

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

MERCAPTOPURINUM VIS 50 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY i ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

6-Merkaptopuryna (*Meraptopurinum*) 50 mg

Substancje pomocnicze, patrz: pkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Mercaptopurinum VIS podaje się doustnie, po posiłku. Dla dorosłych i dla dzieci zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 2,5 mg/kg mc./ 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./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.

Dawkowanie u osób 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.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na 6-merkaptopurynę lub którykolwiek składnik preparatu.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Merkaptopuryna jest środkiem cytotoksycznym i podawanie leku powinno rozpoczynać się w warunkach szpitalnych albo w specjalistycznych poradniach pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w podawaniu tych środków.

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 częstotliwością 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.

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 olsalazyna, mesalazyna czy sulfasalazyna nasila zahamowanie czynności szpiku kostnego. Merkaptopuryna uszkadza wątrobę i dlatego należy co tydzień monitorować parametry czynności wątroby, tzn. ASPAT, ALAT i bilirubinę. Częstszy monitoring zalecany 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. Lek nie powinien być stosowany pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktazy.

Mutagenność i rakotwórczość:

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 0,4-1,0 mg/kg mc./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 zgorzeli skóry, 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.

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

4.6. Ciąża lub laktacja

Ze względu na możliwe właściwości teratogenne 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. Wyższe dawki leku podawane podczas pierwszej połowy ciąży powodowały obumieranie płodu. Ciężarne kobiety, którym podawano 6-merkaptopurynę rodziły zdrowe dzieci, ale odnotowano również przypadki przedwczesnych urodzeń, poronień i wady rozwojowe. Ciężarna pacjentka z białaczką leczona 6-merkaptopuryną w dawce 100mg/dobę (z dodatkowym naświetlaniem śledziony) urodziła zdrowego wcześniaka. Ta sama pacjentka leczona 6-merkaptopuryną w skojarzeniu z busulfanem 4mg/dobę urodziła dziecko z licznymi, ciężkimi wadami rozwojowymi, takimi jak: zmętnienie rogówki, małowocze, 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 150mg/dobę w skojarzeniu z prednizonem 80mg/dobę zaobserwowano przemijającą oligospermieję. 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 trymestrze. 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.

Karmienie:

Matki otrzymujące preparat 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie ma danych o wpływie 6-merkaptopuryny na zdolność kierowania samochodem czy obsługiwanie maszyn, jednakże podczas dłuższego jej stosowania decyzję należy pozostawić lekarzowi.

4.8. Działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku (szczególnie leukopenia, małopłytkowość i rzadziej niedokrwistość) mogą utrzymywać się dość długo po odstawieniu leku (nawet do 3 tygodni). Zaburzenia czynności wątroby i żółtaczką cholestatyczną zwykle szybko ustępują po przerwaniu leczenia.

Rzadko występuje zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego i biegunki. Obserwuje się owrzodzenie jamy ustnej, skórne objawy uczuleniowe, gorączkę polekową oraz uszkodzenie nerek, szczególnie podczas stosowania dużych dawek.

U dorosłych, przyjmujących lek mogą wystąpić nudności, wymioty, jadłowstręt.

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 w kodzie ATC : L 01 BB 02 Leki przeciwnowotworowe – Analogi puryny

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 - 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 przy przechowywaniu

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

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.5. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Lek stosować najlepiej po posiłku, popijać wodą.
Podczas dzielenia tabletki nie należy dopuszczać do rozprzestrzeniania ich pyłu lub drobin oraz nie wolno dotykać ich gołą ręką.
Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu 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(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1861

Decyzja MZ nr RRH/2917/08

**9.DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

5.06.1979 r.,

21.11.2008 r.

**10.DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**