

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-Меркаптопурин, 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-Меркаптопурин (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 Азатіоприн є пролікарським засобом 6-Меркаптопурину, перед початком лікування пацієнтів із гіперчутливістю до Азатіоприну 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 (САМ) є відомим і небезпечним для життя розладом, який може виникнути у пацієнтів з аутоіммунними 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 САМ.

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-Меркаптопурина 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/>

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/>