

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Merkaptopurin AVMC 50 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 50 mg monohydrátu merkaptopurinu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 59 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Nažloutlá kulatá tableta o průměru 6 mm s půlicí rýhou na jedné straně.

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Merkaptopurin je určený k léčbě akutní leukemie u dospělých, dospívajících a dětí.

Může se použít při léčbě:

- akutní lymfoblastické leukemie (ALL),
- akutní promyelocytární leukemie (APL)/akutní myeloidní leukemie M3 (AML M3).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávka se řídí pečlivě sledovanou hematotoxicitou a má být s opatrností upravena tak, aby vyhovovala danému pacientovi v souladu s použitým léčebným protokolem.

V závislosti na stadiu léčby mají být počáteční a cílové dávky u pacientů se sníženou nebo chybějící aktivitou enzymu thiopurin-methyltransferázy (TPMT) nižší (viz bod 4.4)

#### Dávkování

Na léčbu přípravkem Merkaptopurin AVMC má dohlížet lékař nebo jiný zdravotnický pracovník, který má zkušenosti s léčbou pacientů s ALL a APL (AML M3).

#### *Dospělí a pediatrická populace*

U dospělých i dětí je obvyklá dávka 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti denně nebo 50 až 75 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla denně, ale dávka a délka podávání závisí na povaze a dávkování dalších cytostatik podávaných spolu s merkaptopurinem.

Dávkování je nutné pečlivě upravit tak, aby vyhovovalo individuálnímu pacientovi.

Merkaptopurin se používá v různých kombinacích léčebných cyklů při akutní leukemii a podrobné informace je nutné prostudovat v literatuře a aktuálních léčebných postupech.

Studie provedené u dětí s akutní lymfoblastickou leukémií naznačily, že podávání merkaptopurinu večer snížilo riziko relapsu v porovnání s podáváním ráno.

#### *Přechod z tablet na perorální suspenzi a naopak*

Monohydrát merkaptopurinu je rovněž k dispozici ve formě perorální suspenze. Perorální suspenze a tablety monohydrátu merkaptopurinu nejsou bioekvivalentní z hlediska maximální plazmatické koncentrace, a proto se při přechodu mezi těmito lékovými formami doporučuje intenzivnější hematologické sledování (viz bod 5.2).

#### *Starší pacienti*

U těchto pacientů se doporučuje sledovat renální a jaterní funkce a v případě jejich poruchy je potřebné zvážit snížení dávky merkaptopurinu.

#### *Porucha funkce ledvin*

Vzhledem k tomu, že nebyly provedeny studie farmakokinetiky merkaptopurinu u pacientů s poruchou funkce ledvin, nejsou uvedena žádná konkrétní doporučení pro dávkování. Protože ale zhoršená funkce ledvin může vést k pomalejší eliminaci merkaptopurinu a jeho metabolitů a tím zvýšení kumulativního účinku, je třeba zvážit snížení počátečního dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska nežádoucích účinků souvisejících s dávkou.

#### *Porucha funkce jater*

Vzhledem k tomu, že nebyly provedeny studie farmakokinetiky merkaptopurinu u pacientů s poruchou funkce jater, nejsou uvedena žádná konkrétní doporučení pro dávkování. Protože ale existuje riziko snížené eliminace merkaptopurinu, je třeba zvážit snížení počátečního dávkování u pacientů s poruchou funkce jater. Pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska nežádoucích účinků souvisejících s dávkou (viz bod 4.4 a 5.2).

#### *Kombinace s inhibitory xanthinoxidázy*

Při souběžném podávání inhibitorů xanthinoxidázy, alopurinolu, oxipurinolu nebo tiopurinolu a merkaptopurinu, je nezbytné, aby bylo podáváno jen 25 % obvyklé dávky merkaptopurinu, protože tyto léky snižují rychlost katabolismu merkaptopurinu. Souběžnému podávání jiných inhibitorů xanthinoxidázy, jako je např. febuxostat, je nutné předejít (viz bod 4.5).

#### *Pacienti s deficitem TPMT*

Merkaptopurin je metabolizován polymorfním enzymem TPMT. U pacientů s dědičnou velmi nízkou nebo nulovou aktivitou tiopurin-S-methyltransferázy (TPMT) se vyskytuje zvýšené riziko závažných toxických účinků vyvolaných konvenčními dávkami merkaptopurinu a je u nich obecně vyžadováno značné snížení dávky. Optimální zahajovací dávka pro pacienty s homozygotním deficitem nebyla stanovena. TPMT genotypizace nebo fenotypizace lze použít k identifikaci pacientů s chybějící nebo sníženou aktivitou TPMT. Testování TPMT nemůže nahradit hematologické monitorování pacientů užívajících merkaptopurin (viz bod 4.4 a 5.2).

#### *Pacienti s variantou genu NUDT15*

Pacienti s dědičným zmutovaným genem NUDT15 jsou vystaveni zvýšenému riziku závažné toxicity způsobené merkaptopurinem (viz bod 4.4). U těchto pacientů je obecně nutné snížit dávku, a to především u pacientů, kteří jsou homozygoty varianty NUDT15 (viz bod 4.4). Před zahájením léčby

merkaptopurinem je možné zvážit genotypové testování variant NUDT15. V každém případě je nezbytné pečlivě sledovat krevní obraz.

#### Způsob podání

Merkaptopurin AVMC se může užívat s jídlem nebo nalačno, ale způsob podávání se má u pacientů standardizovat. Dávka se nesmí užívat spolu s mlékem nebo mléčnými výrobky (viz bod 4.5).

Merkaptopurin AVMC se má užívat minimálně 1 hodinu před nebo 2 hodiny po požití mléka nebo mléčných výrobků.

Monohydrát merkaptopurinu vykazuje diurnální změny farmakokinetiky a účinnosti. Podávání večer ve srovnání s podáváním ráno může snížit riziko relapsu. Z tohoto důvodu má být denní dávka podána večer.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Současné podávání vakcín proti žluté zimnici (viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Merkaptopurin je účinným cytotoxickým lékem, který se má užívat jen pod dozorem lékařů se zkušenostmi s podáváním těchto látek.

#### Sledování

Protože má merkaptopurin výrazný myelosupresivní účinek, je během indukce remise nutné denně kontrolovat úplný krevní obraz. Během léčby je nutné pacienty důkladně sledovat.

#### Cytotoxicita a hematologické monitorování

Léčba merkaptopurinem způsobuje útlum kostní dřeně, který vede k leukopenii a trombocytopenii a méně často k anémii. V průběhu léčby se mají pečlivě sledovat hematologické parametry. Počet leukocytů a trombocytů nadále klesá i po ukončení léčby, proto při prvních známkách abnormálně velkého poklesu jejich počtu má být léčba ihned přerušena. Útlum kostní dřeně je reverzibilní, pokud se léčba merkaptopurinem včas vysadí.

Existují jedinci s vrozenou nedostatečnou aktivitou enzymu TPMT, kteří jsou velmi citliví na myelosupresivní účinek merkaptopurinu a jsou náchylní k rozvoji náhlého útlumu kostní dřeně po zahájení léčby merkaptopurinem. Tato porucha může být zhoršena současným podáváním léčivých látek, které inhibují enzym TPMT, jako je olsalazin, mesalazin nebo sulfasalazin. Některé laboratoře nabízejí testování deficitu TPMT, přestože se neprokázalo, že by tyto testy odhalily všechny pacienty ohrožené závažnou toxicitou. Proto je nezbytné pečlivě sledovat krevní obraz. Aby se zabránilo rozvoji život ohrožujícího útlumu kostní dřeně, je u homozygotních pacientů s deficitem TPMT obvykle nutné výrazně snížit dávku.

Možná souvislost mezi sníženou aktivitou enzymu TPMT a sekundárními leukemiemi a myelodysplazií byla hlášena u jedinců užívajících merkaptopurin v kombinaci s jinými cytostatiky (viz bod 4.8).

Při přechodu z jiných lékových forem merkaptopurinu se u pacienta doporučuje zvýšené sledování hematologických parametrů.

#### Imunosuprese

Imunizace živou vakcínou může u imunokompromitovaných pacientů způsobit rozvoj infekce. Proto se očkování živými vakcínami nedoporučuje.

Pacienti v remisi nemají být za žádných okolností léčeni živými vakcínami, dokud nebude pacient považován za schopného reagovat na vakcínu. Časový interval mezi přerušením chemoterapie a obnovením schopnosti pacienta reagovat na vakcínu závisí na typu použitého léku, příčině imunosuprese i její intenzitě, typu základního onemocnění a dalších faktorech.

Současné podávání ribavirinu a merkaptopurinu se nedoporučuje. Ribavirin může snížit účinnost a zvýšit toxicitu merkaptopurinu (viz bod 4.5).

Během indukce remise u akutní myeloidní leukemie může pacient trpět častými obdobími relativní aplazie kostní dřeně a je důležité, aby byly k dispozici adekvátní podpůrné zdroje.

Pokud je merkaptopurin kombinován s jinými léky, jejichž primární nebo sekundární toxicitou je myelosuprese, může být nutné snížit dávkování merkaptopurinu (viz bod 4.5).

#### Hepatotoxicita

Merkaptopurin je hepatotoxický a během léčby má být v týdenních intervalech sledována funkce jater. Především plazmatické hladiny gamaglutamyltransferázy (GGT) mohou předurčovat vysazení léku z důvodu hepatotoxicity. Častější sledování se doporučuje u pacientů s existující poruchou funkce jater a u pacientů, kteří užívají jiné potenciálně hepatotoxické přípravky. Pacienty je nutné poučit, aby v případě vzniku žloutenky okamžitě přerušili užívání merkaptopurinu (viz bod 4.8).

#### Renální toxicita

Během navození remise, kdy dochází k rychlé lýze buněk, mají být vzhledem k možnému rozvoji hyperurikemie a/nebo hyperurikosurie s rizikem nefropatie způsobené kyselinou močovou sledovány hladiny kyseliny močové v krvi a moči. Hydratace a alkalizace moči mohou minimalizovat možné renální komplikace.

#### Porucha funkce ledvin a/nebo jater

Během podávání merkaptopurinu pacientům s poruchou funkce ledvin a/nebo s poruchou funkce jater se doporučuje obezřetnost, viz body 4.2 a 5.2. U těchto pacientů je nutné zvážit snížení dávky a pečlivě sledovat hematologickou odpověď.

#### Pankreatitida při léčbě mimo schválené indikace u pacientů se zánětlivým onemocněním střev

Pankreatitida při léčbě mimo schválené indikace u pacientů se zánětlivým onemocněním střev byla hlášena s četností výskytu  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$  („časté“).

#### Mutagenita a kancerogenita

Pacientům, kteří užívají imunosupresivní léčbu včetně merkaptopurinu, hrozí vyšší riziko rozvoje lymfoproliferativního onemocnění a jiných malignit, především nádorů kůže (melanom a non-melanom), sarkomů (Kaposiho a non-Kaposiho) a karcinomu děložního hrdla *in situ*. Zvýšené riziko pravděpodobně souvisí se stupněm a délkou imunosuprese. Bylo zjištěno, že přerušení imunosuprese může vést k částečné regresi lymfoproliferativního onemocnění.

Léčebný režim, který obsahuje více imunosupresiv (včetně thiopurinů), má být užíván s opatrností, neboť může způsobit lymfoproliferativní onemocnění, které v některých případech vedlo k úmrtí. Kombinace více imunosupresiv užívaných současně zvyšuje riziko lymfoproliferativních onemocnění asociovaných s virem Epstein-Barr (EBV).

U leukemických pacientů, u pacientů s karcinomem ledvinových buněk, kteří užívali nspecifikovanou dávku merkaptopurinu, a u pacientů s chronickým renálním onemocněním léčených dávkami 0,4–1,0 mg/kg/den byl zaznamenán zvýšený počet chromozomálních aberací v periferních lymfocytech.

Merkaptopurin je s ohledem na jeho působení na buněčnou kyselinu deoxyribonukleovou (DNA) potenciálně kancerogenní, a v souvislosti s léčbou merkaptopurinem je proto nutno vzít v úvahu teoretické riziko kancerogeneze.

Byly popsané dva případy výskytu akutních nelymfatických leukemií u pacientů, kteří užívali merkaptopurin v kombinaci s dalšími léky kvůli jiným než neoplastickým onemocněním. Byl hlášen jeden případ, při kterém bylo pacientovi léčeno pyoderma gangrenosum merkaptopurinem a později u něj vznikla akutní nelymfatická leukemie, ale není jasné, zda byla součástí přirozeného průběhu onemocnění anebo se rozvinula v důsledku užívání merkaptopurinu.

U jednoho pacienta s Hodgkinovou chorobou, který byl léčen merkaptopurinem v kombinaci s dalšími cytostatiky, se objevila akutní myeloidní leukemie.

U jedné pacientky užívající merkaptopurin kvůli léčbě myastenia gravis došlo po dvanácti a půl roce ke vzniku chronické myeloidní leukemie.

Hepatosplenický T-buněčný lymfom byl hlášen u pacientů se zánětlivým onemocněním střev\* léčených azathioprinem (prekurzorem merkaptopurinu) nebo merkaptopurinem, s nebo bez souběžné léčby protilátkou anti-TNF alfa. Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu má agresivní průběh a bývá obvykle fatální (viz také bod 4.8).

\*zánětlivé onemocnění střev (inflammatory bowel disease, IBD) je neschválené použití

#### Syndrom aktivovaných makrofágů

Syndrom aktivovaných makrofágů (SAM) je známé, život ohrožující onemocnění, k jehož rozvoji může dojít u pacientů s autoimunitními poruchami, především u nespecifických střevních zánětů (neschválená indikace). V souvislosti s užíváním merkaptopurinu může být zvýšený sklon k rozvoji SAM. Pokud dojde k rozvoji SAM nebo existuje podezření na toto onemocnění, má být co nejdříve provedeno vyšetření a zahájena léčba, přičemž terapie merkaptopurinem má být přerušena. Lékaři mají sledovat příznaky infekce, jako je infekce EBV a cytomegalovirem (CMV), protože se jedná o známé spouštěče SAM.

#### Poruchy metabolismu a výživy

Purinová analoga (azathioprin a merkaptopurin) mohou interferovat s niacinovou cestou, což může vést k nedostatku kyseliny nikotinové (pelagra). Při užívání purinových analog byly hlášeny případy pelagry, zejména u pacientů s chronickým zánětlivým střevním onemocněním. Diagnóza pelagry má být zvážena u pacientů s lokalizovanou pigmentovanou vyrážkou (dermatitida), gastroenteritidou nebo neurologickými deficity včetně zhoršení kognitivních funkcí. Je třeba zahájit vhodnou lékařskou péči s doplněním niacinu/nikotinamidu.

#### Infekce

U pacientů léčených merkaptopurinem v monoterapii nebo v kombinaci s jinými imunisupresivy včetně kortikosteroidů se prokázala zvýšená citlivost na virové, mykotické a bakteriální infekce včetně závažné atypické infekce a reaktivace virů. U těchto pacientů může být infekční onemocnění a komplikace závažnější než u pacientů, kteří se neléčí.

Před zahájením léčby je nezbytné zvážit možnost expozice virem varicella zoster nebo výskyt infekce virem varicella zoster v anamnéze. V úvahu se mají vzít lokální doporučení pro profylaktickou léčbu, pokud je to nutné. Před začátkem léčby je potřebné zvážit serologické vyšetření s ohledem na virus hepatitidy B. V úvahu se mají vzít lokální doporučení včetně profylaktické léčby v případech potvrzených pozitivním výsledkem sérologického vyšetření. U pacientů užívajících merkaptopurin k léčbě ALL byly hlášené případy neutropenické sepse.

Pokud se u pacienta během léčby objeví infekce, musí být přijata nezbytná opatření. Ta mohou zahrnovat vhodnou antimikrobiální terapii a podpůrnou péči.

#### Pacienti s variantou genu NUDT15

Pacienti se zděděnou mutací genu NUDT15 jsou při podávání konvenčních dávek thiopurinu vystaveni zvýšenému riziku závažné toxicity způsobené merkaptopurinem, jako je časná leukopenie a alopecie. U těchto pacientů je obecně nutné snížit dávku, a to především u pacientů, kteří jsou homozygoty varianty NUDT15 (viz bod 4.2). Frekvence NUDT15 c.415C>T má etnickou variabilitu

přibližně 10 % u osob z východní Asie, 4 % u Hispánců, 0,2 % u Evropanů a 0 % u Afričanů. V každém případě je nezbytné pečlivě sledovat krevní obraz.

#### Pediatrická populace

U dětí s ALL, které užívají merkaptopurin, byly hlášeny případy symptomatické hypoglykemie (viz bod 4.8). Většina hlášených případů se objevila u dětí do šesti let nebo u dětí s nízkým indexem tělesné hmotnosti (BMI).

#### Interakce

##### Inhibitory xanthinoxidázy

Pacienti léčení inhibitory xanthinoxidázy alopurinolem, oxipurinolem nebo thiopurinolem a merkaptopurinem mají dostávat jen 25 % obvyklé dávky merkaptopurinu, protože alopurinol snižuje rychlost katabolismu merkaptopurinu (viz bod 4.2 a 4.5).

##### Antikoagulancia

Při současném podávání perorálních antikoagulancií a merkaptopurinu se doporučuje častější sledování hodnoty INR (international normalised ratio) (viz bod 4.5).

##### Nedostatek TPMT

Existují jedinci s vrozeným deficitem enzymu thiopurinmethyltransferázy (TPMT), kteří mohou být neobvykle vnímaví vůči myelosupresivnímu účinku merkaptopurinu a mají po zahájení léčby merkaptopurinem sklon k rychlému vzniku útlumu kostní dřeně. Tento problém se může zhoršit souběžným podáváním s léky, které inhibují TPMT, jako je např. olsalazin, mesalazin nebo sulfasalazin. U jedinců užívajících merkaptopurin v kombinaci s jinými cytostatiky byla hlášena i možná souvislost mezi sníženou aktivitou TPMT a sekundárními leukemiemi a myelodysplazií (viz bod 4.8). U přibližně 0,3 % (1:300) pacientů se vyskytovala malá nebo nebyla přítomná žádná detekovatelná aktivita enzymu. U přibližně 10 % pacientů se vyskytovala nízká nebo střední aktivita TPMT a u 90 % jedinců byla aktivita TPMT normální. Může také existovat skupina přibližně 2 % jedinců, u kterých se vyskytuje velmi vysoká aktivita TPMT. Některé laboratoře nabízejí testy TPMT, nicméně nebylo prokázáno, že tyto testy identifikují všechny pacienty, kteří jsou vystaveni riziku závažné toxicity. Z tohoto důvodu je stále potřebné důkladně sledovat krevní obraz.

##### Zkřížená rezistence

Mezi merkaptopurinem a thioguaninem obvykle existuje zkřížená rezistence.

##### Hypersenzitivita

Pacientům s podezřením na výskyt reakce z přecitlivělosti na merkaptopurin v anamnéze se nemá doporučovat, aby užívali jeho prekurzor azathioprin, pokud se přecitlivělost na merkaptopurin u pacienta nepotvrdila alergologickými vyšetřeními a výsledek testu nebyl negativní na azathioprin. Protože azathioprin je prekurzorem merkaptopurinu, před začátkem léčby se u pacientů s výskytem přecitlivělosti na azathioprin v anamnéze musí vyhodnotit přecitlivělost na merkaptopurin.

##### Leschův-Nyhanův syndrom

Omezený počet důkazů naznačuje, že ani merkaptopurin a ani jeho prekurzor azathioprin není účinný u pacientů se vzácným vrozeným úplným deficitem hypoxanthingauninfosforibozyltransferázy (Leschův-Nyhanův syndrom). U těchto pacientů se používání merkaptopurinu nedoporučuje.

##### Expozice UV záření

Pacienti léčení merkaptopurinem jsou citlivější na sluneční záření. Expozice slunečnímu záření nebo UV záření se má omezit a pacientům se má doporučit, aby si oblékali ochranné oblečení a používali opalovací krémy s vysokým ochranným faktorem.

##### Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Podávání merkaptopurinu s jídlem může mírně snížit systémovou expozici. Merkaptopurin se může užívat s jídlem nebo nalačno, ale způsob podávání se má u pacientů standardizovat, aby se předešlo velkému odlišnostem v expozici. Dávka se nemá užívat s mlékem nebo mléčnými výrobky, protože obsahují xanthinoxidázu, enzym metabolizující merkaptopurin a může to proto vést ke sníženým plazmatickým koncentracím merkaptopurinu.

#### Účinky merkaptopurinu na jiné léčivé přípravky

Souběžné podání vakcíny proti žluté zimnici je kontraindikováno vzhledem k riziku rozvoje fatálního onemocnění u imunokompromitovaných pacientů (viz bod 4.3).

Očkování jinými živými vakcínami se u imunokompromitovaných jedinců nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### *Antikoagulancia*

Bylo zaznamenáno potlačení antikoagulačního účinku warfarinu, pokud byl podáván souběžně s merkaptopurinem. Při souběžném podávání s perorálními antikoagulancii se doporučuje sledovat hodnoty INR.

#### *Antiepileptika*

Cytotoxické látky mohou snížit absorpci fenytoinu ve střevech. Doporučuje se pečlivé sledování sérových hladin fenytoinu. Může docházet k ovlivnění sérové hladiny i u jiných antiepileptik. V průběhu léčby merkaptopurinem mají být sérové hladiny antiepileptik pečlivě sledovány a v případě potřeby je nutno upravit dávku.

#### Účinky jiných léčivých přípravků na merkaptopurin

##### *Alopurinol/oxipurinol/thiopurinol a jiné inhibitory xanthinoxidázy*

Alopurinol, oxipurinol a thiopurinol inhibují aktivitu xanthinoxidázy, což má za následek sníženou konverzi biologicky aktivní kyseliny 6-thioinosinové na biologicky neaktivní kyselinu 6-thiomočovou. Pokud se alopurinol, oxipurinol a/nebo thiopurinol a merkaptopurin podávají souběžně, je třeba, aby se podávalo 25 % obvyklé dávky merkaptopurinu. Rovněž další inhibitory xanthinoxidázy, jako je febuxostat, mohou snížit metabolismus merkaptopurinu a souběžné podávání se nedoporučuje vzhledem k tomu, že není k dispozici dostatek údajů ke stanovení odpovídajícího snížení dávky.

#### *Aminosalicyláty*

Existují důkazy *in vitro* a *in vivo*, že deriváty aminosalicylátů (např. olsalazin, mesalazin nebo sulfasalazin) inhibují enzym TPMT. Proto může být potřebné při souběžném podávání derivátů aminosalicylátů zvážit podávání nižších dávek merkaptopurinu (viz bod 4.4).

#### *Methotrexát*

Methotrexát (20 mg/m<sup>2</sup> perorálně) zvýšil expozici merkaptopurinu (plocha pod křivkou, AUC) přibližně o 31 % a methotrexát (2 g/m<sup>2</sup> nebo 5 g/m<sup>2</sup> intravenózně) zvýšil AUC merkaptopurinu o 69 %, resp. 93 %. Při současném podávání vysokých dávek methotrexátu může být nutná úprava dávky merkaptopurinu. Počet leukocytů má být velmi pečlivě sledován.

#### *Infliximab*

Byly pozorovány interakce mezi azathioprinem, prekurzorem merkaptopurinu, a infliximabem. U pacientů, kteří dostávali azathioprin, došlo v prvních týdnech po infuzi infliximabu k přechodnému zvýšení hladin 6-TGN (6-thioguanin nukleotid, aktivní metabolit azathioprinu) a snížení průměrného počtu leukocytů, což se po 3 měsících vrátilo na předchozí hodnoty. Proto je nutné pečlivé sledování hematologických parametrů, pokud je merkaptopurin podáván současně s léčbou infliximabem.

#### *Ribavirin*

Ribavirin inhibuje enzym inozinmonofosfátdehydrogenázu (IMPDH), což vede k nižší tvorbě aktivních thioguaninových nukleotidů. Po souběžném podávání prekurzoru merkaptopurinu a ribavirinu byla hlášena závažná myelosuprese; proto se souběžné podávání ribavirinu a merkaptopurinu nedoporučuje (viz bod 4.4 a 5.2).

### *Myelosupresivní látky*

Při podávání merkaptopurinu v kombinaci s dalšími myelosupresivními látkami je nutné postupovat s opatrností; na základě výsledků hematologického sledování může být nutné snížit dávku (viz bod 4.4).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Antikoncepce u mužů a žen

Důkazy o teratogenitě merkaptopurinu u člověka nejsou jednoznačné. Oba sexuální partneři, muž i žena, mají během léčby a ještě nejméně tři měsíce po užití poslední dávky používat účinnou metodu antikoncepce. Studie na zvířatech ukazují na embryotoxické a embryoletální účinky (viz bod 5.3).

### Těhotenství

Merkaptopurin se nemá bez pečlivého posouzení poměru přínosů a rizik podávat pacientkám, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět.

Bylo prokázáno, že dochází k významnému přechodu merkaptopurinu a jeho metabolitů placentou a plodovou vodou z matky na plod.

Po expozici matky merkaptopurinu byly hlášeny případy předčasného porodu a nízké porodní hmotnosti. Po expozici matky nebo otce byly hlášeny rovněž případy kongenitálních abnormalit a spontánních potratů. Po léčbě matky merkaptopurinem v kombinaci s jinými chemoterapeutiky byl hlášen výskyt mnohočetných kongenitálních abnormalit.

Z nedávných epidemiologických hlášení nevyplývá žádné zvýšené riziko předčasného porodu, nízké porodní hmotnosti u zralého novorozence nebo kongenitálních abnormalit u žen exponovaných merkaptopurinu v těhotenství.

Novorozence žen exponovaných merkaptopurinu v průběhu těhotenství se doporučuje sledovat s ohledem na hematologické poruchy a poruchy imunitního systému.

V souvislosti s léčbou azathioprinem (prekurzor merkaptopurinu) byla příležitostně hlášena těhotenská cholestáza. Pokud se potvrdí cholestáza v těhotenství, je třeba pečlivě posoudit přínos pro matku a dopad na plod.

### Kojení

Merkaptopurin byl zjištěn v kolostru a mateřském mléce u žen léčených azathioprinem, a proto nemají ženy užívající merkaptopurin kojit.

### Fertilita

Účinek léčby merkaptopurinem na fertilitu člověka není známý, ale existují hlášení o úspěšnosti otcovství/mateřství po užívání léčby v dětství anebo během dospívání.

Po expozici merkaptopurinu v kombinaci s kortikosteroidy byla hlášena přechodná oligospermie.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Neexistují žádné údaje týkající se vlivu merkaptopurinu na schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje. Na základě farmakologických vlastností přípravku se nepříznivý účinek na tyto aktivity nedá předpokládat.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn profilu bezpečnosti

Hlavním nežádoucím účinkem je útlum kostní dřeně, který vede k leukopenii a trombocytopenii.

Pro užívání merkaptopurinu je k dispozici pouze omezené množství klinické dokumentace, kterou by bylo možné použít jako podporu pro určení přesné frekvence nežádoucích účinků. Kategorie frekvencí přiřazené k nežádoucím účinkům níže jsou odhady: pro většinu nežádoucích účinků nejsou k dispozici vhodné údaje pro určení četnosti výskytu. Výskyt nežádoucích účinků se může lišit v závislosti na užívané dávce a též na tom, zda byl merkaptopurin podáván v kombinaci s jinými přípravky.

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Pro klasifikaci frekvence se použilo následující pravidlo:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| Třídy orgánových systémů  |              | Nežádoucí účinky  |
|---|--------------|---|
| Infekce a infestace   | Méně časté   | Bakteriální a virové infekce, infekce spojené s neutropenií   |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | Vzácné       | Novotvary včetně lymfoproliferativních poruch, kožní karcinomy (melanomy a jiné karcinomy), sarkomy (Kaposiho sarkom a jiné sarkomy) a karcinom děložního čípku <i>in situ</i> (viz bod 4.4). |
|   | Velmi vzácné | Sekundární leukemie a myelodysplazie (viz bod 4.4),   |
|   | Není známo   | Hepatosplenický T-buněčný lymfom u pacientů s IBD (neschválená indikace) při používání v kombinaci s anti-TNF látkami (viz bod 4.4).  |
| Poruchy krve a lymfatického systému                                     | Velmi časté  | Útlum kostní dřeně, leukopenie a trombocytopenie  |
|   | Časté        | Anémie  |
| Poruchy imunitního systému  | Méně časté   | Byly hlášeny hypersenzitivní reakce s následujícími projevy: artralgie, kožní vyrážka; léková horečka.  |
|   | Vzácné       | Byly hlášeny hypersenzitivní reakce s následujícími projevy: edém obličeje.   |
| Poruchy metabolismu a výživy  | Časté        | Anorexie  |
|   | Není známo   | Hypoglykemie#, pelagra (viz bod 4.4)  |
| Gastrointestinální poruchy  | Časté        | Nauzea, zvracení, pankreatitida u pacientů s IBD (neschválená indikace), stomatitida  |
|   | Vzácné       | Ulcerace v ústech; pankreatitida (při schválených indikacích)   |
|   | Velmi vzácné | Intestinální ulcerace   |
|   | Není známo   | Cheilitida  |
| Poruchy jater a žlučových cest  | Časté        | Cholestáza, hepatotoxicita  |
|   | Méně časté   | Nekróza jater   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně   | Vzácné       | Alopecie  |
|   | Není známo   | Fotosenzitivita, erythema nodosum   |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                                    | Vzácné       | Přechodná oligospermie  |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace                               | Není známo   | Pelagra (viz bod 4.4)   |
| Vyšetření   | Není známo   | Snížení koagulačních faktorů  |

# V pediatrické populaci

## **Popis vybraných nežádoucích účinků:**

### Poruchy jater a žlučových cest

Merkaptopurin je u zvířat a člověka hepatotoxický. V histologických nálezech u člověka byla prokázána nekróza jater a stáza žluče.

Výskyt hepatotoxicity je značně variabilní a hepatotoxicita se může objevit při podání jakékoli dávky, je však častější při překročení doporučeného dávkování 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti denně nebo 75 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla denně.

Sledováním testů funkce jater je možné zachytit hepatotoxicitu v časném stadiu. Především plazmatické hladiny gamaglutamyltransferázy (GGT) mohou být příčinou vysazení přípravku z důvodu hepatotoxicity. Hepatotoxicita je obvykle reverzibilní, pokud je léčba merkaptopurinem ukončena dostatečně včas, ale objevilo se i fatální poškození jater.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky), případně na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10, e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz).

## **4.9 Předávkování**

### Známky a příznaky:

V případě předávkování mohou být časnými příznaky gastrointestinální účinky zahrnující nauzeu, zvracení, průjem a anorexii. Hlavním toxickým účinkem je účinek na kostní dřeň, který vede k myelosupresi. Hematologická toxicita je pravděpodobně závažnější při chronickém předávkování než při jednorázovém užití merkaptopurinu. Může se objevit i dysfunkce jater a gastroenteritida.

Riziko předávkování také zvyšuje současné užívání inhibitorů xanthinoxidázy a monohydrátu merkaptopurinu (viz bod 4.5).

### Léčba:

Protože není známé žádné antidotum, musí se pečlivě sledovat krevní obraz a v případě potřeby mají být zavedena podpurná opatření spolu s vhodnou transfúzí krve. Aktivní opatření (jako je např. použití živočišného uhlí) nemusí být v případě předávkování merkaptopurinem účinné, pokud není provedeno do 60 minut od požití.

Další léčba se provádí podle klinického stavu nebo na základě doporučení národního toxikologického centra, pokud je k dispozici.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, antimetabolity, analoga purinu, ATC kód: L01BB02

### Mechanismus účinku

Merkaptopurin je sulfhydrylový analog purinových bazí adeninu a hypoxanthinu a účinkuje jako cytotoxický antimetabolit.

Merkaptopurin je inaktivní prekurzor, který účinkuje jako antagonist purinů, ale na cytotoxický účinek potřebuje vychytávání buňkami a intracelulární anabolismus k thioguaninovým nukleotidům (TGN). TGN a další metabolity (např. methylmerkaptopurinové ribonukleotidy) inhibují syntézu purinů *de novo* a interkonverzi purinových nukleotidů. TGN jsou též inkorporované do nukleových kyselin, a to přispívá k cytotoxickým účinkům přípravku. Zkřížená rezistence se obvykle vyskytuje mezi monohydrátem merkaptopurinu a 6-thioguanidem.

### Farmakodynamické účinky

Cytotoxický účinek merkaptopurinu je možné dávat do souvislosti s hladinami thioguaninových nukleotidů odvozených od merkaptopurinu v erytrocytech, ale ne s koncentrací merkaptopurinu v plazmě.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Biologická dostupnost perorálního merkaptopurinu vykazuje výraznou interindividuální variabilitu, která je zřejmě výsledkem metabolismu při prvním průchodu játry. Při podání dávky 75 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla sedmi pediatrickým pacientům byla průměrná biologická dostupnost podávané dávky 16 % s rozsahem od 5 % do 37 %.

Po perorálním podání merkaptopurinu v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> 14 dětem s akutní lymfoblastickou leukémií byla průměrná hodnota C<sub>max</sub> 0,89 μM, s rozsahem od 0,29 do 1,82 μM a hodnota t<sub>max</sub> byla 2,2 hodiny s rozsahem od 0,5 do 4 hodin.

Průměrná relativní biologická dostupnost merkaptopurinu byla přibližně o 26 % nižší po podání s jídlem a mlékem v porovnání se stavem nalačno ráno. Merkaptopurin není stabilní v mléce vzhledem k přítomnosti xanthinoxidázy (30% degradace v průběhu 30 minut) (viz bod 4.2).

### Distribuce

Po i.v. nebo perorálním podání jsou koncentrace merkaptopurinu v cerebrospinálním moku (CSF) nízké nebo zanedbatelné (poměr koncentrací v CSF a v plazmě je 0,05 ku 0,27). Koncentrace v CSF jsou vyšší po intratekálním podání.

### Metabolismus

Merkaptopurin se v rozsáhlé míře metabolizuje mnohými vícekrokovými cestami na aktivní a inaktivní metabolity. Vzhledem ke komplexnímu metabolismu inhibice jednoho enzymu nevysvětluje všechny případy nedostatečné účinnosti a/nebo významné myelosuprese. Dominující enzymy zodpovědné za metabolismus merkaptopurinu anebo jeho dalších metabolitů jsou: polymorfní enzym thiopurin-S-methyltransferáza (TPMT), xanthinoxidáza, inozinmonofosfátdehydrogenáza (IMPDH) a hypoxanthinguaninfosforibozyltransferáza (HPRT). Další enzymy, které jsou zapojené v tvorbě aktivních a inaktivních metabolitů, jsou: guanozinmonofosfátsyntetáza (GMPS, která vytváří TGN) a inozintrifosfátpyrofosfatáza (ITP-áza). Byly zjištěny i početné inaktivní metabolity vytvořené jinými cestami.

Existují důkazy o tom, že při polymorfizmu genů kódujících různé enzymatické systémy zapojené do metabolismu merkaptopurinu je možné předvídat nežádoucí účinky při léčbě merkaptopurinem. Například u jedinců s nedostatkem TPMT se objevily velmi vysoké cytotoxické koncentrace thioguaninových nukleotidů (viz bod 4.4).

### Eliminace

Ve studii s 22 dospělými pacienty byla po podání i.v. infuze průměrná clearance merkaptopurinu 864 ml/min/m<sup>2</sup> a jeho průměrný poločas byl 0,9 hodiny. Průměrná renální clearance hlášená u 16 z těchto pacientů byla 191 ml/min/m<sup>2</sup>. Po i.v. podání se jen asi 20 % dávky vyloučilo močí ve formě nezměněného léku. Ve studii se 7 pediatrickými pacienty byla průměrná hodnota clearance merkaptopurinu po i.v. infuzi 719 (+/-610) ml/min/m<sup>2</sup> a biologického poločasu 0,9 (+/-0,3) hodin.

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Starší osoby*

Nebyly provedeny žádné specifické studie se staršími osobami (viz bod 4.2).

### *Pediatrická populace*

U dětí (ve věku 3 až 14 let) léčených udržovacími dávkami merkaptopurinu a s dávkováním vypočítaným na základě jejich plochy povrchu těla byla průměrná hodnota AUC<sub>(0-∞)</sub> merkaptopurinu ve skupině s poměrem tělesné hmotnosti a výšky nad 75. percentilem 2,4násobně nižší než ve skupině pod 75. percentilem (viz bod 4.2).

### *Porucha funkce ledvin*

Studie s prekurzorem merkaptopurinu neprokázaly žádný rozdíl ve farmakokinetice merkaptopurinu u pacientů s urémií v porovnání s pacienty po transplantaci ledvin. Je k dispozici jen málo údajů o aktivních metabolitech merkaptopurinu při poruše funkce ledvin (viz bod 4.2).

Merkaptopurin a/nebo jeho metabolity se vylučují hemodialýzou, přičemž přibližně 45 % radioaktivně značených metabolitů se vyloučilo během 8hodinové dialýzy.

### *Porucha funkce jater*

Studie s prekurzorem merkaptopurinu byla provedena s třemi skupinami pacientů po transplantaci ledvin: s pacienty bez onemocnění jater, s pacienty s poruchou funkce jater (ale bez cirhózy) a s pacienty s poruchou funkce jater a cirhózou. Studie prokázala, že expozice merkaptopurinu byla 1,6násobně vyšší u pacientů s poruchou funkce jater (ale bez cirhózy) a 6násobně vyšší u pacientů s poruchou funkce jater a cirhózou v porovnání s pacienty bez onemocnění jater (viz bod 4.2).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Kancerogenita, mutagenéze

Merkaptopurin je obecně stejně jako jiné antimetabolity potenciálně mutagenní u člověka a u myši, potkanů a člověka bylo hlášeno chromozomální poškození.

Vzhledem k mechanismu účinku na úrovni buněčné deoxyribonukleové kyseliny (DNA) je merkaptopurin potenciální karcinogen a při léčbě je potřeba vzít v úvahu teoretické riziko kancerogenity.

### Teratogenita

Merkaptopurin je embryoletní a způsobuje těžké teratogenní účinky u myši, potkanů, křečků a králíků při dávkách, které nejsou toxické pro matku. Stupeň embryonální toxicity a typ malformací závisí u všech druhů na dávce a stadiu gestace v době podání.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Laktóza

Kukuričný škrob

Maltodextrin

Kyselina stearová

Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z hnědého skla třídy III s bílým víčkem z polyethylenu s dětským bezpečnostním uzávěrem a silikagelovým vysoušedlem, krabička.

Velikost balení: 25 tablet

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

#### Bezpečná manipulace

Při manipulaci s tabletami přípravku Merkaptopurin AVMC je nutné dodržovat postupy pro zacházení s cytotoxickými léčivy podle platných místních doporučení nebo zákonných ustanovení.

Při každé manipulaci s přípravkem Merkaptopurin AVMC je třeba si umýt ruce. Za účelem zmírnění rizika expozice mají rodiče a pečovatelé při manipulaci s přípravkem Merkaptopurin AVMC používat jednorázové rukavice.

Je nutné zamezit kontaktu přípravku Merkaptopurin AVMC s kůží nebo sliznicemi. Pokud přijde přípravek Merkaptopurin AVMC do kontaktu s kůží nebo sliznicí, musí být příslušné místo okamžitě důkladně omyto vodou a mýdlem.

Ženy, které jsou těhotné, plánují otěhotnět nebo kojí, nesmí s přípravkem Merkaptopurin AVMC manipulovat.

Rodiče/pečovatelé a pacienti musí být informováni, že přípravek Merkaptopurin AVMC je třeba uchovávat mimo dosah a dohled dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití přípravku dítětem může být fatální.

#### Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AV Medical CZ s.r.o., Dobronická 1257, 148 00 Praha 4 – Kunratice, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

44/486/20-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10. 2. 2026

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

10. 2. 2026