

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

Puri-Nethol

2. Количествен и качествен състав

Всяка таблетка съдържа 50 mg от лекарственото вещество 6-mercaptopurine.

3. Лекарствена форма

Бледожълти двойноизпъкнали таблетки.

4. Клинични данни

4.1. Показания

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

- остра лимфобластна левкоза;
- остра миелогенна левкоза.

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

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 природата 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 левкоза. Подробна информация може да се намери в специализираната литература.

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

Дозировка при пациенти в напреднала възраст:

Не са провеждани изследвания при тази група пациенти. По време на лечение се препоръчва да се мониторира 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.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 140-04/14.08.06	
700 107.07.06	Ment.



Общи данни:

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

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 специални предпазни мерки за 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:

Виж 6.6. Препоръки при употреба.

Мониториране:

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 6-mercaptopurin 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 левкоза, често се налага пациентът да преживее период на относителна костномозъчна аплазия. В тези случаи 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 (TPMT), може да има прояви на повишена чувствителност към миелосупресивния ефект на 6-mercaptopurine 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 TPMT, напр. *olsalazine*, *mesalazine* или *sulphasalazine*. Съществуват данни, че при пациенти, приемащи 6-mercaptopurine в комбинация с други цитостатици също е възможна връзка между понижаваната активност на TPMT и вторични левкози и миелодисплазия (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Може да бъде направено лабораторно изследване за откриване на наследствен дефицит на ензима TPMT. 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-mercaptopurine и 6-thioguanine (LANVIS).

Дозата на 6-mercaptopurine 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 левкоза, при пациент с хипернефром, приел неизвестно количество 6-mercaptopurine, 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 левкоза при пациенти, които са приели 6-mercaptopurine в комбинация с други лекарства по повод немалигнени заболявания. Описан е един случай при пациент с *pyoderma gangrenosum*, лекуван с 6-mercaptopurine, като по-късно се установява развитие на остра миелобластна левкоза. 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-mercaptopurine и много други цитостатични лекарства, е развил остра миелогенна левкоза.

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

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

При имунокопрометирани пациенти не се препоръчват имунизации с живи ваксини (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба).

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

Съобщавано е за инхибиране на антикоагулантния ефект на *warfarin* при едновременно приложение с 6-mercaptopurine.

При *in vitro* изпитвания е установено инхибиране на ензима TPMT от аminosалицилови производни (*olsalazine*, *mesalazine* и *sulphasalazine*). Тзи продукти трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти на лечение с Puri-Nethol (вж 4.4).

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 възможният 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-mercaptopurine при животни са показали токсичност по отношение на репродуктивността (виж 5.3). Не е изследван потенциалният риск при хора.

Въздействие върху майката:

След терапия с 6-mercaptopurine 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-mercaptopurine в комбинация с други хемотерапевтични агенти.

Въздействие върху бащата:

Съобщавани са случаи на вродени аномалии и абрти след лечение на бащата с 6-mercaptopurine.

Кърмене:

При бъбречно трансплантирани пациентки, които са на имunosупресивна терапия с azathioprine се установява 6-mercaptopurine в кърмата (azathioprine е прекурсор на 6-mercaptopurine). 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-mercaptopurine 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 модерна клинична документация, свързана с приложението на mercaptopurine, която да подпомага точното определяне на честотата на нежеланите реакции.

Възприета е следната класификация на нежеланите реакции:

Много чести $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$, $< 1/10$; не чести $\geq 1/1000$, $< 1/100$; редки $\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$; много редки $< 1/10000$.

Доброкачествени, злокачествени и неуточнени неоплазми (включително кисти и полипи)

Много редки: Вторична левкоза и миелодисплазия (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Нарушения в кръвта и лимфната система

Много чести: Костно-мозъчна супресия; левкопения и тромбоцитопения

Основната нежелана реакция при лечение с 6-mercaptopurine 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

Метаболизъм и хранителни нарушения

Не чести: Безапетитие

Гастроинтестинални 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

Жлъчно-чернодробни нарушения

Чести: Холестаза; хепатотоксичност

Редки: Чернодробна некроза

6-mercaptopurine 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 проби позволява ранно установяване на токсичност върху черния дроб. Тя обикновено е обратима при спиране на терапията с 6-mercaptopurine навреме преди да се стигне до развитие на фатално чернодробно увреждане.

Реакции от страна на кожата и подкожната тъкан

Редки: Алопеция

Полова система

Много редки: Преходна олигоспермия

4.9. Предозиране

Симптоми и белези:

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

Рискът от предозиране също така нараства и при едновременното приложение на allopurinol и 6-mercaptopurine (виж 4.5).

Терапия:

Тъй като не съществуват известни антидоти, 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-mercaptopurine само ако са предприети в рамките на 60 минути след поглъщането на лекарството.



5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

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

АТС код: **L01BB01**

Механизъм на действие:

6-mercaptopurine 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-mercaptopurine 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-mercaptopurine се превръща в активните тиогуанинови нуклеотиди чрез ензима хипоксантингуанин фосфорибозилтрансфераза. Това превръщане е стъпаловиден процес, през тиоинозинова киселина. 6-mercaptopurine 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-mercaptopurine ($100 \text{ mg/m}^2/\text{h}$) се установяват нива на 6-mercaptopurine в ликвора между 10 % и 25 % от съответните плазмени нива. След перорално приложение на $50 - 165 \text{ mg/m}^2$ концентрациите в ликвора са неустановими ($< 0,18 \text{ micromol/L}$). Установяват се ниски концентрации на 6-mercaptopurine в ликвора. Цитотоксичният ефект на 6-mercaptopurine може да бъде свързан с еритроцитните концентрации на тиогуаниннуклеотидните производни на 6-mercaptopurine, но не и с плазмените концентрации на 6-mercaptopurine.

Резорбция

Установяват се индивидуално различни стойности на бионаличност за 6-mercaptopurine 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-mercaptopurine, при неговия first pass метаболизъм в черния дроб.

Елиминиране

Времето на полуживот на 6-mercaptopurine, установено 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 $719 \pm 610 \text{ ml/min/m}^2$. Основният път на елиминиране на 6-mercaptopurine е чрез метаболитна промяна (виж също 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-mercaptopurine в неактивния метаболит 6-тиопикочна киселина, който се екскретира с урината.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност и канцерогенност

6-mercaptopurine, както повечето останали антимераболити 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-mercaptopurine е потенциално канцерогенен и този теоритичен риск за канцерогенеза трябва да се има предвид при неговото приложение.

Тератогенност

6-mercaptopurine, приложен при мишки, плъхове, хамстери и зайци в дози, нетоксични за майката, причинява ембрионална смърт и тежки тератогенни ефекти. При всички видове степента на емриотоксичност 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 и техните количества

Помощно вещество	Количество в една таблетка
Lactose	59,00 mg
Maize starch	10,00 mg
Hydrolysed starch	4,00 mg
Stearic acid	0,20 mg
Magnesium stearate	1,00 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма установени.

6.3. Срок на годност

5 години.

6.4. Специални условия за съхранение

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

6.4. Данни за опаковката

Вторичната опаковка е картонена кутия.

Първичната опаковка - Стъклени бутилки с кехлибарен цвят

Количество в една опаковка - 25 таблетки.

6.5. Препоръки при употреба

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. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Glaxo Group Ltd.
Greenford road,
Greenford,
Middlesex UB6 0NN,
UK

8. Регистрационен № по чл. 28 ЗЛАХМ

№ 20020820

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

04.01.1994 г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Ноември 2004 г.

(GSK issue No17, date: 07 September 2004)

