopuryny są:

- ciąża
- ciężka leukopenia (podanie 6-merkaptopuryny należy opóźnić jeśli: liczba krwinek białych jest mniejsza niż 1500/mikrolitrze, liczba neutrofilów jest mniejsza niż 200/mikrolitrze)
- ciężka trombocytopenia (podanie 6-merkaptopuryny należy opóźnić jeśli, liczba płytek jest mniejsza niż 75 000/mikrolitrze)
- aplazja szpiku
- ciężka niewydolność nerek (GFR mniejszy niż 60 ml/min przed rozpoczęciem terapii)
- ciężka niewydolność wątroby
- nadwrażliwość na 6-merkaptopurynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Merkaptopuryna jest lekiem cytotoksycznym i jej podawanie powinno rozpoczynać się w warunkach szpitalnych albo w specjalistycznych poradniach pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w podawaniu tych produktów leczniczych. Leczenie merkaptopuryną powoduje zahamowanie czynności szpiku prowadzące do leukopenii, trombocytopenii i rzadziej do niedokrwistości. Podczas indukcji remisji należy codziennie wykonywać pełne badanie morfologiczne krwi, a podczas leczenia podtrzymującego należy uważnie monitorować parametry hematologiczne z częstością zależną od stanu pacjenta. W przypadku nadmiernego spadku ilości leukocytów i płytek krwi należy natychmiast przerwać leczenie, gdyż ich ilość nadal zmniejsza się po zakończeniu leczenia. Zahamowanie czynności szpiku jest odwracalne. Po odpowiednio wczesnym odstawieniu merkaptopuryny czynność szpiku wraca do normy. Podczas wywoływania remisji ostrej białaczki szpikowej u pacjenta może wystąpić zahamowanie czynności szpiku i ważne jest, aby dostępne było odpowiednie zaplecze do podjęcia leczenia wspomagającego.

Depresyjne działanie leku na szpik kostny może powodować zwiększone narażenie na zakażenia, opóźnienie gojenia i krwawienie z dziąseł. Zalecane jest przestrzeganie prawidłowej higieny jamy ustnej i zakończenie zabiegów stomatologicznych przed rozpoczęciem terapii 6-merkaptopuryną. Ze względu na zwiększone ryzyko zakażeń w czasie stosowania 6-merkaptopuryny, w uzasadnionych przypadkach należy rozważyć stosowanie profilaktycznej antybiotykoterapii. Ze względu na zmniejszenie prawidłowej odpowiedzi immunologicznej możliwe jest osłabienie reakcji organizmu na szczepionki. Podczas stosowania 6-merkaptopuryny pacjentów nie należy szczepić szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje. Pacjenci z wrodzonym niedoborem enzymu – metylotransferazy tiopurynowej (TPMT) mogą być bardzo wrażliwi na działanie 6-merkaptopuryny i może u nich wystąpić, wywołane przez ten lek, gwałtowne zahamowanie czynności szpiku. Jednoczesne stosowanie leków hamujących TPMT, takich jak olsasalazyna, mesalazyna czy sulfasalazyna nasila zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Dodatkowo u pacjentów z rozpoznaną małą aktywnością metylotransferazy tiopurynowej zaleca się zmniejszyć dawkę leku do 25% dawki rutynowo stosowanej ze względu na znaczne nasilenie toksyczności z mielosupresją.

Merkaptopuryna uszkadza wątrobę i dlatego należy co tydzień monitorować parametry czynności wątroby, tzn. AspAT, AlAT i bilirubinę. Częstsze monitorowanie zalecane jest u tych pacjentów,

u których wcześniej zdiagnozowano chorobę wątroby lub którym podawano inne leki mogące uszkadzać czynność wątroby. Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności natychmiastowego przerwania terapii w wypadku wystąpienia żółtaczki.

W czasie wywoływania remisji, kiedy występuje szybki rozpad (liza) komórek krwi, należy monitorować poziomy kwasu moczowego we krwi i w moczu. Istnieje ryzyko nadmiernego wzrostu stężenia kwasu moczowego we krwi i (lub) nadmiernego wydalania kwasu moczowego oraz wystąpienia nefropatii moczanowej.

Zwykle występuje oporność krzyżowa pomiędzy 6-merkaptopuryną a 6-tioguaniną.

Dawkowanie 6-merkaptopuryny należy zmniejszyć jeżeli lek ten podawany jest z innymi lekami, które w sposób pośredni lub bezpośredni hamują czynność szpiku.

Mutagenność z rakotwórczością lub rakotwórczość

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, obejmującemu merkaptopurynę, zwiększa się ryzyko rozwoju zespołów limfoproliferacyjnych i innych nowotworów złośliwych, w tym zwłaszcza nowotworów skóry (czerniaka i innych), mięsaków (Kaposiego i innych) oraz raka szyjki macicy *in situ*. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka zależy od stopnia i czasu trwania immunosupresji. Opisywano, że przerwanie immunosupresji może doprowadzić do częściowej regresji zespołu limfoproliferacyjnego.

Z tego względu schemat leczenia zawierający kilka leków immunosupresyjnych (w tym tiopuryny) należy stosować ostrożnie, ponieważ może prowadzić do zespołów limfoproliferacyjnych, a niektóre z nich prowadziły do udokumentowanych zgonów. Połączenie równocześnie podawanych leków immunosupresyjnych zwiększa ryzyko rozwoju zespołów limfoproliferacyjnych zależnych od wirusa Epsteina-Barr (EBV).

Zespół aktywacji makrofagów

Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest znaną, zagrażającą życiu chorobą, która może się rozwinąć u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, szczególnie z zapalną chorobą jelit (IBD) (niezarejestrowane wskazanie), przy czym stosowanie merkaptopuryny może się wiązać ze zwiększoną podatnością na rozwój tego stanu. Jeśli stwierdzi się lub podejrzewa MAS, należy jak najwcześniej rozpocząć jego ocenę i leczenie oraz przerwać leczenie merkaptopuryną. Lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia, np. wirusem EBV i cytomegalowirusem (CMV), ponieważ wirusy te stanowią znane czynniki wyzwalające MAS.

Obserwowano zwiększenie liczby aberracji chromosomalnych w limfocytach obwodowych u pacjentów z białaczką, u pacjenta z rakiem jasnokomórkowym nerek, który otrzymał nie ustaloną dawkę 6-merkaptopuryny i u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczonych dawkami 0,4 - 1 mg/kg mc. na dobę.

Należy brać pod uwagę potencjalnie rakotwórczy wpływ 6-merkaptopuryny na DNA.

Udokumentowano dwa przypadki wystąpienia ostrej białaczki nielimfatycznej u pacjentów, którzy otrzymali 6-merkaptopurynę w skojarzeniu z innymi lekami podczas leczenia innych chorób niż nowotworowe. Odnotowano również pojedynczy przypadek, gdzie pacjent leczony był z powodu zgorzelińowego, ropnego zapalenia skóry, a następnie rozwinęła się u niego ostra białaczka nielimfatyczna, ale nie jest jasne czy było to konsekwencją naturalnej historii przebiegu choroby czy też 6-merkaptopuryna odgrywała rolę sprawczą. U pacjenta z chorobą Hodgkin'sa leczonego 6-merkaptopuryną i licznymi, innymi środkami cytotoksycznymi rozwinęła się ostra białaczka szpikowa.

Dwanaście i pół roku po leczeniu 6-merkaptopuryną z powodu *miastenia gravis* u pacjentki rozwinęła się przewlekła białaczka szpikowa. W czasie stosowania leku należy okresowo przeprowadzać badania składu morfologicznego krwi, liczby płytek krwi oraz parametrów czynności wątroby i nerek. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych takich jak: zmniejszenie liczby granulocytów, płytek krwi, należy zmniejszyć dawkę lub całkowicie odstawić lek. Pacjentom w podeszłym wieku, dzieciom oraz chorym z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek zaleca się podawanie najmniejszych zalecanych dawek. Ze względu na możliwe działanie rakotwórcze 6-merkaptopuryna powinna być stosowana ze szczególną ostrożnością u pacjentów nienowotworowych.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Analogi puryny (azatiopryna i merkaptopuryna) mogą zakłócać szlak niacynowy, co może prowadzić

do niedoborów kwasu nikotynowego (pelagry). Zgłaszano przypadki pelagry związane ze stosowaniem analogów puryny, szczególnie u pacjentów z przewlekłym nieswoistym zapaleniem jelit. Rozpoznanie pelagry należy rozważyć u pacjentów ze zlokalizowaną wysypką pigmentową (zapalenie skóry), zapaleniem żołądka i jelit lub zaburzeniami neurologicznymi, w tym z pogorszeniem czynności poznawczych. Należy wdrożyć odpowiednią opiekę medyczną z suplementacją niacyny/nikotynamidu.

Zakażenia

U pacjentów leczonych 6-merkaptopuryną w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym kortykosteroidami, występuje większa podatność na zakażenia wirusowe, grzybicze oraz bakteryjne, w tym poważne lub nietypowe zakażenia, oraz reaktywacja wirusowa. U tych pacjentów choroby zakaźne i powikłania mogą być cięższe niż u pacjentów niepoddawanych terapii.

Przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć wcześniejsze zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (varicella zoster, VZV) lub narażenie na tego wirusa. Można uwzględnić miejscowe wytyczne, w tym terapię profilaktyczną, jeśli to konieczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć badania serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B). Można uwzględnić miejscowe wytyczne, w tym terapię profilaktyczną w przypadkach, gdy w badaniach serologicznych uzyskano wynik dodatni. U pacjentów przyjmujących 6-merkaptopurynę w związku z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) zgłaszano przypadki sepsy neutropeniczej.

Pacjenci z wariantami genu NUDT15

U pacjentów z wrodzoną mutacją genu NUDT15 istnieje większe ryzyko wystąpienia ciężkiej toksyczności 6-merkaptopuryny, takiej jak wczesna leukopenia i łysienie, po normalnych dawkach terapii tiopurynowej. U tych pacjentów konieczne jest zmniejszenie dawki, w szczególności u pacjentów homozygotycznych względem wariantu genu NUDT15 (patrz punkt 4.2). Częstość występowania mutacji NUDT15 c.415C>T różni się w zależności od pochodzenia etnicznego i wynosi około 10% u osób pochodzących z Azji Wschodniej, 4% u osób pochodzenia latynoskiego, 0,2% u Europejczyków i 0% osób pochodzenia afrykańskiego. W każdym przypadku konieczne jest ścisłe monitorowanie parametrów morfologicznych krwi.

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Merkaptopuryna hamuje przeciwzakrzepowe działanie warfaryny.

Allopurinol, tiopurinol i oksypurinol, poprzez hamowanie oksydazy ksantynowej, utleniającej 6-merkaptopurynę do nieczynnego metabolitu, przedłuża i nasila działanie leku, dlatego w przypadku konieczności jednoczesnego stosowania należy zmniejszyć do 1/4 dawkę 6-merkaptopuryny.

Infliksymab

Obserwowano interakcje pomiędzy azatiopryną, prolekiem 6-merkaptopuryny, a infliksymabem.

U pacjentów przyjmujących azatioprynę wystąpiło przemijające podwyższenie poziomu 6-TGN (nukleotydu 6-tioguaniny, aktywnego metabolitu azatiopryny) oraz obniżenie średniej liczby leukocytów w pierwszych tygodniach po wlewie infliksymabu, które wróciły do poprzednich wartości po 3 miesiącach.

Metotreksat

Metotreksat (20 mg/m², doustnie) zwiększał ekspozycję na merkaptopurynę (pole powierzchni pod krzywą, AUC) o mniej więcej 31%, zaś metotreksat (2 lub 5 g/m², dożylnie) zwiększał AUC merkaptopuryny o, odpowiednio, 69% i 93%. W przypadku jednoczesnego podawania z wysokimi dawkami metotreksatu może być konieczne dostosowanie dawki merkaptopuryny.

Ponieważ istnieją dowody *in vitro* na to, że pochodne aminosalicylowe (olsalazyna, mesalazyna, sulfalazyna) hamują enzym TPMT, powinny być one podawane ostrożnie pacjentom leczonym merkaptopuryną (patrz pkt 4.4.).

Posiłki i kotrimoksazol zmniejszają wchłanianie 6-merkaptopuryny podanej doustnie.

Jednoczesne stosowanie środków o działaniu hepatotoksycznym i 6-merkaptopuryny może powodować nasilenie hepatotoksycznego działania obu leków. Podobnie jednoczesne stosowanie 6-merkaptopuryny z innymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak: glikokortykosteroidy, azatiopryna, chlorambucil, cyklosporyna i inne, może zwiększyć ryzyko infekcji i prawdopodobnego rozwoju wtórnych nowotworów w przyszłości.

Leki hamujące syntezę DNA np. hydroksymocznik lub cytarabina mogą w pewnych warunkach antagonizować przeciwbiałaczkowe działanie 6-merkaptopuryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ze względu na możliwe właściwości teratogenne i embriotoksyczne w okresie ciąży i laktacji nie należy rozpoczynać leczenia merkaptopuryną.

Wpływ teratogeny

Wykazano embriotoksyczność 6-merkaptopuryny u szczurów w dawkach, które nie są szkodliwe dla matki. Większe dawki leku podawane podczas pierwszej połowy ciąży powodowały obumieranie płodu. Kobiety w ciąży, którym podawano 6-merkaptopurynę rodziły zdrowe dzieci, ale odnotowano również przypadki przedwczesnych urodzeń, poronień i wady rozwojowe. Pacjentka w ciąży z białaczką leczona 6-merkaptopuryną w dawce 100 mg na dobę (z dodatkowym naświetlaniem śledziony) urodziła zdrowego wcześniaka. Ta sama pacjentka leczona 6-merkaptopuryną w skojarzeniu z busulfanem 4 mg na dobę urodziła dziecko z licznymi, ciężkimi wadami rozwojowymi, takimi jak: zmętnienie rogówki, małopocze, rozszczep podniebienia i niedorozwój tarczycy i jajników.

Wpływ na płodność

Wpływ terapii 6-merkaptopuryną na płodność u ludzi jest generalnie nie znana.

Istnieją raporty, że terapia 6-merkaptopuryną w okresie dzieciństwa i dojrzewania nie wpływa na płodność. U młodego mężczyzny z ostrą białaczką, który otrzymywał 6-merkaptopurynę 150 mg na dobę w skojarzeniu z prednizonem 80 mg na dobę zaobserwowano przemijającą oligospermję. W dwa lata po zakończeniu chemioterapii, liczba plemników w nasieniu była w normie i mężczyzna mógł zostać ojcem zdrowego dziecka.

Ciąża

O ile to możliwe, powinno się unikać stosowania 6-merkaptopuryny podczas ciąży, szczególnie w jej pierwszym tryestrze. W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć potencjalne ryzyko dla płodu i oczekiwane korzyści dla matki. Tak, jak w wypadku wszystkich cytotoksycznych chemioterapeutyków, zaleca się odpowiednie środki antykoncepcyjne, jeżeli którykolwiek z partnerów leczony jest merkaptopuryną.

Okazjonalnie zgłaszano przypadki cholestazy ciążowej w powiązaniu z terapią azatiopryną (pro-lekiem 6-merkaptopuryny). W przypadku potwierdzenia cholestazy należy wykonać staranną ocenę korzyści dla matki oraz wpływu na płód.

Karmienie piersią

Matki otrzymujące produkt leczniczy Mercaptopurinum VIS nie powinny karmić piersią, gdyż lek ten wykryto w mleku kobiet karmiących po transplantacji nerek poddawanych terapii immunosupresyjnej z azatiopryną-prekursorem 6-merkaptopuryny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych o wpływie 6-merkaptopuryny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednakże podczas dłuższego jej stosowania decyzję należy pozostawić lekarzowi.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia bakteryjne i wirusowe, zakażenia związane z neutropenią
	Bardzo rzadko	Półpasiec
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	Nowotwory, w tym zespoły limfoproliferacyjne, rak skóry (czerniak i inne), mięsaki (Kaposiego i inne) oraz rak szyjki macicy <i>in situ</i> ...(patrz punkt 4.4).
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia i trombocytopenia
	Rzadko	Niedokrwistość (megaloblastyczna, makrocytarna)
	Bardzo rzadko	Ostra białaczka mieloblastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Zmniejszoną odporność na zakażenia, gorączka polekowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Zapalenie płuc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Nudności, wymioty, utrata apetytu, dna moczanowa
	Bardzo rzadko	Hipoglikemia wczesnoporanna
	Częstość nieznana	Pelagra (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego, biegunka, owrzodzenia jamy ustnej, zwiększenie aktywności amylazy, ostre zapalenie trzustki.
	Częstość nieznana	Zapalenie warg, zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Żółtaczka cholestatyczna, zaburzenia czynności wątroby (zwiększenie stężenia bilirubiny związanej, zwiększenie aktywności transaminaz i fosfatazy alkalicznej)
	Rzadko	Zapalenie wątroby
	Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby (w tym martwica komórek) i nadciśnienie wrotne
Zaburzenia nerek i dróg	Często	Hyperurykemia, hyperurykozuria

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
moczowych	Rzadko	Krystaluria, hematuria
	Bardzo rzadko	Niewydolność nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Zaczerwienienie skóry , zmiany grudkowe, zmiany o typie liszaja oraz syndrom Sweet'a
	Bardzo rzadko	Łysienie, rumień na dłoniach i stopach , przebarwienie, reakcja nadwrażliwości na światło
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Częstość nieznana	Niepłodność męska, która ustaje po zaprzestaniu leczenia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Reakcje z nadwrażliwości
	Częstość nieznana	Zapalenie błony śluzowej, zmęczenie
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Zapalenie żył
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Zmniejszenie wartości czynników krzepnięcia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Częstym działaniem niepożądanym jest zahamowanie czynności szpiku kostnego mogące utrzymywać się dość długo po odstawieniu leku. Często obserwowane są leukopenia i trombocytopenia, rzadziej niedokrwistość (megaloblastyczna, makrocytarna), bardzo rzadko ostra białaczka mieloblastyczna i mogą one pojawić się po wielu tygodniach, a nawet miesiącach od chwili zakończenia terapii 6-merkaptopuryną. Zahamowanie czynności szpiku ma często związek z aktywnością enzymu metylotransferazy tiopurynowej (TPMT).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

W czasie leczenia 6-merkaptopuryną często występuje hyperurykemia - zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi i (lub) hyperurykozuria – zwiększone wydalanie kwasu moczowego z moczem oraz napad dny moczanowej. Nagromadzenie kwasu moczowego jest wynikiem niszczenia komórek i uwolnienia z nich puryn. Można to zminimalizować poprzez zwiększenie uwodnienia, alkalizację moczu i (lub) podawanie inhibitora oksydazy ksantynowej np. allopurinol (konieczność zmniejszenia dawki – patrz punkt 4.2). Obserwowano rzadko krystalurię i hematurię oraz bardzo rzadko niewydolność nerek zwłaszcza po stosowaniu dużych dawek.

Zaburzenia układu metabolizmu i odżywiania:

Często obserwowano nudności (zwłaszcza w początkowym okresie terapii), wymioty, utratę apetytu, żółtaczkę, a także zwiększenie stężenia bilirubiny związanej, zwiększenie aktywności transaminaz i fosfatazy alkalicznej.

Zaburzenia czynności wątroby i żółtaczka cholestatyczna zwykle szybko ustępują po przerwaniu leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Wczesnymi objawami przedawkowania mogą być dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak: nudności, wymioty, biegunka, czy jadłowstręt. Wskutek przedawkowania przewlekłego dochodzi do bardziej nasilonego zmniejszenia liczby leukocytów i płytek krwi. Może również wystąpić uszkodzenie wątroby oraz zapalenie żołądka i jelit.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Ponieważ nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania, konieczne jest monitorowanie morfologii krwi pacjenta, aby w przypadku wystąpienia działań niepożądanych móc zastosować odpowiednie leczenie, np. transfuzję krwi. Aktywowany węgiel drzewny, czy płukania żołądka należy zastosować w ciągu 60 minut od zażycia merkaptopuryny, gdyż w przeciwnym razie będą one nie skuteczne.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Analogi puryny
Kod ATC: L01BB02

Merkaptopuryna jest nieaktywnym prolekiem. Metabolity 6-merkaptopuryny hamują syntezę *de novo* puryny i interkonwersję nukleotydów purynynowych. Nukleotydy tioguaniny są również wbudowywane w kwasy nukleinowe co przyczynia się do cytotoksycznego działania tego leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność doustnej 6-merkaptopuryny wykazuje istotną zmienność indywidualną, która prawdopodobnie jest wynikiem efektu pierwszego przejścia. Biodostępność 6-merkaptopuryny wynosiła średnio 16% podanej dawki (z rozpiętością 5 do 37%), gdy podano ją siedmiorgu dzieciom w dawce 75 mg/ m² powierzchni ciała. Okres półtrwania 6-merkaptopuryny wynosi około 90±30minut, ale aktywne metabolity mają dłuższy okres półtrwania (około 5 godzin) niż lek macierzysty. Klirens wynosi 4832±2562 ml/min. Nieznaczne ilości 6-merkaptopuryny mogą przenikać do płynu mózgowo-rdzeniowego. Główną drogą eliminacji 6-merkaptopuryny jest przemiana metaboliczna. Nerki eliminują około 7% niezmienionej 6-merkaptopuryny w ciągu 12 godzin od podania leku. Głównym enzymem katalizującym 6-merkaptopurynę jest oksydaza ksantynowa pod wpływem, której lek przekształcany jest w nieaktywny metabolit, kwas 6-tiomoczowy, wydalany z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Merkaptopuryna, tak jak inne antymetabolity, jest potencjalnie mutagenna u ludzi. Odnotowywano także uszkodzenia chromosomów u myszy, szczurów i ludzi pod wpływem merkaptopuryny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ziemniaczana
Laktoza
Powidon

Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w suchym miejscu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Słoik z oranżowego szkła lub pojemnik do tabletek, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas dzielenia tabletki nie należy dopuszczać do rozprzestrzeniania ich pyłu lub drobin oraz nie wolno dotykać ich gołą ręką.
Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS” Spółka z o.o.
ul. Św. Elżbiety 6a
41-905 Bytom

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1861

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 czerwiec 1979 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 grudzień 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO