

Анотація: інформація для користувача

Меркаптопурин Тілломед 50 мг таблетки Генерик

Перед тим, як почати приймати цей лікарський засіб, уважно прочитайте анотацію до кінця, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Зберігайте цю анотацію, можливо вам доведеться перечитати її.
- Якщо у вас виникли сумніви, порадьтеся зі своїм лікарем, провізором чи фельдшером.
- Цей лікарський засіб призначено лише вам, ви не повинні передавати його іншим особам, навіть якщо вони мають такі ж симптоми, як і ви, оскільки це може зашкодити їм.
- Якщо ви відчуваєте побічні ефекти, проконсультуйтеся зі своїм лікарем, провізором або фельдшером, навіть якщо мова йде про можливі побічні ефекти, які не описані в цій анотації. Див. Розділ 4.

Зміст анотації

1. Що таке таблетки Меркаптопурин Тілломед та для чого їх використовують
2. Що потрібно знати, перш ніж почати приймати таблетки Меркаптопурин Тілломед
3. Як приймати таблетки Меркаптопурин Тілломед
4. Можливі побічні реакції
5. Зберігання пігулок Меркаптопурин Тілломед
6. Вміст упаковки та додаткова інформація

1. Що таке таблетки Меркаптопурин Тілломед та для чого їх використовують

Цей лікарський засіб містить діючу речовину 6-Меркаптопурин, яка належить до групи лікарських засобів, які називаються цитотоксичними (також відомими як хіміотерапія).

Цей лікарський засіб використовується для лікування раку крові, лейкемії у дорослих, підлітків та дітей.

Цей лікарський засіб діє шляхом зменшення кількості нових клітин крові, вироблених організмом.

2. Що потрібно знати, перш ніж почати приймати таблетки Меркаптопурин Тілломед

Не приймайте таблетки Меркаптопурин Тілломед:

Якщо у вас алергія на діючу речовину 6-Меркаптопурин або на будь-який з інших інгредієнтів цього лікарського засобу, перелічених у Розділі 6.

Не щеплюйтеся від жовтої лихоманки під час прийому цього лікарського засобу, оскільки це може бути смертельним.

Попередження та запобіжні заходи

Поговоріть зі своїм лікарем або провізором, перш ніж розпочати прийом цього лікарського засобу: якщо ви нещодавно отримали щеплення або збираєтеся щепитися.

- Якщо ви страждаєте на генетичне захворювання, яке називається ТРМТ (дефіцит тіопуринметилтрансферази);
- Якщо у вас алергія на ліки під назвою Азатіоприн (які також використовуються для лікування раку);
- Якщо ви страждаєте на ниркову недостатність

- Якщо ви страждаєте на захворювання печінки з порушенням функції печінки.
- Якщо ви страждаєте на генетичне захворювання, яке називається синдромом Леша-Ніхана.
- Якщо ви плануєте мати дитину. Це стосується як чоловіків, так і жінок. Цей лікарський засіб може бути шкідливим для сперматозоїдів або яйцеклітин (див. «Вагітність, період лактації та фертильність» нижче).

З таблетками потрібно поводитися обережно.

Вагітним жінкам, жінкам які планують завагітніти або вигодовують грудьми, не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Див. Розділ «Безпечне поводження з таблетками» у Розділі 3 «Як приймати Меркаптопурин Тілломед».

Якщо ви отримуєте імуносупресивну терапію, прийом цього лікарського засобу може збільшити ризик:

- пухлин, в тому числі раку шкіри. Тому під час прийому цього лікарського засобу уникайте надмірного впливу сонячних променів, носіть захисний одяг та використовуйте сонцезахисні креми з високим фактором захисту.
- лімфопроліферативні розлади:
 - лікування цим лікарським засобом підвищує ризик розвитку раку, який називається лімфопроліферативним розладом, та інших злоякісних пухлин. При лікуванні, що містить різні імунодепресанти (включаючи тіопурини), це може призвести до смерті.
 - комбінація кількох імунодепресантів, що вводяться одночасно, підвищує ризик розладів лімфатичної системи внаслідок вірусної інфекції (лімфопроліферативні розлади, асоційовані з вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ)).

Прийом цього лікарського засобу може збільшити ризик:

- наявності серйозного стану, який називається синдромом активації макрофагів (надмірна активація білих кров'яних тілець, пов'язана із запаленням), яка зазвичай виникає у людей, які мають певні типи артриту.

Аналіз крові

Лікування цим лікарським засобом може вплинути на ваш кістковий мозок. Ваш лікар братиме аналізи крові щодня протягом початкового періоду лікування та принаймні раз на тиждень протягом періоду лікування (підтримка). Це потрібно для контролю рівня цих клітин у вашій крові. По закінченню лікування, рівень ваших клітин крові повернеться до норми.

Функція печінки

Ваш лікар буде регулярно брати аналізи крові, поки ви приймаєте цей лікарський засіб. Це потрібно для того, щоб перевірити кількість і тип клітин у вашій крові та переконатися, що ваша печінка працює належним чином.

Інфекції

Коли ви приймаєте цей лікарський засіб, ризик зараження вірусними, грибковими та бактеріальними інфекціями вищий, і ці інфекції можуть бути більш серйозними. Дивіться також Розділ 4.

Перед початком лікування повідомте лікаря, чи хворіли ви на вітряну віспу, оперізувальний лишай чи гепатит В (захворювання печінки, спричинене вірусом).

Мутація гена NUDT15

Якщо у вас наявна спадкова мутація гену NUDT15 (ген, який бере участь у розщепленні меркаптопурина в організмі), у вас підвищений ризик інфікування та випадіння волосся, і в цьому випадку лікар може призначити вам меншу дозу.

Сонце і ультрафіолет

Коли ви приймаєте цей лікарський засіб, ви більш чутливі до сонця та ультрафіолету. Ви повинні обов'язково обмежити вплив сонячних променів і ультрафіолету, носити захисний одяг і використовувати сонцезахисний крем з високим фактором захисту від сонця (SPF).

Якщо ви не впевнені, чи стосується вас будь-яке з переліченого вище, проконсультуйтеся зі своїм лікарем або провізором, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Інші лікарські засоби та таблетки Меркаптопурин Тілломед

Повідомте свого лікаря або провізора, якщо ви на даний момент приймаєте, нещодавно приймали або плануєте приймати будь-які інші ліки.

Зокрема, повідомте свого лікаря або провізора, якщо ви приймаєте будь-які з наступних ліків:

- Рибавірин (використовується для лікування вірусних інфекцій).
- Інші цитотоксичні препарати (застосовуються для лікування раку).
- Алопуринол, Тіопуринол, Оксипуринол або Фебуксостат (використовується для лікування подагри).
- Олсалазин (використовується для лікування кишкового захворювання, яке називається виразковим колітом).
- Месалазин (застосовується для лікування кишкових розладів, які називаються хворобою Крона та виразковим колітом).
- Сульфасалазин (використовується для лікування ревматоїдного артрити або виразкового коліту).
- Метотрексат (в основному використовується для лікування раку, ревматичного захворювання яєчників або важкого псоріазу)
- Інфліксимаб (застосовується для лікування кишкових розладів, таких як хвороба Крона та виразковий коліт, ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт або важкий псоріаз).
- Варфарин і Аценокумарол (антикоагулянти).

Щеплення під час лікування меркаптопурином

Якщо ви збираєтеся щепитися, поговоріть зі своїм лікарем або фельдшером, перш ніж робити це. Це пояснюється тим, що деякі живі вакцини (наприклад, вакцина проти поліомієліту, кору, паротиту та краснухи) можуть викликати інфекцію, якщо їх вводити під час прийому цього лікарського засобу.

Не слід робити щеплення проти жовтої лихоманки під час прийому цього лікарського засобу, оскільки це може призвести до летального результату.

Прийом пігулок Меркаптопурин Тілломед під час прийому їжі та напоїв

Ви можете приймати ці ліки під час їжі або натще, але обраний метод повинен бути однаковим щодня. Ви повинні приймати цей лікарський засіб принаймні за 1 годину до або через 2 години після вживання молока або молочних продуктів.

Вагітність, період лактації та фертильність

Якщо ви вважаєте, що можете бути вагітні або плануєте мати дитину, поговоріть зі своїм лікарем, перш ніж застосовувати цей лікарський засіб.

Лікування цим лікарським засобом не рекомендується під час вагітності, особливо в першому триместрі, оскільки це може зашкодити плоду.

Якщо ви вагітна, ваш лікар розгляне ризики та переваги для вас і вашої дитини, перш ніж призначати цей засіб. Не приймайте цей лікарський засіб, якщо ви плануєте мати дитину. Це стосується як чоловіків, так і жінок. Для запобігання вагітності протягом усього циклу лікування цим лікарським засобом та щонайменше протягом 3 місяців після отримання останньої дози, необхідно використовувати надійну контрацепцію.

Під час лікування цим лікарським засобом, вигодовування грудьми не рекомендується. Проконсультуйтеся зі своїм лікарем, провізором або акушером.

Керування транспортним засобом та використання механізмів

Очікується, що цей лікарський засіб не вплине на вашу здатність керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами, хоча досліджень, які б підтвердили це, не проводилося.

Таблетки Меркаптопурин Тілломед містять лактозу

Цей лікарський засіб містить лактозу. Якщо лікар сказав вам, що у вас непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

3. Як приймати таблетки Меркаптопурин Тілломед

Цей лікарський засіб повинен призначати тільки лікар-спеціаліст, який має досвід лікування різних видів раку крові.

Коли ви приймаєте ці ліки, ваш лікар регулярно проводитиме аналізи крові, щоб перевірити кількість і тип клітин у вашій крові та переконатися, що ваша печінка працює належним чином.

Ваш лікар може також призначити інші аналізи крові та сечі для вимірювання рівня сечової кислоти. Сечова кислота є природною речовиною, що виробляється організмом, і її рівень може підвищуватися під час лікування цим лікарським засобом.

Ваш лікар може іноді змінити дозу меркаптопурину на основі результатів таких аналізів.

Точно дотримуйтеся інструкцій щодо застосування цього лікарського засобу, що містяться в цій анотації, або тих, які вказав ваш лікар або провізор. Якщо у вас виникли сумніви, зверніться до свого лікаря або провізора. Важливо, щоб таблетки приймалися вчасно.

Ваш лікар розраховує та коригує вашу дозу на основі вашої ваги або площі поверхні тіла, результатів аналізів крові, чи приймаєте ви інші хіміотерапевтичні препарати, а також функції нирок і печінки.

Звичайна початкова доза для дорослих і дітей становить 2,5 мг/кг маси тіла на добу (або 50-75 мг на м² поверхні тіла на добу).

Таблетки ковтають цілими, запиваючи невеликою кількістю води. Приймати ліки можна з їжею або натще, але обраний спосіб повинен бути однаковим кожен день. Ви повинні приймати цей препарат принаймні за 1 годину до або через 2 години після вживання молока або молочних продуктів.

Безпечне поводження з таблетками Меркаптопурин Тілломед

Якщо ви є батьком чи матір'ю, які дають ліки, мийте руки до і після введення дози. Розлиті ліки слід негайно прибрати. Щоб зменшити ризик впливу, під час маніпуляцій з цим лікарським засобом слід надягати одноразові рукавички.

Якщо цей лікарський засіб потрапив на шкіру, в очі або ніс, негайно і ретельно промийте водою з милом.

Вагітним жінкам, жінкам які планують завагітніти або вигодовують грудьми, не слід застосовувати цей лікарський засіб. Випадкове проковтування може бути смертельним для дітей. Зберігайте цей препарат у недоступному для дітей місці, бажано в шафі, закритій на ключ.

Якщо ви прийняли більше таблеток Меркаптопурин Тілломед, ніж слід

Якщо ви прийняли більше меркаптопурину, ніж слід, або якщо хтось інший прийняв ваші ліки помилково, негайно повідомте свого лікаря або негайно зверніться до лікарні. Якщо у вас виникли додаткові запитання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря або провізора.

Якщо ви забули прийняти таблетки Меркаптопурин Тілломед

Якщо ви забули прийняти дозу, повідомте про це лікаря. Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати забуту.

Якщо у вас виникли додаткові запитання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря або провізора.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, цей може викликати побічні реакції, хоча вони виникають не у всіх.

Якщо у вас виникли будь-які з наступних побічних реакцій, негайно зверніться до лікаря-спеціаліста або зверніться до лікарні:

- Алергічна реакція з набряком обличчя, а іноді і рота та горла (це дуже рідкісна побічна реакція);
- Алергічна реакція з болем у суглобах, шкірним висипом, високою температурою (лихоманкою) (мова йде про рідкісну побічну реакцію)
- Пожовтіння шкірних покривів та білків очей. Якщо ви відчуваєте ці симптоми, вам доведеться припинити лікування цим лікарським засобом.
- Будь-які ознаки лихоманки або інфекції (почуття втоми або нездужання, біль у горлі, виразки у роті або проблеми з сечовипусканням) або будь-які неочікувані синці чи кровотечі. Лікування цим засобом впливає на кістковий мозок і викликає зниження кількості лейкоцитів і тромбоцитів (це дуже поширена побічна реакція).

Поговоріть зі своїм лікарем, якщо у вас виникли будь-які з наступних побічних реакцій, які також можуть виникнути при застосуванні цього лікарського засобу:

Дуже часто (може вражати більше ніж 1 з 10 осіб)

- знижена кількість лейкоцитів і тромбоцитів (можна виявити в аналізах крові).

Часто (може вражати 1 з 10 осіб)

- Нудота (бажання блювати) або блювота;
- Низька кількість еритроцитів (анемія);
- Ураження печінки (можна виявити в аналізах крові).

Нечасто (може вражати 1 з 100 осіб)

- Втрата апетиту;

- Інфекції, загальне нездужання, схильність до болю в горлі та підвищення температури. Вони можуть бути важкими. Якщо у вас піднялася температура, зверніться до лікаря або до відділення невідкладної допомоги.

Рідко (може вражати 1 з 1000 людей)

- Виразки у роті;
- Запалення підшлункової залози (панкреатит); симптоми можуть включати біль у животі, нудоту або блювоту;
- Важке ураження печінки (некроз печінки);
- Випадіння волосся;
- Біль у суглобах, шкірні висипи, гіперчутливість.

Дуже рідко (може вразити 1 з 10 000 осіб)

- Рак крові (лейкемія);
- Рак селезінки та печінки (у пацієнтів, які страждають на захворювання, яке називається запальним захворюванням кишковика);
- Виразки в кишківнику; симптоми можуть включати біль у животі та кровотечу;
- У чоловіків: зниження кількості сперматозоїдів;
- Опухле обличчя через підвищену чутливість.

Невідома частотність (частоту неможливо оцінити за наявними даними)

- Підвищена чутливість до сонячних променів і ультрафіолету.

Додаткові побічні реакції у дітей

У дітей, які отримували ці ліки, повідомлялося про гіпоглікемію (більше потовиділення, ніж зазвичай, нудота, запаморочення, сплутаність свідомості, тощо). Проте, більшість зареєстрованих випадків були у дітей віком до шести років і з низькою масою тіла.

Повідомлення про побічні реакції

Якщо у вас виникли якісь побічні реакції, зверніться до свого лікаря або провізора, навіть якщо мова йде про можливі побічні реакції, які не містяться у цій анотації. Ви також можете повідомляти про них безпосередньо через Систему Іспанії з фармакологічного нагляду за лікарськими засобами для використання людьми: www.notificaram.es. Повідомляючи про побічні реакції, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Зберігання таблеток Меркаптопурин Тілломед

Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці, бажано в шафі, закритій на ключ. Випадкове проковтування може бути смертельним для дітей.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці та блістері після «Використати до». Термін придатності - останній день зазначеного місяця.

Утилізація невикористаних ліків та всіх матеріалів, які контактували з ними, буде здійснюватися відповідно до місцевих правил щодо цитотоксичних засобів.

Ліки не можна викидати в каналізацію або в смітник. Здайте непотрібні вам упаковки та ліки в пункті SIGRE  в аптеці. У разі виникнення сумнівів, запитайте у свого провізора, як утилізувати упаковки та ліки, які вам не потрібні. Таким чином ви допоможете захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та додаткова інформація

Склад таблеток Меркаптопурин Тілломед

Діюча речовина – 6-Меркаптопурин. Кожна таблетка містить 50 мг меркаптопурину.

Інші складові:

- Лактоза
- Кукурудзяний крохмаль
- Препарований кукурудзяний крохмаль
- Стеаринова кислота
- Стеарат магнію

Зовнішній вигляд продукту та вміст упаковки

Цей лікарський засіб представлений таблетками розміром 6 мм, круглої форми, жовтуватого кольору. Позначена лінія не призначена для розділення таблетки.

Лікарський засіб поставляється у скляному флаконі бурштинового кольору, з пропіленою кришкою з силікагелем, захищеною від відкривання дітьми.

Розмір упаковки:

25 таблеток в скляному флаконі бурштинового кольору

25 таблеток/ упаковка

50 (2x25) таблеток / упаковка

На продаж можуть виставлятися лише деякі розміри упаковки.

Власник реєстраційного посвідчення і відповідальний за виробництво:

Власник реєстраційного посвідчення

Лабораторіос Тілломед Спейн С.Л.У.

[Laboratorios Tillomed Spain S.L.U.]

вул. Карденаль Марсело Спінола 8, 1й поверх, офіс F

28016, Мадрид

Іспанія

Відповідальним за виробництво є:

Ідіфарма Дезарролло Фармацевтіко, С.Л

[Idifarma Desarrollo Farmacéutico S.L.]

Промислова зона Мочолі. Вул. Ноаін 1

Ноаін, 31110, Наварра

Іспанія

Цей препарат отримав дозвіл у країнах-членах Європейського економічного простору під наступними назвами:

Швеція Mercaptopurine 2care4 tablets 50 mg

Німеччина Mercaptopurin Holsten 50 mg Tabletten



Дата останнього перегляду цієї анотації: січень 2021 р.

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Агентства Іспанії з питань контролю над лікарськими засобами та виробами медичного призначення (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>

8 з 8

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я,
СОЦІАЛЬНОЇ ПОЛІТИКИ ТА РІВНОСТІ

Агентство Іспанії з питань контролю над
лікарськими засобами та виробами
медичного призначення

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Меркаптопурин Тілломед 50 мг таблетки Генерик

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка містить 50 мг меркаптопурину.

Допоміжна речовина з відомою дією:

Лактоза: 59 мг/таблетка

Для ознайомлення з повним переліком допоміжних речовин, див. Розділ 6.1.

3. ФОРМА ВИПУСКУ

Таблетки.

Таблетки розміром 6 мм, круглої форми, жовтуватого кольору.

4. КЛІНІЧНІ ДАНІ

4.1. Терапевтичні показники

Меркаптопурин Тілломед показаний для лікування гострої лейкемії у дорослих, підлітків та дітей. Може застосовуватися при:

- Гострому лімфобластному лейкозі (ГЛЛ)
- Гострому промієлоцитарному лейкозі (ГПЛ)/гострому мієлолейкозі М3 (М3 ГМЛ).

4.2. Дозування та спосіб введення

Дозування

Лікування засобом Меркаптопурин Тілломед має проводитися під наглядом лікаря, який має досвід лікування пацієнтів з ГЛЛ та гострою промієлоцитарною лейкемією (ГПЛ М3).

6-Меркаптопурин можливо приймати під час їжі або на порожній шлунок, але пацієнти завжди повинні дотримуватися одного і того ж методу введення. 6-Меркаптопурин не можна приймати з молоком або іншими молочними продуктами (див. Розділ 4.5). 6-Меркаптопурин слід приймати щонайменше за 1 годину до або за 2 години після вживання молока або інших молочних продуктів.

Групи

Дорослі та діти

Для дорослих і дітей звичайна початкова доза лікування становить 2,5 мг/кг маси тіла на добу, або 50-75 мг/м² поверхні тіла на добу, проте доза та тривалість введення залежать від властивостей та дози інших цитотоксичних засобів, які вводяться одночасно із лікарським засобом Меркаптопурин Тілломед.

Дозу слід ретельно коригувати та підбирати індивідуально для кожного пацієнта. 6-Меркаптопурин використовувався в різних схемах комбінованої терапії для лікування гострої лейкемії, для отримання додаткової інформації, слід ознайомитися з літературою та поточними рекомендаціями щодо лікування.

Дослідження у дітей з гострим лімфобластним лейкозом показують, що нічне введення 6-Меркаптопурину, порівняно з ранковим, може знизити ризик рецидиву.

Пацієнти похилого віку

У таких пацієнтів доцільно контролювати функцію нирок та печінки та, у разі будь-якого погіршення, розглянути можливість зниження дози Меркаптопурин Тілломед.

Ниркова недостатність

Слід розглянути можливість зниження дози пацієнтам з нирковою недостатністю (див. Розділ 5.2).

Печінкова недостатність

Слід розглянути можливість зниження дози пацієнтам з порушенням функції печінки (див. Розділ 5.2).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

При одночасному застосуванні інгібіторів ферменту ксантиноксидази, таких як Алопуринол і 6-Меркаптопурин, слід вводити лише 25% звичайної дози 6-Меркаптопурину, оскільки Алопуринол знижує швидкість катаболізму 6-Меркаптопурину (див. Розділ 4.5).

Пацієнти з дефіцитом тіопурин S-метилтрансферази (TPMT)

Пацієнти з вродженою відсутністю або зниженим рівнем тіопурин S-метилтрансферази (TPMT) наражаються на підвищений ризик важкої токсичності внаслідок застосування 6-Меркаптопурину, при застосуванні звичайних доз Меркаптопурину і, як правило, потребують значного зниження дози.

Оптимальна початкова доза для пацієнтів з гомозиготною недостатністю не встановлена (див. Розділи 4.4 та 5.2).

Більшість пацієнтів з гетерозиготним дефіцитом TPMT можуть переносити рекомендовані дози 6-Меркаптопурину, але деяким може знадобитися зниження дози. Існують генотипні та фенотипові тести на TPMT (див. Розділ 4.4 та Розділ 5.).

Пацієнти з варіантом NUDT15

Пацієнти зі спадковою мутацією гену NUDT15 наражаються на підвищений ризик важкої токсичності внаслідок застосування 6-Меркаптопурину (див. Розділ 4.4). Такі пацієнти зазвичай потребують зниження дози; особливо ті, які є гомозиготними за варіантом NUDT15 (див. Розділ 4.4). Перед початком лікування 6-Меркаптопурином можна розглянути використання генотипування для виявлення варіантів NUDT15. У будь-якому випадку, необхідно ретельно стежити за показниками крові.

4.3. Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, наведених у Розділі 6.1. Одночасне застосування з вакциною проти жовтої лихоманки (див. Розділ 4.5)

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи щодо застосування

6-Меркаптопурин є активною цитотоксичною речовиною, яку слід застосовувати лише під наглядом лікаря, який спеціалізується на застосуванні цих засобів.

Щеплення вакциною з живими мікроорганізмами може спричинити зараження у пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Тому введення живих вакцин пацієнтам з ГЛЛ або ГМЛ не рекомендується. Ні за яких обставин не можна вводити живі вакцини пацієнтам у стані ремісії, поки не буде визнано, що пацієнт здатний реагувати на вакцину. Проміжок часу між припиненням хіміотерапії та відновленням здатності пацієнта реагувати на вакцину залежить від типу лікарського засобу, що застосовується та викликає імуносупресію, а також її інтенсивності, основного захворювання та інших факторів.

Одночасне застосування Рибавіріну та 6-Меркаптопурину не рекомендується. Рибавірин може знижувати ефективність і посилювати токсичність 6-Меркаптопурину (див. Розділ 4.5).

Моніторинг

Оскільки 6-Меркаптопурин має потужну мієлосупресивну дію, під час появи ремісії необхідно щодня проводити загальний аналіз крові. Під час лікування пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом.

Пригнічення кісткового мозку

Лікування 6-Меркаптопурином викликає мієлосупресію і в кінцевому підсумку викликає лейкопенію, тромбоцитопенію і, рідше, анемію. Під час появи ремісії необхідно регулярно проводити загальний аналіз показників крові.

Під час підтримуючої терапії слід регулярно контролювати загальний аналіз крові, включаючи кількість тромбоцитів. У разі лікування високими дозами або при наявності тяжкого порушення функції нирок та/або печінки, необхідний ретельний моніторинг.

При переході між різними фармацевтичними формами засобу Меркаптопурин, рекомендується найретельніший контроль за показниками крові пацієнта.

Кількість лейкоцитів і тромбоцитів продовжує падати після припинення лікування, тому при перших ознаках аномально великого зниження цих показників, лікування слід негайно припинити.

Мієлосупресія є зворотною, якщо 6-Меркаптопурин відмінити досить рано.

Під час появи ремісії при гострому мієлолейкозі у пацієнта часто може спостерігатися період відносної аплазії кісткового мозку, і важливо, щоб були доступні відповідні засоби підтримки.

Може знадобитися зменшення дози Меркаптопурин Тілломед у комбінації з іншими лікарськими засобами, первинною або вторинною токсичністю яких є мієлосупресія (див. Розділ 4.5).

Токсичне ураження печінки

Меркаптопурин Тілломед викликає токсичне ураження печінки, тому рекомендується щотижневий контроль функції печінки протягом усього курсу лікування. Рівень гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) у плазмі крові може бути особливо показовим для відміни препарату через токсичність для печінки. У пацієнтів із наявними захворюваннями печінки або які отримують інше потенційне гепатотоксичне лікування, може бути доцільним більш частий контроль. Пацієнта слід просити негайно припинити прийом Меркаптопурин Тілломед у разі розвитку жовтяниці.

Синдром лізису пухлини

Під час появи ремісії, коли відбувається швидкий лізис клітин, слід контролювати рівень сечової кислоти в крові та сечі, оскільки може виникнути гіперурикемія та/або гіперурикозурія з ризиком розвитку сечокиислої нефропатії.

Дефіцит ТРМТ

Особи зі спадковим дефіцитом ферменту тіопуринметилтрансферази (ТРМТ) можуть бути надзвичайно чутливими до мієлосупресивної дії 6-Меркаптопурину та схильними до швидкої аплазії кісткового мозку після початку лікування Меркаптопурином. Така проблема може посилюватися при одночасному застосуванні препаратів, які інгібують ТРМТ, таких як Олсалазин, Месалазин або Сульфасалазин. Також, повідомлялося про можливий зв'язок між зниженням активності ТРМТ та вторинними лейкозами та мієлодисплазіями у пацієнтів, які отримували 6-Меркаптопурин у комбінації з іншими цитотоксичними препаратами (див. Розділ 4.8).

Приблизно 0,3% (1:300) пацієнтів мають незначну ферментну активність або зовсім не виявляють її.

Приблизно 10% пацієнтів мають низьку або проміжну активність ферменту ТРМТ і майже 90% пацієнтів мають нормальну активність ферменту ТРМТ. Також може бути група приблизно з 2 %, які демонструють високу активність ферменту ТРМТ. Деякі лабораторії пропонують тести для виявлення дефіциту ТРМТ, хоча не було показано, що ці тести ідентифікують усіх пацієнтів із ризиком важкої токсичності. Тому, все ще необхідно вести ретельний контроль за кількістю клітин крові.

Пацієнти з варіантом NUDT15

Пацієнти зі спадковою мутацією гена NUDT15 наражаються на більш високий ризик важкої токсичності, спричиненої застосуванням 6-Меркаптопурину, такої як лейкопенія та алопеція, порівняно із звичайними дозами тіопурину. Зазвичай вони вимагають зниження дози, особливо для тих, хто є гомозиготним за варіантом NUDT15 (див. Розділ 4.2). Частота NUDT15 c.415C>T представлена етнічною мінливістю, становить приблизно 10% у представників Східної Азії, 4% у латиноамериканців, 0,2% у європейців і 0% у африканців. У будь-якому випадку, необхідний ретельний контроль за показниками крові.

Перехресна резистентність

Перехресна резистентність зазвичай існує між 6-Меркаптопурином і 6-Тіогуаніном.

Гіперчутливість

Пацієнтам, стосовно яких є підозра щодо прояву гіперчутливості до 6-Меркаптопурину, рекомендується не використовувати його пролікарський засіб - Азатіоприн, за винятком, коли клінічні дослідження не підтвердили наявності у пацієнта гіперчутливості до 6-Меркаптопурину, і результати тестів на Азатіоприн є від'ємними.

Оскільки Азатиоприн є пролікарським засобом 6-Меркаптопурину, перед початком лікування пацієнтів із гіперчутливістю до Азатиоприну в анамнезі їх необхідно обстежити на предмет підвищеної чутливості до 6-Меркаптопурину.

Ниркова та/або печінкова недостатність

Рекомендується бути обережними при застосуванні 6-Меркаптопурину пацієнтам з порушенням функції нирок та/або печінковою недостатністю. У таких пацієнтів слід розглянути зниження дози та ретельно контролювати гематологічні показники (див. Розділ 4.2 та Розділ 5.2 «Фармакокінетика»).

Мутагенний і канцерогенний потенціал

Пацієнти, які отримують імуносупресивну терапію, включаючи 6-Меркаптопурин, мають підвищений ризик розвитку лімфопроліферативних розладів та інших злоякісних пухлин, особливо раку шкіри (меланома та не меланома), сарком (Капоші та відмінних від Капоші) та раку шийки матки *in situ*. Цей підвищений ризик, ймовірно, пов'язаний зі ступенем і тривалістю імуносупресії. Повідомлялося, що припинення імуносупресії може призвести до часткової регресії лімфопроліферативного розладу.

Лікування різними імунодепресантами (включаючи тіопурини) слід застосовувати з обережністю, оскільки це може спричинити лімфопроліферативні розлади, деякі з яких, як повідомлялося, летальні. Комбінація кількох імунодепресантів, що вводяться одночасно, підвищує ризик лімфопроліферативних розладів, пов'язаних із вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ).

Збільшення хромосомних аберацій спостерігалось в периферичних лімфоцитах у пацієнтів з лейкемією, у пацієнтів з нирково-клітинною карциномою, які отримували невідому дозу 6-Меркаптопурину, та у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, які отримували дози 0,4-1,0 мг/кг/добу.

Було зареєстровано два випадки гострого нелімфатичного лейкозу у пацієнтів, які отримували 6-Меркаптопурин у комбінації з іншими препаратами для лікування непухлинних станів. Повідомлялося про один випадок, коли пацієнта лікували від гангренозної піодермії застосуванням 6-Меркаптопурину і згодом розвинувся гострий нелімфатичний лейкоз, але неясно, чи це було частиною природної історії хвороби, чи застосування 6-Меркаптопурину відіграло причинно-наслідкову роль.

У пацієнта з хворобою Ходжкіна, який лікувався 6-Меркаптопурином і кількома додатковими цитотоксичними засобами, розвинувся гострий мієлоїдний лейкоз.

Через 12,5 років після лікування від міастенії гравіс із застосуванням 6-Меркаптопурину у хворої жінки розвинувся хронічний мієлоїдний лейкоз.

Повідомлялося про розвиток гепатоселезінкової Т-клітинної лімфоми у пацієнтів із запальними захворюваннями кишківника, які отримували 6-Меркаптопурин із супутнім лікуванням антитілами проти TNF [фактора некрозу пухлини] (див. також Розділ 4.8).

Діти

Повідомлялося про випадки симптоматичної гіпоглікемії у дітей з ГЛЛ, які отримували 6-Меркаптопурин (див. Розділ 4.8). Більшість зареєстрованих випадків були у дітей віком до 6 років або з низьким індексом маси тіла.

Інфекції

Пацієнти, які отримували 6-Меркаптопурин окремо або в комбінації з іншими імуносупресивними засобами, такими як кортикостероїди, демонстрували підвищену сприйнятливість до вірусних, грибкових та бактеріальних інфекцій, включаючи важкі або атипові інфекції та вірусну реактивацію. Інфекційні патології та ускладнення у цих пацієнтів можуть бути більш серйозними, ніж у пацієнтів, які не отримували лікування.

Перед початком лікування слід визначити попередній контакт або інфікування вірусом вітряної віспи. Слід розглянути дотримання місцевих рекомендацій, які можуть включати профілактичне лікування, за потреби. Перед початком лікування слід розглянути серологічне дослідження на гепатит В. Можна розглянути дотримання місцевих рекомендацій, які можуть включати профілактичне лікування у випадках, які були підтверджені серологічними тестами. Повідомлялося про випадки нейтропенічного сепсису у пацієнтів, які отримували 6-Меркаптопурин проти ГЛЛ.

Синдром активації макрофагів.

Синдром активації макрофагів (САР) є відомим і небезпечним для життя розладом, який може виникнути у пацієнтів з аутоімунними патологіями, зокрема із запальним захворюванням кишківника (ЗЗК) (незатверджене показання), може виникнути підвищена схильність до прояву патології при застосуванні 6-Меркаптопурину. При виникненні або підозрі на ЗЗК, слід якнайшвидше розпочати оцінку та лікування, а лікування 6-Меркаптопурином слід припинити. Лікарі повинні стежити за такими симптомами інфекції, як ВЕБ та цитомегаловірус (ЦМВ), оскільки вони є відомими тригерами САР.

Синдром Леша-Ніхана

Існує мало доказів того, що 6-Меркаптопурин або його пролікарський засіб Азатіоприн ефективні у пацієнтів зі спадковим розладом дефіциту гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (синдром Леша-Ніхана). У таких випадках не рекомендується застосування 6-Меркаптопурину або Азатіоприну для таких пацієнтів.

Вплив ультрафіолету

Пацієнти, які лікуються Меркаптопурин Тілломед, більш чутливі до сонця. Вплив сонячних променів та ультрафіолету слід обмежити, а пацієнтам слід рекомендувати носити захисний одяг та використовувати сонцезахисний крем з високим фактором захисту.

Інгібітори ксантиноксидази

Пацієнти, які отримують лікування інгібіторами ферменту ксантиноксидази, такими як Алопуринол, Оксипуринол або Тіопуринол, і 6-Меркаптопурин, повинні отримувати лише 25% від звичайної дози 6-Меркаптопурину, оскільки Алопуринол зменшує швидкість катаболізму 6-Меркаптопурину (див. Розділ 4.2 і Розділ 4.5).

Антикоагулянти

Повідомлялося про інгібування антикоагулянтної дії Варфарину та Аценокумаролу при одночасному застосуванні з 6-Меркаптопурином, тому можуть знадобитися вищі дози антикоагулянту. При одночасному застосуванні антикоагулянтів з 6-Меркаптопурином рекомендується ретельно відслідковувати коагуляційні проби.

Лактоза

Цей препарат містить лактозу. Пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, загальною лактазною недостатністю або порушенням всмоктування глюкози або галактози не слід приймати цей препарат.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Прийом 6-Меркаптопурину під час їжі може дещо знизити системний вплив. Меркаптопурин Тілломед можна приймати під час їжі або на порожній шлунок, але пацієнти повинні бути послідовними у методі введення, щоб уникнути великих коливань впливу. Не слід приймати дози з молоком або іншими молочними продуктами, оскільки вони містять ксантиноксидазу, фермент, який метаболізує 6-Меркаптопурин і, отже, може знижувати концентрацію меркаптопурину в плазмі крові.

Вплив інших супутніх препаратів на 6-Меркаптопурин:

Одночасне застосування вакцини проти жовтої лихоманки протипоказано через ризик летального захворювання у пацієнтів з ослабленим імунітетом (див. Розділ 4.3).

Застосування інших вакцин з іншими живими організмами пацієнтам з ослабленим імунітетом не рекомендується (див. Розділ 4.4).

Рибавірин

Рибавірин інгібує фермент інозинмонофосфатдегідрогеназу (ІМФДГ), що призводить до зниження вироблення активних 6-тіогуанінових нуклеотидів. Повідомлялося про випадки тяжкої мієлосупресії після одночасного застосування пролікарських засобів 6-Меркаптопурин та Рибавірин; тому, одночасне застосування Рибавіріну та 6-Меркаптопурину не рекомендовано (див. Розділи 4.4 та 5.2).

Мієлосупресивні засоби

Рекомендується бути обережними при комбінації 6-Меркаптопурину з іншими мієлосупресивними засобами; може знадобитися зниження дози на підставі гематологічного моніторингу (див. Розділ 4.4).

Алопуринол/Оксипуринол/Тіопуринол та інші інгібітори ксантиноксидази

Алопуринол, Оксипуринол і Тіопуринол пригнічують активність ксантиноксидази, що призводить до зниження перетворення біологічно активної 6-тіоінозинової кислоти в біологічно неактивну 6-тіоуринову кислоту. Коли Алопуринол, Оксипуринол та/або Тіопуринол та 6-Меркаптопурин вводяться одночасно, важливо, щоб вводилося лише 25 % звичайної дози 6-Меркаптопурину (див. Розділ 4.2).

Інші інгібітори ксантиноксидази, такі як Фебуксостат, можуть знижувати метаболізм 6-Меркаптопурину. Одночасне застосування не рекомендується, оскільки недостатньо даних для встановлення належного зниження дози.

Аміносаліцилати

Дані досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать про те, що похідні аміносаліцилатів (наприклад: Олсалазин, Месалазин або Сульфасалазин) інгібують фермент TPMT. Тому при одночасному застосуванні з 6-Меркаптопурином рекомендується зменшити дозу похідних аміносаліцилатів (див. Розділ 4.4).

Метотрексат

Метотрексат при пероральному введенні (20 мг/м²) збільшує площу під кривою (AUC) 6-Меркаптопурину приблизно на 31%, а при внутрішньовенному введенні (2 або 5 г/м²) збільшує площу під кривою (AUC) 6-Меркаптопурину приблизно на 69% і 93% відповідно. Таким чином, при одночасному застосуванні 6-Меркаптопурину та високих доз Метотрексату, дозу 6-Меркаптопурину слід коригувати для підтримки адекватної кількості лейкоцитів у крові.

Інфліксимаб

Спостерігалися взаємодії між Азатіоприн, який виступає пролікарським засобом 6-Меркаптопурину, та Інфліксимаб. Пацієнти, які отримували Азатіоприн, мали тимчасове підвищення концентрації 6-TGN (6-тіогуаніновий нуклеотид, активний метаболіт Азатіоприну) та зниження середньої кількості лейкоцитів у перші тижні після введення Інфліксимабу. Ці показники повернулися до попередніх значень через 3 місяці.

Вплив 6-Меркаптопурину на інші препарати

Антикоагулянти

Повідомлялося про випадки пригнічення антикоагулянтної дії Варфарину та Аценокумаролу при одночасному застосуванні з 6-Меркаптопурином; тому може знадобитися корекція дози антикоагулянтів. При застосуванні антикоагулянтів, що містять 6-Меркаптопурин, рекомендується ретельний моніторинг коагуляційних проб.

4.6 Фертильність, вагітність та період лактації.

Фертильність

Вплив лікування 6-Меркаптопурином на фертильність людини в основному невідомий, хоча були повідомлення про успішне батьківство/материнство після лікування в дитинстві або підлітковому віці.

Повідомлялося про транзиторну олігоспермію після впливу 6-Меркаптопурину.

Вагітність

Факти свідчать, що існує значна передача 6-Меркаптопурину та його метаболітів від матері до плоду через плаценту та амніотичну рідину.

По можливості слід уникати застосування Меркаптопурин Тілломед під час вагітності, особливо у першому триместрі. У будь-якому окремому випадку потенційну небезпеку для плода необхідно зважити з очікуваною користю для матері.

Як і у випадку з будь-якою цитотоксичною хіміотерапією, якщо будь-який із партнерів приймає таблетки Меркаптопурин Тілломед, слід рекомендувати відповідні заходи контрацепції.

Дослідження на тваринах із застосуванням 6-Меркаптопурином показали репродуктивну токсичність (див. Розділ 5.3). Потенційний ризик для людей майже невідомий.

Вплив з боку матері: після лікування 6-Меркаптопурином, який застосовували як один хіміотерапевтичний засіб під час вагітності людини, народилися звичайні немовлята, особливо якщо його вводили до зачаття або після першого триместру.

Повідомлялося про випадки викиднів і передчасних пологів після лікування матері. Повідомлялося про численні вроджені аномалії після лікування матері 6-Меркаптопурином у комбінації з іншими хіміотерапіями.

Вплив з боку батька: повідомлялося про вроджені аномалії та спонтанні аборти після впливу 6-Меркаптопурину з боку батька.

Лактація

Присутність 6-Меркаптопурину була виявлена в грудному молоці пацієнтів з трансплантованою ниркою, які отримують імуносупресивну терапію із застосуванням пролікарського засобу.

4.7. Вплив на здатність керувати транспортними засобами та використовувати механізми

Немає даних про вплив 6-Меркаптопурину на здатність керувати транспортними засобами та використовувати механізми, і такий вплив не може бути пов'язаний з фармакологічними властивостями Меркаптопурин Тілломед 50 мг таблетки Генерик.

4.8 Побічні реакції

Відсутня сучасна клінічна документація щодо 6-Меркаптопурину, яка може служити обґрунтуванням для точного визначення частоти побічних реакцій. Категорії частоти, призначені для наступних побічних реакцій, є оціночними: для більшості реакцій відсутні достатні дані для розрахунку частоти ускладнень. Побічні реакції можуть відрізнятися за частотою, залежно від прийнятої дози, а також при застосуванні в комбінації з іншими терапевтичними засобами.

Основною побічною реакцією на лікування 6-Меркаптопурином є мієлосупресія (пригнічення кісткового мозку), що призводить до лейкопенії та тромбоцитопенії.

Дуже часто >1/10 осіб,

Поширені >1/100 до < 1/10 осіб,

Нечасто >1/1000 до < 1/100 осіб,

Рідко > 1/10 000 до < 1/1 000 осіб,

Дуже рідко < 1/10 000 осіб

Система органів	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Нечасто	Бактеріальні та вірусні інфекції, інфекції, пов'язані з нейтропенією
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (в т.ч. кісти і поліпи)	Дуже рідко	Вторинний лейкоз та мієлодисплазія (див. Розділ 4.4); гепатоселезінкова Т-клітинна лімфома у пацієнтів з ЗЗК (незатверджене показання) при застосуванні в комбінації з препаратами проти ФНП (див. Розділ 4.4).
	Рідко	Новоутворення, включаючи лімфопроліферативні захворювання, рак шкіри (меланома і немеланома), саркоми (Капоші і відмінні від Капоші) і рак шийки матки <i>in situ</i> . (див. Розділ 4.4).
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Пригнічення кісткового мозку; лейкопенія і тромбоцитопенія.
	Поширені	Анемія

Розлади з боку імунної системи	Рідко	Повідомлялося про реакції гіперчутливості з такими проявами: артралгія; шкірні висипи; медикаментозна лихоманка
	Дуже рідко	Повідомлялося про реакції гіперчутливості з такими проявами: набряк обличчя
Розлади з боку обміну речовин і харчування	Дуже часто	Анорексія
	Поширені	Гіпоглікемія*
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Поширені	Нудота; блювота; панкреатит у осіб з ЗЗК (незатверджене показання)
	Рідко	Виразки в ротовій порожнині; панкреатит (за затвердженими показаннями)
	Дуже рідко	Виразки кишківника
Гепатобіліарні розлади	Поширені	Жовчний застій, токсичне ураження печінки
	Рідко	Некроз печінки
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Рідко	Алопеція
	Частотність невідома	Світлочутливість
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Дуже рідко	Тимчасова олігоспермія

Найпоширенішою побічною реакцією застосування 6-Меркаптопурину є дозозалежна мієлосупресія, що призводить до лейкопенії та тромбоцитопенії.

*У дітей

Опис окремих побічних реакцій

Гепатобіліарні розлади

6-Меркаптопурин чинить гепатотоксичний вплив на тварин і людей. Гістологічні дані у людей показали некроз печінки та біліарний застій. Частота гепатотоксичності значно варіює і може виникати при будь-якій дозі, але частіше виникає при перевищенні рекомендованої дози 2,5 мг/кг маси тіла на добу або 75 мг/м² площі поверхні тіла на добу. Моніторинг функціональних тестів печінки може дозволити виявлення токсичного ураження печінки на ранній стадії. Рівні гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) у плазмі можуть бути особливо прогностичними для відміни препарату через токсичність для печінки. Токсичне ураження печінки зазвичай зворотне, якщо припинити лікування Меркаптопурином досить рано, проте відомі випадки летального ураження печінки.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Після отримання дозволу на засіб, важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Фахівцям системи охорони здоров'я пропонується повідомляти про підозрювані побічні

реакції через Систему Іспанії з фармакологічного нагляду за лікарськими засобами для використання людьми: <https://www.notificaram.es>

4.9 Передозування

Симптоми:

Першими симптомами передозування можуть бути шлунково-кишкові реакції, такі як нудота, блювота, діарея та анорексія. Основна токсична дія - вплив на кістковий мозок, викликаючи мієлосупресію. Гематологічна токсичність, ймовірно, більш глибока при хронічному передозуванні, ніж при поодинокому прийомі Меркаптопурин Тілломед. Також можуть виникнути порушення функції печінки та гастроентерит.

Ризик передозування підвищується при одночасному застосуванні Алопуринолу з 6-Меркаптопурином (див. Розділ 4.5).

Лікування:

Не існує відомого антидоту, тому за потреби необхідний ретельний гематологічний моніторинг та введення загальних підтримуючих заходів та переливання крові. При передозуванні 6-Меркаптопурину, активні заходи, такі як використання активованого вугілля або промивання шлунка, можуть бути неефективними, за винятком випадків, якщо процедура може бути виконана протягом 60 хвилин після прийому.

Подальше лікування слід проводити за клінічними показаннями.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1. Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Цитостатики.

Код АТХ: L01BB02

6-Меркаптопурин є неактивним пролікарським засобом, який діє як антагоніст пуринів, але потребує клітинного поглинання та внутрішньоклітинного анаболізму для перетворення в нуклеотиди тіогуаніну, щоб бути цитотоксичним.

Метаболіти 6-Меркаптопурину повторно пригнічують синтез пуринів і взаємоперетворення з пуриновими нуклеотидами. Нуклеотиди тіогуаніну також входять до складу нуклеїнових кислот, що сприяє цитотоксичній дії лікарського засобу.

Цитотоксична дія 6-Меркаптопурину може бути пов'язана з рівнями нуклеотидів тіогуаніну в еритроцитах, але не з концентрацією 6-Меркаптопурину в плазмі крові.

5.2. Фармакокінетичні властивості

Всмоктування. Біодоступність перорального 6-Меркаптопурину демонструє значну міжіндивідуальну варіативність. При пероральному введенні в дозі 75 мг/м² площі поверхні тіла дітям біодоступність становила 16% від введеної дози, з діапазоном 5-37%. Така мінлива біодоступність, ймовірно, пояснюється високим і змінним метаболізмом першого проходження в печінці.

Середня відносна біодоступність 6-Меркаптопурину становила приблизно 26% нижче після прийому з їжею або молоком порівняно з прийомом натще. 6-Меркаптопурин не стабільний у молоці через наявність ксантинооксидази (30% розпад за 30 хвилин) (див. Розділ 4.2).

Розподіл

Концентрації 6-Меркаптопурину в спинномозковій рідині (СМР) є низькими або незначними після внутрішньовенного або перорального введення (СМР: плазмові індекси від 0,05 до 0,27). Концентрація в спинномозковій рідині вища після інтратекального введення.

Біотрансформація

6-Меркаптопурин екстенсивно метаболізується в активні та неактивні метаболіти багатьма багатоступінчастими метаболічними шляхами, при цьому жоден фермент не переважає. Через складний метаболізм, пригнічення ферменту не пояснює всі випадки недостатньої ефективності та/або вираженої мієлосупресії. Переважаючими ферментами, що відповідають за метаболізм 6-Меркаптопурину або його метаболітів, що утворюються, є: фермент поліморфна тіопурин S-метилтрансфераза (ТРМТ), ксантинооксидаза, інозинмонофосфатдегідрогеназа (ІМФДГ) і гіпоксантин-гуанін-трансфераза (ГГТ). Іншими ферментами, які беруть участь в утворенні активних і неактивних метаболітів, є: гуанозинмонофосфат синтетаза (ГМФС, який утворює тіогуанін-нуклеотид) та інозинтрифосфат пірофосфатаза (ІТП). Існує також кілька неактивних метаболітів, що утворюються за допомогою інших метаболічних шляхів. Існують докази того, що поліморфізм генів, що кодують різні ферментні системи, які беруть участь у метаболізмі 6-Меркаптопурину, може передбачити побічні реакції на ліки при лікуванні 6-Меркаптопурином. Наприклад, у людей з дефіцитом ферменту ТРМТ підвищена концентрація цитотоксичних тіогуанінових нуклеотидів (див. Розділ 4.4).

Виведення

У дослідженні з 22 пацієнтами середній кліренс 6-Меркаптопурину та період напіввиведення після внутрішньовенної інфузії становили 864 мл/хв/м² та 0,9 години відповідно. Середній нирковий кліренс, про який повідомлялося у 16 із цих пацієнтів, становив 191 мл/хв/м². Лише близько 20% дози виводилося із сечею у незміненому вигляді після внутрішньовенного введення. У дослідженні за участю 7 дітей середній кліренс та період напіввиведення після внутрішньовенного введення 6-Меркаптопурину становили 719 (+/-610) мл/хв/м² та 0,9 (+/-0,3) години відповідно.

Спеціальні групи

Пацієнти літнього віку

Спеціальних досліджень у пацієнтів літнього віку не проводилося (див. Розділ 4.2 Дозування та спосіб введення).

Ниркова недостатність

Дослідження з пролікарським засобом 6-Меркаптопурин не показали різниці у фармакокінетиці 6-Меркаптопурину у пацієнтів з уремією порівняно з пацієнтами з трансплантацією нирок. Оскільки даних про активні метаболіти 6-Меркаптопурину при нирковій недостатності дуже мало, слід розглянути можливість зниження дози пацієнтам з порушенням функції нирок (див. Розділ Дозування та спосіб введення).

6-Меркаптопурин та/або його метаболіти видаляються за допомогою гемодіалізу. Приблизно 45% радіоактивних метаболітів видаляється під час 8-годинного діалізу.

Печінкова недостатність

Дослідження з пролікарським засобом 6-Меркаптопурин проводили у 3 групах пацієнтів із трансплантацією нирок: пацієнтів без ураження печінки, пацієнтів з печінковою недостатністю (але без цирозу), пацієнтів з печінковою недостатністю та цирозом. Дослідження показало, що вплив 6-Меркаптопурина був в 1,6 раза вищим у пацієнтів з порушенням функції печінки (але без цирозу) і в 6 разів вище у пацієнтів з порушенням функції печінки та цирозом, порівняно з пацієнтами без захворювання печінки (див. Розділ 4.2 Дозування та спосіб введення).

5.3. Доклінічні дані щодо безпеки

6-Меркаптопурин, як і інші антиметаболіти, потенційно мутагенний у людей, і повідомлялося про пошкодження хромосом у мишей, щурів і людей.

Тератогенність

6-Меркаптопурин викликає загибель ембріона та серйозні тератогенні ефекти у мишей, щурів, хом'яків і кроликів у дозах, які не є токсичними для матері. У всіх видів ступінь ембріотоксичності та тип вад розвитку залежать від дози та стадії вагітності на момент введення.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

6.1 Список допоміжних речовин

Лактоза
Кукурудзяний крохмаль
Прежелатинізований кукурудзяний крохмаль
Стеаринова кислота
Стеарат магнію

6.2 Несумісність

Не застосовується.

6.3 Термін дії

2 роки

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Для цього лікарського засобу не потрібна конкретна температура зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

6.5 Характеристики та вміст упаковки

Таблетки Меркаптопурин Тілломед поставляються у скляному флаконі бурштинового кольору, з пропіленою кришкою з сілікагелем, захищеною від відкривання дітьми.

Розмір упаковки:

25 таблеток в скляному флаконі бурштинового кольору

25 таблеток / упаковка

50 (2x25) таблеток / упаковка

На продаж можуть виставлятися лише деякі розміри упаковки.

6.6 Спеціальні запобіжні заходи щодо утилізації та інші дії

Безпечне поводження

Рекомендується поводитися з таблетками Меркаптопурин Тілломед, дотримуючись рекомендацій та/або чинних місцевих правил щодо поводження з цитотоксичними препаратами та їх утилізації.

Кожен, хто працює з Меркаптопурин Тілломед, повинен мити руки до та після введення дози. Задля зменшення ризику впливу, члени сім'ї та особи, які здійснюють догляд, повинні носити одноразові рукавички під час поводження з Меркаптопурин Тілломед.

Слід уникати контакту Меркаптопурин Тілломед зі шкірою або слизовими оболонками. Якщо Меркаптопурин Тілломед потрапив на шкіру або слизові оболонки, його слід негайно і ретельно промити водою з милом.

Вагітним жінкам, жінкам які планують завагітніти або вигодовують грудьми, не слід торкатися Меркаптопурин Тілломед.

Батькам/опікунам та пацієнтам слід рекомендувати зберігати Меркаптопурин Тілломед у недоступному для дітей місці, бажано в шафі, закритій на ключ. Випадкове проковтування може бути смертельним для дітей.

Утилізація

Утилізація невикористаних ліків та всіх матеріалів, які контактували з ними, буде здійснюватися відповідно до місцевих правил щодо цитотоксичних засобів.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Лабораторіос Тілломед Спейн С.Л.У.

[LABORATORIOS TILLOMED SPAIN S.L.U.]

вул. Карденаль Марсело Спінола 8, 1й поверх, офіс F

28016, Мадрид

Іспанія

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

9. ДАТА ПЕРШОГО ПОСВІДЧЕННЯ/ ПОНОВЛЕННЯ ПОСВІДЧЕННЯ

квітень 2021 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

січень 2021 р.

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Агентства Іспанії з питань контролю над лікарськими засобами та виробами медичного призначення (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>

Prospecto: información para el usuario

Mercaptopurina Tillomed 50 mg comprimidos EFG

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Mercaptopurina Tillomed comprimidos y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Mercaptopurina Tillomed comprimidos
3. Cómo tomar Mercaptopurina Tillomed comprimidos
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Mercaptopurina Tillomed comprimidos
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Mercaptopurina Tillomed comprimidos y para qué se utiliza

Este medicamento contiene el principio activo 6-mercaptopurina que pertenece a un grupo de medicamentos denominados citotóxicos (también conocidos como quimioterapia).

Este medicamento se utiliza en el tratamiento de cáncer de la sangre, leucemia en adultos, adolescentes y niños.

Este medicamento actúa reduciendo el número de células sanguíneas nuevas que produce el organismo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Mercaptopurina Tillomed comprimidos

No tome Mercaptopurina Tillomed comprimidos:

Si es alérgico al principio activo 6-mercaptopurina o a alguno de los demás componentes de este medicamento incluidos en la sección 6.

No se vacune con la vacuna de la fiebre amarilla mientras esté tomando este medicamento porque puede ser mortal.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento: Si le han administrado recientemente una vacuna o va a ser vacunado.

- Si sufre una enfermedad genética denominada TPMT (deficiencia de tiopurina metiltransferasa)
- Si es alérgico a un medicamento llamado azatioprina (que también se utiliza para tratar el cáncer).
- Si tiene insuficiencia renal.

- Si presenta una enfermedad hepática con deterioro de la función del hígado.
- Si padece un trastorno genético llamado Síndrome de Lesch-Nyhan.
- Si tiene previsto tener un hijo. Esto es aplicable tanto a hombres como a mujeres. Este medicamento puede ser perjudicial para los espermatozoides o los óvulos (ver "Embarazo, lactancia y fertilidad" más abajo).

Los comprimidos deben manipularse con cuidado.

Las mujeres que estén embarazadas, que tengan previsto quedarse embarazadas o estén en período de lactancia no deben manipular este medicamento.

Vea "Manipulación segura de los comprimidos" en la sección 3 "Cómo tomar Mercaptopurina Tillomed".

Si está recibiendo tratamiento inmunosupresor, tomar este medicamento puede aumentar su riesgo de:

- tumores, incluyendo cáncer de piel. Por lo tanto, cuando tome este medicamento evite la exposición excesiva de la luz del sol, lleve ropa protectora y use filtros solares de protección con un factor de protección elevado.
- trastornos linfoproliferativos:
 - el tratamiento con este medicamento aumenta su riesgo de tener un tipo de cáncer llamado trastorno linfoproliferativo y otros tumores malignos. Con un tratamiento que contenga varios inmunosupresores (incluyendo tiopurinas), esto puede provocar la muerte.
 - la combinación de múltiples inmunosupresores, administrados simultáneamente, aumenta el riesgo de trastornos del sistema linfático debidos a una infección vírica (trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB)).

Tomar este medicamento puede aumentar su riesgo de:

- presentar una patología grave denominada síndrome de activación macrofágica (activación excesiva de los glóbulos blancos asociada a la inflamación), que se produce por lo general en personas que tienen ciertos tipos de artritis.

Análisis de sangre

El tratamiento con este medicamento podría afectar a su médula ósea. Su médico le realizará análisis de sangre cada día durante el periodo inicial de su tratamiento y, como mínimo, semanalmente durante el periodo de su tratamiento (mantenimiento). Esto se realiza para controlar los niveles de dichas células en su sangre. Cuando termine de tomar el tratamiento, los niveles de sus células sanguíneas volverán a la normalidad.

Función hepática

Su médico realizará análisis de sangre regularmente mientras esté tomando este medicamento. Esto es para comprobar el número y el tipo de células en su sangre y para asegurarse de que su hígado esté funcionando correctamente.

Infecciones

Cuando esté tomando este medicamento, el riesgo de sufrir infecciones víricas, fúngicas y bacterianas es mayor, y estas infecciones pueden ser más graves. Ver también sección 4.

Antes de empezar el tratamiento, informe a su médico si ha sufrido o no varicela, herpes zóster o hepatitis B (una enfermedad hepática causada por un virus).

Mutación del gen NUDT15

Si tiene una mutación heredada en el gen NUDT15 (un gen implicado en la descomposición de mercaptopurina en el organismo), tiene un mayor riesgo de infecciones y de pérdida del cabello, y en este caso su médico podría darle una dosis menor.

Sol y luz ultravioleta

Cuando se toma este medicamento se es más sensible al sol y a la luz ultravioleta. Debe asegurarse de limitar su tiempo de exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta, de usar ropa protectora y de utilizar un protector solar con un factor de protección solar (FPS) alto.

Si no está seguro de si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Otros medicamentos y Mercaptopurina Tillomed comprimidos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- ribavirina (que se utiliza en el tratamiento de infecciones por virus).
- otros medicamentos citotóxicos (utilizados para el tratamiento del cáncer).
- alopurinol, tiopurinol, oxipurinol o febuxostat (se utilizan para el tratamiento de la gota).
- olsalazina (que se utiliza para tratar un trastorno intestinal llamado colitis ulcerosa).
- mesalazina (que se utiliza para tratar trastornos intestinales llamados enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).
- sulfasalazina (que se utiliza para tratar la artritis reumatoide o la colitis ulcerosa).
- metotrexato (se utiliza principalmente para tratar los cánceres, el reumatismo ovárico o la psoriasis grave)
- infliximab (que se utiliza para tratar los trastornos intestinales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante o la psoriasis grave).
- warfarina y acenocumarol (anticoagulantes).

Vacunaciones durante el tratamiento con mercaptopurina

Si va a vacunarse, hable con su médico o enfermero antes de hacerlo. Esto es porque algunas vacunas con microorganismos vivos (como la vacuna contra la polio, el sarampión, las paperas y la rubéola) pueden provocarle una infección si se administran mientras está tomando este medicamento.

No debe vacunarse de la fiebre amarilla cuando tome este medicamento ya que puede tener un resultado mortal.

Toma de Mercaptopurina Tillomed comprimidos con alimentos y bebidas

Puede tomar este medicamento con alimentos o con el estómago vacío, pero el método elegido debe ser el mismo todos los días. Debe tomar este medicamento al menos 1 hora antes o 2 horas después de ingerir leche o derivados lácteos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

No se recomienda el tratamiento con este medicamento durante el embarazo, principalmente durante el primer trimestre, porque podría causarle daños al feto.

Si está embarazada, su médico tomará en cuenta los riesgos y los beneficios para usted y su bebé antes de recetarle este medicamento.

No tome este medicamento si está planeando tener un bebé. Esto afecta tanto a hombres como a mujeres. Se debe utilizar un método anticonceptivo fiable para evitar un embarazo durante todo el ciclo de tratamiento con este medicamento y durante por lo menos 3 meses después de recibir la última dosis.

No se recomienda dar el pecho durante el tratamiento con este medicamento. Consulte a su médico, farmacéutico o comadrona.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que este medicamento afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas, aunque no se han realizado estudios para confirmarlo.

Mercaptopurina Tillomed comprimidos contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Mercaptopurina Tillomed comprimidos

Este medicamento debe ser recetado únicamente por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de los distintos tipos de cáncer de la sangre.

Cuando tome este medicamento, su médico le realizará análisis de sangre periódicamente con el fin de comprobar la cantidad y el tipo de células en su sangre y asegurarse de que su hígado esté funcionando correctamente.

Su médico también podrá solicitar otros análisis de sangre y orina para medir los niveles de ácido úrico. El ácido úrico es una sustancia natural producida por el organismo y sus niveles pueden aumentar durante el tratamiento con este medicamento.

Es posible que algunas veces su médico cambie su dosis de mercaptopurina en función de los resultados de dichos análisis.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento contenidas en este prospecto o las indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico. Es importante que los comprimidos se tomen a la hora correcta.

Su médico le calculará y ajustará la dosis teniendo en cuenta su peso o su área de superficie corporal, los resultados de los análisis de sangre, si está o no tomando otros medicamentos para la quimioterapia y su función renal y hepática.

La dosis inicial habitual en adultos y niños es de 2,5 mg/kg de peso al día (o 50-75 mg por m² de área de superficie corporal al día).

Trague los comprimidos enteros con algo de agua. Puede tomar el medicamento con alimentos o con el estómago vacío, pero el método elegido debe ser el mismo todos los días. Debe tomar este medicamento al menos 1 hora antes o 2 horas después de ingerir leche o derivados lácteos.

Manipulación segura de Mercaptopurina Tillomed comprimidos

Si usted es el padre o la madre que suministra el medicamento, lávese las manos antes y después de administrar una dosis. El medicamento derramado debe limpiarse inmediatamente. Para reducir el riesgo de exposición debe usar guantes desechables cuando manipule este medicamento.

Aclare inmediatamente y a fondo con agua y jabón si este medicamento entra en contacto con la piel, los ojos o la nariz.

Las mujeres que estén embarazadas, que tengan previsto quedarse embarazadas o estén en período de lactancia no deben manipular este medicamento. La ingesta accidental puede ser mortal para los niños. Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave.

Si toma más Mercaptopurina Tillomed comprimidos del que debe

Si toma más mercaptopurina del que debe o si otra persona tomó su medicación por error, informe a su médico inmediatamente o acuda a un hospital de inmediato. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Mercaptopurina Tillomed comprimidos

Si olvidó tomar una dosis, informe a su médico. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si presenta alguno de los efectos secundarios siguientes, consulte a su médico especialista o acuda a un hospital inmediatamente:

- Una reacción alérgica con hinchazón de la cara y a veces la boca y la garganta (se trata un efecto adverso muy raro)
- Una reacción alérgica con dolores articulares, erupciones cutáneas, temperatura elevada (fiebre) (se trata un efecto adverso raro)
- Coloración amarilla de la piel y de la parte blanca de los ojos. Si presenta estos síntomas, deberá interrumpir el tratamiento con este medicamento.
- Cualquier signo de fiebre o infección (se siente cansado o se encuentra mal, dolor de garganta, llagas en la boca o problemas urinarios) o cualquier hematoma o sangrado inesperado. El tratamiento con este medicamento afecta a la médula ósea y produce una disminución del número de glóbulos blancos y plaquetas (se trata un efecto adverso muy frecuente).

Consulte a su médico si presenta alguno de los siguientes efectos adversos que también pueden producirse con este medicamento:

Muy frecuentes (**pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas**)

- disminución del número de leucocitos y plaquetas (puede detectarse en los análisis de sangre)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Náuseas (ganas de vomitar) o vómitos
- Recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- daño hepático (puede detectarse en los análisis de sangre)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Pérdida del apetito
- Infecciones, malestar general, tendencia al dolor de garganta y fiebre. Pueden ser graves. Si tiene fiebre, consulte a un médico o a un servicio de urgencias.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Úlceras bucales
- Inflamación del páncreas (pancreatitis); los síntomas pueden incluir dolor abdominal, náuseas o vómitos
- Daño hepático grave (necrosis hepática)
- Caída de cabello
- Dolor articular, erupción cutánea, fiebre por hipersensibilidad

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Cáncer de la sangre (leucemia)
- Cáncer del bazo y hepático (en pacientes que padecen una enfermedad llamada enfermedad inflamatoria intestinal)
- Úlceras en los intestinos; los síntomas pueden incluir dolor abdominal y sangrado
- En hombres: disminución del recuento de espermatozoides
- Cara hinchada por hipersensibilidad

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Aumento de la sensibilidad a la luz solar y la luz ultravioleta

Efectos adversos adicionales en niños

Se han notificado casos de hipoglucemia (más sudoración de la habitual, náuseas, mareos, confusión, etc.) en niños que habían recibido este medicamento. No obstante, la mayoría de los casos notificados fueron en niños menores de seis años y con bajo peso corporal.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Mercaptopurina Tillomed comprimidos

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal para los niños.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para agentes citotóxicos.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Deposite los envases y los medicamentos que no necesita en el Punto SIGRE  de la farmacia. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Mercaptopurina Tillomed comprimidos

El principio activo es 6-mercaptopurina. Cada comprimido contiene 50 mg de mercaptopurina.

Los demás componentes son:

- Lactosa
- Almidón de maíz
- Almidón de maíz pregelatinizado
- Acido esteárico
- Estearato de Magnesio

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento son comprimidos de 6 mm, circulares y amarillentos. La línea marcada no está pensada para dividir el comprimido.

Este medicamento se presenta en envase de vidrio de color ámbar y tapón de propileno con silicagel a prueba de niños.

Tamaño de envase:

- 25 comprimidos en frasco de vidrio marrón
- 25 comprimidos / envase
- 50 (2x25) comprimidos / envase

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Laboratorios Tillomed Spain S.L.U.

C/ Cardenal Marcelo Spínola 8, planta 1ª, puerta F

28016 Madrid

España

Responsable de la fabricación

Idifarma Desarrollo Farmacéutico S.L.

Polígono Mocholi. C/ Noain 1

Noain 31110 Navarra

España

Este medicamento ha sido autorizado en los Estados Miembros de la UE bajo los siguientes nombres:

Suecia Mercaptopurine 2care4 tablets 50 mg

Alemania Mercaptopurin Holsten 50 mg Tabletten

Fecha de la última revisión de este prospecto: Enero 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mercaptopurina Tillomed 50 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de mercaptopurina

Excipientes con efecto conocido:

-Lactosa: 59 mg por comprimido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos de 6 mm, circulares y amarillentos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mercaptopurina Tillomed está indicado para el tratamiento de la leucemia aguda en adultos, adolescentes y niños. Puede utilizarse para:

- Leucemia linfoblástica aguda (LLA)
- Leucemia promielocítica aguda (LPA) / leucemia mielógena aguda M3 (LMA M3).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con Mercaptopurina Tillomed debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LLA y Leucemia promielocítica aguda (LMA M3).

La 6-mercaptopurina puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben seguir siempre el mismo método de administración. La 6-mercaptopurina no se debe tomar con leche ni otros productos lácteos (ver sección 4.5). La 6-mercaptopurina se debe tomar al menos 1 hora antes o 2 horas después de tomar leche u otros productos lácteos.

Poblaciones

Adultos y niños

Para adultos y niños la dosis normal de inicio de tratamiento es de 2,5 mg/kg peso corporal al día, o 50-75 mg/m² área de superficie corporal al día, pero la dosis y duración de la administración depende de la naturaleza y dosis de otros agentes citotóxicos administrados al mismo tiempo que Mercaptopurina Tillomed.

La dosis deberá ser ajustada e individualizada cuidadosamente para cada paciente.

6-mercaptopurina ha sido utilizado en varios esquemas de terapia combinada para el tratamiento de la leucemia aguda y se deberá consultar la literatura y las recomendaciones de tratamiento actuales para detalles adicionales.

Los estudios realizados en niños con leucemia linfoblástica aguda sugieren que la administración nocturna de 6-mercaptopurina, en comparación con la administración matutina, puede reducir el riesgo de recidiva.

Pacientes de edad avanzada

Se aconseja vigilar la función renal y hepática en estos pacientes y, si existe algún deterioro, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de Mercaptopurina Tillomed.

Insuficiencia renal

Debe valorarse la posibilidad de reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Debe valorarse la posibilidad de reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Interacciones del medicamento

Cuando inhibidores de la enzima xantina oxidasa, como alopurinol y la 6-mercaptopurina se administran de forma concomitante, sólo debe administrarse el 25% de la dosis habitual de 6-mercaptopurina, ya que el alopurinol disminuye la velocidad del catabolismo de la 6-mercaptopurina (see section 4.5).

Pacientes con deficiencia de TPMT

Los pacientes con ausencia o reducción congénita de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave por 6-mercaptopurina con dosis convencionales de mercaptopurina y generalmente requieren una reducción considerable de la dosis.

No se ha establecido la dosis inicial óptima para los pacientes con deficiencia homocigótica (ver sección 4.4 y 5.2).

La mayoría de pacientes con deficiencia heterocigota de TPMT puede tolerar las dosis recomendadas de 6-mercaptopurina, pero es posible que algunos necesiten una reducción de dosis. Existen pruebas genotípicas y fenotípicas de la TPMT (véase la sección 4.4 y la sección 5.).

Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un riesgo mayor de toxicidad grave por 6-mercaptopurina (ver sección 4.4). Por lo general, estos pacientes precisan de una reducción de la dosis; especialmente aquellos que son homocigotos para la variante NUDT15 (ver sección 4.4). Se puede considerar el uso de la genotipificación para detectar variantes de NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con 6-mercaptopurina. En cualquier caso, es necesario realizar un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La 6-mercaptopurina es un agente citotóxico activo de que debe utilizarse solamente bajo supervisión médica especializada en el uso de estos agentes.

La vacunación con una vacuna de microorganismos vivos puede causar infección en huéspedes inmunodeprimidos.

Por consiguiente, no se recomienda la administración de vacunas con microorganismos vivos a pacientes con LLA o LMA. Los pacientes en remisión no deben ser tratados en ningún caso con vacunas vivas hasta que se considere que el paciente es capaz de responder a la vacuna. El intervalo de tiempo entre el cese de la quimioterapia y el restablecimiento de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende del tipo de fármaco utilizado y que causa la inmunosupresión, así como de su intensidad, la enfermedad subyacente y otros factores.

No se aconseja la administración conjunta de ribavirina y 6-mercaptopurina. La ribavirina puede reducir la eficacia y aumentar la toxicidad de la 6-mercaptopurina (ver sección 4.5).

Monitorización

Dado que la 6-mercaptopurina tiene un efecto mielosupresor potente, durante la inducción de la remisión deberán realizarse hemogramas completos diariamente. Los pacientes deben ser vigilados minuciosamente durante el tratamiento.

Depresión de la médula ósea

El tratamiento con 6-mercaptopurina produce mielodepresión y termina causando leucopenia, trombocitopenia y, con menos frecuencia, anemia. Deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos totales durante la remisión de la inducción.

Durante el tratamiento de mantenimiento, debe controlarse regularmente el recuento sanguíneo completo, incluidas las plaquetas. En caso de tratamiento con dosis elevadas, o en presencia de una función renal y/o hepática gravemente deteriorada, es necesario un seguimiento más estrecho.

Se recomienda un mayor control hematológico del paciente cuando se cambie entre diferentes formas farmacéuticas de mercaptopurina.

Los recuentos de leucocitos y plaquetas siguen descendiendo después de interrumpirse el tratamiento, por lo que ante el primer signo de un descenso anormalmente grande en estos recuentos, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato.

La mielodepresión es reversible si se retira la 6-mercaptopurina suficientemente pronto.

Durante la inducción de la remisión en la leucemia mielógena aguda, es posible que con frecuencia el paciente padezca un período de aplasia relativa de la médula ósea y es importante que se disponga de instalaciones de asistencia adecuadas.

Puede ser necesario reducir la dosis de Mercaptopurina Tillomed cuando se combina con otros medicamentos cuya toxicidad primaria o secundaria es la mielosupresión (ver sección 4.5).

Toxicidad hepática

Mercaptopurina Tillomed produce toxicidad hepática, por lo que durante todo el tratamiento se recomiendan controles semanales de la función hepática. Los niveles plasmáticos de gamma glutamil transferasa (GGT) pueden resultar especialmente predictivos para la retirada del medicamento debido a la toxicidad hepática. Podría ser aconsejable un control más frecuente en aquellos pacientes con hepatopatía preexistente o que reciben otro tratamiento potencialmente hepatotóxico. El paciente debe recibir instrucciones para interrumpir la administración de Mercaptopurina Tillomed de inmediato si empieza presentar ictericia.

Síndrome de lisis tumoral

Durante la inducción de la remisión, cuando se produce una rápida lisis celular, deben vigilarse los niveles de ácido úrico en sangre y orina, ya que puede presentarse hiperuricemia y/o hiperuricosuria, con el riesgo de nefropatía por ácido úrico.

Deficiencia de TPMT

Individuos con una deficiencia hereditaria del enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) pueden ser extraordinariamente sensibles al efecto mielosupresor de la 6-mercaptopurina y ser propensos a presentar una aplasia medular rápida tras el inicio del tratamiento con mercaptopurina. Este problema podría exacerbarse por la administración concomitante de fármacos que inhiben la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. También se ha notificado una posible asociación entre la disminución de la actividad de la TPMT y leucemias secundarias y mielodisplasias en pacientes que recibieron 6-mercaptopurina en combinación con otros citotóxicos (ver sección 4.8).

Aproximadamente 0,3 % (1:300) de los pacientes tienen poca actividad enzimática o no detectable. Aproximadamente 10 % de los pacientes tienen una baja o intermedia actividad de la enzima TPMT y casi el 90% de los pacientes tienen una actividad de la enzima TPMT normal. Puede haber también un grupo de aproximadamente el 2% que presentan una alta actividad de la enzima TPMT. Algunos laboratorios ofrecen pruebas para detectar déficit de TPMT, aunque no se ha demostrado que estas pruebas identifiquen a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por tanto, sigue siendo necesaria una vigilancia estrecha de los recuentos de células sanguíneas.

Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un riesgo mayor de sufrir toxicidad grave por 6-mercaptopurina, como por ejemplo leucopenia y alopecia, de dosis convencionales de tratamiento con tiopurinas. Habitualmente necesitan una reducción de la dosis, especialmente los que son homocigotos para la variante NUDT15 (ver sección 4.2). La frecuencia de NUDT15 c.415C>T presenta una variabilidad étnica de aproximadamente el 10% en personas de Asia Oriental, del 4% en hispanos, del 0,2% en europeos y del 0% en africanos. En cualquier caso, es necesario realizar un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

Resistencia cruzada

Habitualmente existe resistencia cruzada entre la 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina.

Hipersensibilidad

En el caso de los pacientes en los cuales se sospeche que anteriormente han presentado una reacción de hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina, se recomienda no utilizar su profármaco azatioprina, a menos que se haya confirmado que el paciente presenta hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina mediante pruebas de alergología y que los resultados de las pruebas sean negativos para azatioprina.

Puesto que la azatioprina es un profármaco de la 6-mercaptopurina, en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la azatioprina deberá evaluarse la hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina antes de iniciar el tratamiento.

Insuficiencia renal y/o hepática

Se recomienda precaución durante la administración de la 6-mercaptopurina en pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática. Debe valorarse la posibilidad de reducir la dosis en estos pacientes y deberá vigilarse estrechamente la respuesta hematológica (ver sección 4.2 y sección 5.2 Farmacocinética).

Potencial mutagénico y cancerígeno

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluyendo 6-mercaptopurina presentan un mayor riesgo de presentar trastornos linfoproliferativos y otros tumores malignos, especialmente cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ. Este mayor riesgo parece estar relacionado con el grado y la duración de la inmunosupresión. Se ha notificado que la interrupción de la inmunosupresión puede conseguir una regresión parcial de trastorno linfoproliferativo.

Un tratamiento con varios inmunosupresores (incluyendo tiopurinas) se debe usar con precaución ya que puede provocar trastornos linfoproliferativos, en algunos de los cuales se han notificado muertes. Una combinación de varios inmunosupresores, administrados simultáneamente, aumenta el riesgo de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB).

Se observaron aumentos de las aberraciones cromosómicas en los linfocitos periféricos de pacientes con leucemia, en pacientes con carcinoma de células renales tratados con una dosis no conocida de 6-mercaptopurina y en pacientes con nefropatía crónica tratados con dosis de 0,4-1,0 mg/kg/día.

Se han documentado dos casos de aparición de leucemia aguda no linfática en pacientes que recibieron 6-mercaptopurina, en combinación con otros fármacos, para trastornos no neoplásicos. Se ha notificado un único caso en el que un paciente fue tratado por pioderma gangrenoso con 6-mercaptopurina y posteriormente presentó una leucemia aguda no linfática, pero no está claro si esto formó parte de la historia natural de la enfermedad o si la 6-mercaptopurina desempeñó un papel causal.

Un paciente con enfermedad de Hodgkin tratado con 6-mercaptopurina y múltiples agentes citotóxicos adicionales, presentó leucemia mieloide aguda.

Doce años y medio después del tratamiento con 6-mercaptopurina para la miastenia grave, una paciente mujer presentó leucemia mieloide crónica.

Se ha notificado la aparición de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con 6-mercaptopurina con tratamiento concomitante con anticuerpos contra el TNF [factor de necrosis tumoral] (ver también la Sección 4.8).

Población pediátrica

Se han notificado casos de hipoglucemia sintomática en niños con LLA que habían recibido 6-mercaptopurina (ver sección 4.8). La mayoría de los casos notificados fueron en niños menores de seis años o con bajo índice de masa corporal.

Infecciones

Los pacientes tratados con 6-mercaptopurina en monoterapia o en combinación con otros agentes inmunosupresores, como los corticoides, han mostrado una mayor susceptibilidad frente a infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, incluyendo infecciones graves o atípicas y reactivaciones víricas. Las patologías infecciosas y las complicaciones pueden ser más graves en estos pacientes que en pacientes que no hayan recibido el tratamiento.

La exposición previa o la infección por el virus de la varicela zóster deben determinarse antes del inicio del tratamiento. Se puede considerar seguir las guías locales, que pueden incluir tratamiento profiláctico en caso necesario. Se debe considerar realizar pruebas serológicas para la detección de la hepatitis B antes del inicio del tratamiento. Se puede considerar seguir las guías locales, que pueden incluir tratamiento profiláctico en los casos que han sido confirmados como positivos mediante las pruebas serológicas. Se han notificados casos de sepsis neutropénica en pacientes que han recibido 6-mercaptopurina para la LLA.

Síndrome de activación macrofágica.

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal que puede presentarse en pacientes con patologías autoinmunitarias, en concreto con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (indicación no autorizada) y puede haber una mayor susceptibilidad a presentar la patología con el uso de 6-mercaptopurina. Si se produce o se sospecha que hay SAM, la evaluación y tratamiento deben comenzar lo antes posible y se debe suspender el tratamiento con 6-mercaptopurina. Los médicos deben estar atentos a síntomas de infección como VEB y citomegalovirus (CMV), ya que estos son desencadenantes conocidos del SAM.

Síndrome de Lesch-Nyhan

Hay pocas pruebas que indiquen que la 6-mercaptopurina o su profármaco azatioprina sean eficaces en pacientes con el trastorno hereditario llamado déficit de la hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (síndrome de Lesch-Nyhan). No se recomienda el uso de 6-mercaptopurina o azatioprina en estos pacientes.

Exposición a la luz ultravioleta

Los pacientes tratados con Mercaptopurina Tillomed son más sensibles al sol. Debe limitarse la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta y deberá recomendarse a los pacientes que usen ropa protectora y que utilicen un protector solar con un factor de protección alto.

Inhibidores de la xantina oxidasa

Los pacientes tratados con inhibidores de la enzima xantina oxidasa, como alopurinol, oxipurinol o tiopurinol y la 6-mercaptopurina sólo deben recibir el 25% de la dosis habitual de 6-mercaptopurina, ya que el alopurinol disminuye la velocidad del catabolismo de la 6-mercaptopurina (ver sección 4.2 y Sección 4.5).

Anticoagulantes

Se ha notificado la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina y acenocumarol, cuando se administra junto con 6-mercaptopurina, por lo tanto, pueden ser necesarias dosis más altas del anticoagulante. Se recomienda vigilar estrechamente las pruebas de coagulación cuando se administran simultáneamente anticoagulantes con 6-mercaptopurina.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración de 6-mercaptopurina con alimentos puede disminuir ligeramente la exposición sistémica. Mercaptopurina Tillomed puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben sistematizar el método de administración para evitar grandes variaciones en la exposición. Las dosis no deben tomarse con leche ni otros productos lácteos, ya que contienen xantina oxidasa, una enzima que metaboliza a la 6-mercaptopurina y que puede, por tanto, reducir las concentraciones plasmáticas de mercaptopurina.

Efectos de otros medicamentos concomitantes en la 6-mercaptopurina:

La administración concomitante de la vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicada, debido al riesgo de enfermedad mortal en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.3).

No se recomienda el uso de otras vacunas con otros organismos vivos en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.4).

Ribavirina

La ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), dando lugar a una menor producción de nucleótidos activos de 6-tioguanina. Se han comunicado casos de mielosupresión grave tras la administración concomitante de un profármaco de 6-mercaptopurina y ribavirina; por lo tanto, no se aconseja la administración concomitante de ribavirina y 6-mercaptopurina (ver sección 4.4 y 5.2).

Agentes mielosupresores

Se recomienda tener precaución cuando se combina 6-mercaptopurina con otros agentes mielosupresores; puede ser necesario una reducción de la dosis en base a la monitorización hematológica (ver sección 4.4).

Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol y otros inhibidores de la xantina oxidasa

El alopurinol, oxipurinol y tiopurinol inhiben la actividad de la xantina oxidasa, lo cual da lugar a una reducción de la conversión del ácido 6-tioinosínico biológicamente activo en ácido 6-tioúrico biológicamente inactivo. Cuando se administran simultáneamente alopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol y 6-mercaptopurina, es esencial que se administre solo el 25% de la dosis habitual de 6-mercaptopurina (ver sección 4.2).

Otros inhibidores de la xantina oxidasa, como el febuxostat, pueden disminuir el metabolismo de la 6-mercaptopurina. No se recomienda la administración concomitante puesto que los datos son insuficientes para establecer una reducción adecuada de la dosis.

Aminosalicilatos

Existen evidencias procedentes de datos de estudios *in vitro* e *in vivo* de que los derivados de aminosalicilatos (por ejemplo: olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT. Por lo tanto, se recomienda disminuir la dosis de 6-mercaptopurina cuando se administre de manera conjunta con derivados de aminosalicilatos (ver sección 4.4).

Metotrexato

El metotrexato, administrado por vía oral (20 mg/m²), aumenta el AUC de 6-mercaptopurina aproximadamente un 31% y cuando se administra por vía intravenosa (2 o 5 g/m²), aumenta el AUC de 6-mercaptopurina en aproximadamente un 69% y un 93% respectivamente. Por lo tanto, en la administración conjunta de 6-mercaptopurina y metotrexato a altas dosis, deberá ajustarse la dosis de 6-mercaptopurina para mantener un recuento adecuado de leucocitos en sangre.

Infliximab

Se han observado interacciones entre azatioprina, un profármaco de la 6-mercaptopurina, e infliximab. Los pacientes que estaban en tratamiento con azatioprina presentaron elevaciones temporales de las concentraciones de 6-TGN (nucleótido 6-tioguanina, un metabolito activo de la azatioprina) y disminuciones de la cifra media de leucocitos en las primeras semanas después de la infusión de infliximab. Dichas cifras volvieron a los valores previos al cabo de 3 meses.

Efectos de la 6-mercaptopurina sobre otros medicamentos

Anticoagulantes

Se han comunicado casos de inhibición del efecto anticoagulante de warfarina y acenocumarol en administración conjunta con 6-mercaptopurina; por lo tanto, pueden ser necesario un ajuste de dosis de los anticoagulantes. Se recomienda monitorizar estrechamente las pruebas de coagulación cuando se administren anticoagulantes con 6-mercaptopurina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Se desconoce en gran medida el efecto del tratamiento con 6-mercaptopurina en la fertilidad humana, si bien ha habido informes de paternidad/maternidad satisfactoria después de recibir tratamiento durante la infancia o la adolescencia.

Se ha notificado oligospermia transitoria tras la exposición a la 6-mercaptopurina.

Embarazo

Se ha demostrado que existe una transmisión considerable de 6-mercaptopurina y sus metabolitos de la madre al feto a través de la placenta y el líquido amniótico.

El uso de Mercaptopurina Tillomed debe evitarse siempre que sea posible durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. En cualquier caso individual, el peligro potencial para el feto debe sopesarse con respect al beneficio esperado para la madre.

Al igual que con toda la quimioterapia citotóxica, se deben aconsejar precauciones anticonceptivas adecuadas si alguno de los miembros de la pareja está recibiendo Mercaptopurina Tillomed comprimidos.

Los estudios con 6-mercaptopurina realizados en animales han mostrado toxicidad reproductora (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos es en gran parte desconocido.

Exposición materna: Han nacido bebés normales después del tratamiento con 6-mercaptopurina administrada como agente quimioterapéutico único durante el embarazo humano, particularmente cuando se administra antes de la concepción o después del primer trimestre.

Se han notificado casos de abortos y nacimiento prematuro tras la exposición materna. Se han notificado numerosas anomalías congénitas después del tratamiento materno con 6-mercaptopurina en combinación con otras quimioterapias.

Exposición paterna: se han notificado anomalías congénitas y abortos espontáneos tras la exposición paterna a 6-mercaptopurina.

Lactancia

Se ha detectado la presencia de 6-mercaptopurina en la leche materna de pacientes con trasplante renal que reciben un tratamiento inmunosupresor con un profármaco.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos sobre los efectos de la 6-mercaptopurina en la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas y tales efectos no podrían atribuirse a las propiedades farmacológicas de Mercaptopurina Tillomed 50 mg comprimidos EFG.

4.8 Reacciones adversas

Existe una falta de documentación clínica moderna acerca de la 6-mercaptopurina que pueda servir como apoyo para determinar con exactitud la frecuencia de las reacciones adversas. Las categorías de frecuencias asignadas a las siguientes reacciones adversas son estimadas: para la mayoría de las reacciones, no se dispone de datos adecuados para calcular la incidencia. Las reacciones adversas pueden variar en su incidencia, en función de la dosis recibida y también cuando se administra en combinación con otros agentes terapéuticos.

La principal reacción adversa al tratamiento con 6-mercaptopurina es la mielodepresión (supresión de la médula ósea) que termina causando leucopenia y trombocitopenia.

Muy frecuentes > 1/10 personas,

Frecuentes > 1/100 a < 1/10 personas,

Poco frecuentes > 1/1.000 a < 1/100 personas,

Raras > 1/10.000 a < 1/1.000 personas,

Muy raras < 1/10.000 personas

Sistema orgánico	Frecuencia	Efectos secundarios
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones bacterianas y víricas, Infecciones asociadas a neutropenia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Muy raras	Leucemia y mielodisplasia secundarias (ver sección 4.4); linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes con EII (una indicación no aprobada) cuando se usa en combinación con agentes anti-TNF (ver sección 4.4).
	Raras	Neoplasias incluyendo trastornos linfoproliferativos, cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ. (ver sección 4.4).
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Supresión de la médula ósea; leucopenia y trombocitopenia.
	Frecuentes	Anemia

Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: artralgias; erupción cutánea; fiebre medicamentosa
	Muy raras	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: edema facial
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia
	Frecuentes	Hipoglucemia*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas; vómitos; pancreatitis en la población con EII (una indicación no aprobada)
	Raras	Úlceras bucales; pancreatitis (en las indicaciones aprobadas)
	Muy raras	Úlceras intestinales
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Estasia biliar; hepatotoxicidad
	Raras	Necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Alopecia
	Frecuencia no conocida	Fotosensibilidad
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Oligospermia temporal

El efecto secundario más frecuente de la 6-mercaptopurina es la mielosupresión dependiente de la dosis, y como resultado la leucopenia y la trombocitopenia.

*En la población pediátrica

Descripción de determinadas reacciones adversas

Trastornos hepatobiliares

La 6-mercaptopurina es hepatotóxica en animales y en el ser humano. Los hallazgos histológicos en el ser humano han demostrado necrosis hepática y estasia biliar. La incidencia de hepatotoxicidad varía considerablemente y puede producirse con cualquier dosis, pero se produce con más frecuencia cuando se supera la dosis recomendada de 2,5 mg/kg de peso corporal al día o 75 mg/m² de superficie corporal al día. La monitorización de las pruebas de función hepática puede permitir la detección precoz de la toxicidad hepática. Los niveles plasmáticos de gamma glutamil transferasa (GGT) pueden resultar especialmente predictivos para la retirada del medicamento debido a la toxicidad hepática. La hepatotoxicidad suele ser reversible si el tratamiento con mercaptopurina se interrumpe lo suficientemente pronto, pero se han dado casos de daños hepáticos mortales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis

Síntomas:

Los efectos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea y anorexia, pueden ser los primeros síntomas de una sobredosis. El principal efecto tóxico afecta a la médula ósea, produciendo mielodepresión. La toxicidad hematológica es probablemente más profunda con la sobredosificación crónica que con una ingestión aislada de Mercaptopurina Tillomed. Se puede producir también disfunción hepática y gastroenteritis.

El riesgo de sobredosis aumenta cuando se administra alopurinol junto con 6-mercaptopurina (ver sección 4.5).

Tratamiento:

No existe antídoto conocido, por lo que se precisa una estrecha vigilancia hematológica y la institución de medidas de apoyo general y transfusiones de sangre según sea necesario. Medidas activas como el uso de carbón activado o un lavado gástrico pueden no ser eficaces en una sobredosis de 6-mercaptopurina, a menos que el procedimiento puede realizarse en los 60 minutos siguientes a la ingestión.

El manejo posterior debe realizarse como esté clínicamente indicado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citostáticos

Código ATC: L01BB02

La 6-mercaptopurina es un profármaco inactivo que actúa como antagonista de la purina, pero que requiere captación celular y anabolismo intracelular para convertirse en nucleótidos de tioguanina para que sea citotóxica.

Los metabolitos de la 6-mercaptopurina inhiben la síntesis *de novo* de las purinas y las interconversiones con nucleótidos de purina. Los nucleótidos de tioguanina se incorporan también a los ácidos nucleicos y eso contribuye a los efectos citotóxicos del fármaco.

El efecto citotóxico de la 6-mercaptopurina puede estar relacionado con los niveles de nucleótidos de tioguanina en los glóbulos rojos, pero no con la concentración plasmática de 6-mercaptopurina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción La biodisponibilidad de 6-mercaptopurina oral muestra una variabilidad interindividual considerable. Cuando se administró por vía oral en dosis de 75 mg/m² de superficie corporal en pacientes pediátricos, la biodisponibilidad fue del 16 % de la dosis administrada, con un intervalo del 5 al 37 %. Esta biodisponibilidad variable se debe probablemente a un metabolismo de primer paso elevado y variable en el hígado.

La biodisponibilidad relativa media de 6-mercaptopurina fue de aproximadamente el 26% menor tras la administración con alimentos o leche, en comparación con la administración en estado de ayuno. La 6-mercaptopurina no es estable con la leche debido a la presencia de xantina oxidasa (30% degradación en 30 minutos) (ver sección 4.2).

Distribución

Las concentraciones de 6-mercaptopurina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son bajas o insignificantes después de la administración por vía intravenosa u oral (LCR: índices plasmáticos de 0,05 a 0,27). Las concentraciones en LCR son mayores después de la administración intratecal.

Biotransformación

La 6-mercaptopurina es ampliamente metabolizada en metabolitos activos e inactivos a través de muchas vías metabólicas de múltiples etapas, sin predominio de ninguna enzima. Debido al complejo metabolismo, la inhibición de una enzima no explica todos los casos de ausencia de eficacia y/o de mielosupresión pronunciada. Las enzimas predominantes responsables del metabolismo de la 6-mercaptopurina o de sus metabolitos resultantes son: la enzima polimórfica tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), la xantina oxidasa, la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) y la hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HPRF). Otras enzimas que intervienen en la formación de metabolitos activos e inactivos son: la guanosina monofosfato sintetasa (GMPS, que forma los TGN) y la inosina trifosfato pirofosfatasa (ITPasa). También existen varios metabolitos inactivos formados a través de otras vías metabólicas.

Existen pruebas de que los polimorfismos en los genes que codifican los diferentes sistemas enzimáticos que intervienen en el metabolismo de la 6-mercaptopurina podrían predecir reacciones adversas al fármaco en el tratamiento con 6-mercaptopurina. Por ejemplo, las personas con deficiencia de la enzima TPMT presentan una mayor concentración de nucleótidos de tioguanina citotóxicos (ver sección 4.4).

Eliminación

En un estudio con 22 pacientes, el aclaramiento medio de la 6-mercaptopurina y la semivida después de la infusión intravenosa fue de 864 ml/min/m² y 0,9 horas, respectivamente. El aclaramiento renal medio notificado en 16 de estos pacientes fue de 191 ml/min/m². Solamente alrededor del 20 % de la dosis se excretó en la orina como fármaco inalterado después de la administración intravenosa. En un estudio con 7 pacientes pediátricos, el aclaramiento medio y la vida media tras la administración intravenosa de 6-mercaptopurina fue de 719 (+/-610) ml/min/m² y 0,9 (+/-0,3) horas, respectivamente.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en la población de edad avanzada (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

Insuficiencia renal

Los estudios realizados con un profármaco de la 6-mercaptopurina han demostrado que no existen diferencias en la farmacocinética de la 6-mercaptopurina en pacientes urémicos en comparación con pacientes con trasplante renal. Ya que existen muy pocos datos sobre los metabolitos activos de 6-mercaptopurina en la insuficiencia renal, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis en pacientes con función renal alterada (ver Posología y forma de administración).

La 6-mercaptopurina y/o sus metabolitos se eliminan mediante hemodiálisis. Aproximadamente un 45 % de metabolitos radioactivos son eliminados durante una diálisis de 8 horas.

Insuficiencia hepática

Un estudio con un profármaco de la 6-mercaptopurina se llevó a cabo en 3 grupos de pacientes con trasplante renal: pacientes sin hepatopatía, pacientes con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis. El estudio demostró que la exposición a la 6-mercaptopurina fue 1,6 veces superior en pacientes con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y 6 veces superior en pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis, en comparación con los pacientes sin hepatopatía (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La 6-mercaptopurina, al igual que otros antimetabolitos, es potencialmente mutagénico en el hombre y se han registrado daños cromosómicos en ratones, ratas y hombres.

Teratogenia

La 6-mercaptopurina causa embrioletalidad y graves efectos teratógenos en ratón, rata, hámster y conejos a dosis que no son tóxicas para la madre. En todas las especies, el grado de embriotoxicidad y el tipo de malformaciones dependen de la dosis y la etapa de gestación en el momento de la administración.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa
Almidón de maíz
Almidón de maíz pregelatinizado
Acido esteárico
Estearato de Magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Mercaptopurina Tillomed comprimidos se presenta en envase de vidrio de color ámbar y tapón de propileno con silicagel a prueba de niños.

Tamaño del envase:

25 comprimidos en frasco de vidrio marrón
25 comprimidos / envase
50 (2x25) comprimidos / envase

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación segura

Se recomienda manipular los comprimidos de Mercaptopurina Tillomed siguiendo las recomendaciones y/o las normas locales vigentes para manipulación y eliminación de medicamentos citotóxicos.

Toda persona que manipule Mercaptopurina Tillomed se debe lavar las manos antes y después de administrar una dosis. Para reducir el riesgo de exposición, los familiares y cuidadores deben llevar guantes desechables cuando manipulen Mercaptopurina Tillomed.

Se debe evitar el contacto de Mercaptopurina Tillomed con la piel o las mucosas. Si Mercaptopurina Tillomed entra en contacto con la piel o las mucosas, se debe lavar inmediatamente y con abundante con agua y jabón.

Las mujeres que estén embarazadas, que tengan previsto quedarse embarazadas o estén en período de lactancia no deben manipular Mercaptopurina Tillomed.

Se debe recomendar a los padres/cuidadores y a los pacientes que mantengan Mercaptopurina Tillomed fuera del alcance y de la vista de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal para los niños.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para agentes citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Tillomed Spain S.L.U.
C/ Cardenal Marcelo Spínola 8, planta 1ª, puerta F
28016 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>