

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PURINETHOL 50 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 50 mg di 6-mercaptopurina.

Eccipiente con effetti noti:

Ciscuna compressa contiene 59 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse rotonde giallo pallido, biconvesse, con linea di incisione su un lato, con PT e 50 incise ai lati della linea di incisione e lisce sull'altro lato.

La linea di d'incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

6-mercaptopurina è indicata per il trattamento della leucemia acuta negli adulti, adolescenti e bambini.

Può essere utilizzata:

- Nella leucemia linfoblastica acuta (LLA)
- Nella leucemia promielocitica acuta (LAP)/ leucemia mieloide acuta M3 (LMA M3).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con 6-mercaptopurina deve essere effettuato solo sotto la supervisione di un medico o di un operatore sanitario con esperienza nella gestione dei pazienti con LLA e LAP (LMA M3).

Posologia

La dose è determinata mediante un attento monitoraggio della tossicità ematologica e deve essere attentamente adattata al singolo paziente in conformità al protocollo di trattamento applicato.

A seconda della fase di trattamento, le dosi di partenza o arrivo devono essere inferiori in pazienti con attività ridotta o assente dell'enzima Tiopurina Metiltransferasi (TPMT) (vedere paragrafo 4.4).

Negli adulti e nei bambini la dose abituale è di 2,5 mg/kg di peso corporeo al giorno, o 50-75 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno, ma dose e durata della somministrazione dipendono dal tipo e dalla posologia di altri farmaci citotossici somministrati insieme a 6-mercaptopurina.

La posologia va comunque adattata con cura alle esigenze individuali del paziente.

6-mercaptopurina è stata utilizzata in varie associazioni terapeutiche nella leucemia acuta; per informazioni dettagliate, si rimanda ai dati della letteratura e alle attuali linee guida di trattamento.

Studi condotti in bambini con leucemia linfoblastica acuta suggeriscono che la somministrazione di 6-mercaptopurina alla sera riduce il rischio di ricadute rispetto la somministrazione al mattino.

#### Popolazioni speciali

- *Anziani*

Si consiglia di monitorare la funzione renale ed epatica in questi pazienti e, in caso di compromissione, si deve prendere in considerazione la riduzione del dosaggio di 6-mercaptopurina.

- *Compromissione renale*

Poiché la farmacocinetica di 6-mercaptopurina non è stata studiata formalmente nella compromissione renale, non sono possibili raccomandazioni specifiche in merito alla dose. Poiché una funzione renale compromessa può avere come conseguenza una più lenta eliminazione della mercaptopurina e dei suoi metaboliti e quindi un maggiore effetto cumulativo, si devono considerare dosi iniziali ridotte in pazienti con una funzione renale compromessa. È necessario monitorare con attenzione i pazienti per rilevare reazioni avverse connesse alla dose.

- *Compromissione epatica*

Poiché la farmacocinetica di 6-mercaptopurina non è stata studiata formalmente nella compromissione epatica, non sono possibili raccomandazioni specifiche in merito alla dose. Data la possibilità di una ridotta eliminazione della mercaptopurina, si devono considerare dosi iniziali ridotte in pazienti con funzione epatica compromessa. È necessario monitorare con attenzione i pazienti per rilevare reazioni avverse connesse alla dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Sostituzione delle compresse con la sospensione orale e viceversa*

6-mercaptopurina è disponibile anche come sospensione orale. La sospensione orale e le compresse di 6-mercaptopurina non sono bioequivalenti rispetto alla concentrazione di picco nel plasma e si

consiglia quindi un monitoraggio ematologico intensificato del paziente in caso di passaggio da una formulazione all'altra (vedere paragrafo 5.2).

- *Associazione con inibitori della xantina ossidasi*

Quando inibitori della xantina ossidasi, come allopurinolo, oxipurinolo o tiopurinolo e 6-mercaptopurina sono somministrati in concomitanza, è essenziale che sia somministrato solo il 25% della dose abituale di 6-mercaptopurina, in quanto queste sostanze diminuiscono la velocità di catabolismo di 6-mercaptopurina. La somministrazione concomitante di altri inibitori della xantina ossidasi, come ad esempio febuxostat, deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5 *Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione*).

- *Pazienti con deficit di TPMT*

6-Mercaptopurina è metabolizzata dall'enzima polimorfico TPMT. I pazienti con attività scarsa o assente di tiopurina S-metiltransferasi (TPMT), geneticamente determinata, presentano un rischio maggiore di grave tossicità da 6-mercaptopurina a seguito di dosi convenzionali di 6-mercaptopurina e generalmente richiedono una sostanziale riduzione della dose. Non è stata definita la dose iniziale ottimale per pazienti omozigoti per la carenza. La genotipizzazione o la fenotipizzazione del TPMT possono essere impiegate per individuare i pazienti con attività ridotta o assente di TPMT. Il test del TPMT non può sostituire il monitoraggio ematologico nei pazienti trattati con mercaptopurina (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

- *Pazienti con variante di NUDT15*

I pazienti che hanno ereditato il gene NUDT15 mutato sono a maggiore rischio di tossicità severa da 6-mercaptopurina (vedere paragrafo 4.4). Questi pazienti richiedono in genere una riduzione della dose, in particolare quelli omozigoti per la variante di NUDT15 (vedere paragrafo 4.4). È possibile valutare l'opportunità di eseguire test genotipici delle varianti di NUDT15 prima di iniziare la terapia con 6-mercaptopurina. In ogni caso, è necessario l'attento monitoraggio dell'emocromo.

#### Modo di somministrazione

6-mercaptopurina può essere assunta con o senza cibo, tuttavia i pazienti devono essere regolari nelle modalità di assunzione. La dose non deve essere assunta con latte o derivati del latte (vedere paragrafo 4.5). 6-mercaptopurina deve essere assunta almeno 1 ora prima o 2 ore dopo l'assunzione di latte o derivati del latte.

6-mercaptopurina presenta una variazione diurna della farmacocinetica e dell'efficacia. La

somministrazione serale può ridurre il rischio di recidive rispetto alla somministrazione mattutina. La

dose giornaliera di mercaptopurina deve quindi essere assunta nelle ore serali.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante con vaccino contro la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

*La 6-mercaptopurina è un medicinale ad azione citotossica e deve essere usato solo sotto il controllo di medici esperti nell'uso di tale tipologia di medicinali.*

#### Monitoraggio

Poiché 6-mercaptopurina è fortemente mielosoppressiva durante l'induzione della remissione, deve essere misurata giornalmente la conta ematica totale. I pazienti devono essere monitorati attentamente durante la terapia.

#### Citotossicità e monitoraggio ematologico

Il trattamento con 6-mercaptopurina causa mielosoppressione, che induce leucopenia, trombocitopenia e, meno frequentemente, anemia. È necessario un attento monitoraggio dei parametri ematologici durante la terapia. Poiché il numero di leucociti e piastrine continua a ridursi dopo aver sospeso la somministrazione, si deve interrompere immediatamente il trattamento al primo segnale di un forte calo anomalo di tale numero. La mielosoppressione è reversibile purché la 6-mercaptopurina sia sospesa tempestivamente.

Alcuni individui con deficienza ereditaria dell'attività dell'enzima TPMT sono molto sensibili all'effetto mielosoppressivo della 6-mercaptopurina e sono portati a sviluppare rapidamente una mielodepressione a seguito all'avvio del trattamento con 6-mercaptopurina. Tale problema potrebbe essere aggravato dalla somministrazione concomitante di sostanze attive che inibiscono il TPMT, quali olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. In alcuni laboratori è possibile eseguire un test della deficienza di TPMT, sebbene tali test non abbiano dimostrato di individuare tutti i pazienti a rischio di grave tossicità. È pertanto necessario un attento monitoraggio delle conte delle cellule ematiche. Per i pazienti con una deficienza omozigote di TPMT sono necessarie di norma riduzioni sostanziali della dose per evitare l'insorgenza di una mielosoppressione pericolosa per la sopravvivenza.

È stata riferita una possibile associazione tra una diminuita attività del TPMT e l'insorgenza di leucemie secondarie e mielodisplasie in individui trattati con 6-mercaptopurina in combinazione con altri farmaci citotossici (vedere paragrafo 4.8).

Quando si passa ad altre formulazioni farmaceutiche di mercaptopurina, si raccomanda un monitoraggio dell'incremento dei parametri ematologici.

### Immunosoppressione

L'immunizzazione effettuata con vaccino vivo può potenzialmente causare infezione in pazienti immunocompromessi. Pertanto, l'immunizzazione con vaccini vivi non è raccomandata. In tutti i casi, pazienti in remissione, non devono ricevere vaccini derivanti da organismi vivi fino a quando non si ritiene che il paziente sia in grado di rispondere al vaccino. L'intervallo tra l'interruzione della terapia e il ripristino della capacità del paziente di rispondere ai vaccini dipende dall'intensità e dal tipo di medicinali immunosoppressivi utilizzati, dalla patologia preesistente e da altri fattori.

La somministrazione concomitante di ribavirina e 6-mercaptopurina non è consigliata. La ribavirina può ridurre l'efficacia ed aumentare la tossicità di 6-mercaptopurina (vedere paragrafo 4.5).

Durante l'induzione della remissione nella leucemia mieloide acuta, il paziente può andare incontro a un periodo di aplasia midollare relativa ed è importante che sia disponibile un'adeguata terapia di supporto.

Può essere necessario ridurre il dosaggio di 6-mercaptopurina nel caso venga associata ad altri medicinali la cui tossicità primaria o secondaria sia la mielosoppressione (vedere paragrafo 4.5).

### Epatotossicità

La 6-mercaptopurina è epatotossica ed è necessario eseguire prove di funzionalità epatica settimanalmente durante la terapia. I livelli di gamma-glutamyl-transferasi (GGT) nel plasma possono essere particolarmente indicativi per la sospensione dovuta ad epatotossicità.

Nei pazienti con preesistenti malattie epatiche o trattati con un'altra terapia potenzialmente epatotossica può essere consigliabile un monitoraggio più frequente della funzionalità epatica. Si deve avvertire il paziente di sospendere immediatamente la terapia con 6-mercaptopurina nel caso si renda evidente ittero (vedere paragrafo 4.8).

### Tossicità renale

Durante l'induzione della remissione, la rapida lisi cellulare può provocare iperuricemia e/o iperuricosuria, col rischio di nefropatia uratica; quindi devono essere monitorati i livelli di acido urico nel plasma e nell'urina. Idratazione e alcalinizzazione dell'urina possono ridurre al minimo le potenziali complicanze renali.

### Compromissione renale e/o epatica

Si consiglia cautela durante la somministrazione di 6-mercaptopurina in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

In questi pazienti si deve prendere in considerazione la riduzione della dose e la risposta ematologica deve essere attentamente monitorata.

### Pancreatite nel trattamento off-label di pazienti con malattie infiammatorie intestinali

È stata riferita l'insorgenza di pancreatite con una frequenza da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  ("comune") in pazienti trattati per l'indicazione non approvata di malattie infiammatorie intestinali.

### **Mutagenesi e cancerogenesi**

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva, fra cui mercaptopurina hanno un rischio aumentato di sviluppare disordini linfoproliferativi e altre neoplasie maligne, in particolare tumori della pelle (melanoma e non melanoma), sarcomi (di Kaposi e non di Kaposi) e tumore della cervice uterina in situ. L'aumento del rischio sembra essere correlato al grado e alla durata dell'immunosoppressione. È stato segnalato che la sospensione dell'immunosoppressione può favorire la regressione parziale dei disordini linfoproliferativi.

Di conseguenza, si raccomanda cautela nella somministrazione di un regime di trattamento a base di immunosoppressori multipli (comprese le tiopurine), poiché potrebbe causare disordini linfoproliferativi alcuni con decessi. La somministrazione simultanea di una combinazione di immunosoppressori multipli aumenta il rischio di disordini linfoproliferativi associati al virus di Epstein-Barr (EBV).

Sono stati osservati incrementi delle aberrazioni cromosomiche nei linfociti periferici di pazienti leucemici, in un paziente con ipernefroma che riceveva una dose non stabilita di 6-mercaptopurina e in pazienti con malattia cronica renale trattati con dosi di 0,4-1,0 mg/kg/al giorno.

In considerazione della sua azione sull'acido desossiribonucleico cellulare (DNA), 6-mercaptopurina è potenzialmente cancerogena e si deve tener conto del rischio teorico di cancerogenesi con il trattamento.

Sono stati documentati due casi di leucemia non linfocitica acuta in pazienti che ricevevano 6-mercaptopurina, in associazione con altri farmaci, per patologie non neoplastiche. È stato riportato un solo caso di un paziente, trattato con 6-mercaptopurina per pioderma gangrenoso, che in seguito ha sviluppato leucemia non linfocitica acuta, ma non è chiaro se questo sia stato parte della storia naturale della malattia o se 6-mercaptopurina ha avuto un ruolo causale.

Un paziente con malattia di Hodgkin trattato con 6-mercaptopurina e altri agenti citotossici addizionali ha sviluppato leucemia mieloide acuta.

Una paziente ha sviluppato leucemia mieloide cronica dodici anni e mezzo dopo il trattamento con 6-mercaptopurina per miastenia grave.

È stato riportato linfoma epatosplenico a cellule T in pazienti con malattia infiammatoria intestinale\* trattati con azatioprina (il profarmaco di 6-mercaptopurina) o 6-mercaptopurina, con o senza trattamento concomitante con anticorpo anti-TNF alfa. Questo raro tipo di linfoma a cellule T ha un decorso aggressivo ed è generalmente fatale (vedere anche il paragrafo 4.8).

\*la malattia infiammatoria intestinale (IBD) è un'indicazione non approvata

#### Sindrome da attivazione macrofagica

La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è un disturbo noto e potenzialmente letale che può svilupparsi in pazienti con malattie autoimmuni, in particolare la malattia infiammatoria intestinale (IBD) (indicazione non autorizzata), e la somministrazione di mercaptopurina potrebbe aumentare la suscettibilità allo sviluppo di questa patologia. In caso di MAS certa o sospetta la valutazione e il trattamento del paziente devono iniziare il prima possibile e la terapia con mercaptopurina deve essere sospesa. I medici devono prestare particolare attenzione ai sintomi d'infezione, ad esempio da EBV e citomegalovirus (CMV), in quanto sono noti fattori scatenanti della MAS.

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

La somministrazione di analoghi delle purine (azatioprina e mercaptopurina) può interferire sulla via della niacina, portando potenzialmente a carenza di acido nicotinico (pellagra). Sono stati riportati pochi casi con l'assunzione di azatioprina e mercaptopurina, in particolare in pazienti con IBD (morbo di Crohn, colite ulcerosa). La diagnosi di pellagra deve essere presa in considerazione quando il paziente presenta rash pigmentato localizzato (dermatite), gastroenterite (diarrea) o deficit neurologici, incluso il declino cognitivo (demenza). Devono essere iniziati trattamenti specifici per l'integrazione di niacina/nicotinamide e devono essere valutate la riduzione della dose o la sospensione di azatioprina.

#### **Infezioni**

I pazienti trattati con 6-mercaptopurina da sola o in combinazione con altri agenti immunosoppressori, come i corticosteroidi, hanno mostrato una maggiore sensibilità a infezioni virali, micotiche e batteriche, compresa infezione severa o atipica e riattivazione virale. La malattia infettiva e le complicazioni possono essere più gravi in questi pazienti rispetto a quelli non trattati.

Prima di iniziare il trattamento dovrebbero essere tenute in considerazione precedenti esposizioni o infezioni da virus varicella zoster. Considerare eventualmente le linee guida locali, compresa la terapia profilattica, se necessaria. Valutare l'opportunità di eseguire test sierologici per l'epatite B prima di iniziare il trattamento. Considerare eventualmente le linee guida locali, compresa la terapia profilattica, nei casi confermati positivi dai test sierologici. Nei pazienti che ricevono 6-mercaptopurina per l'ALL sono stati segnalati casi di sepsi neutropenica.

Se il paziente si infetta durante il trattamento devono essere prese misure adeguate, che possono includere appropriata terapia antimicrobica e cure di supporto.

### **Pazienti con variante di NUDT15**

I pazienti che hanno ereditato il gene NUDT15 mutato sono a maggiore rischio di tossicità severa da 6-mercaptopurina, come leucopenia precoce e alopecia, con le dosi convenzionali della terapia contropurine. Questi pazienti richiedono in genere una riduzione della dose, in particolare quelli omozigoti per la variante di NUDT15 (vedere paragrafo 4.2). La frequenza di NUDT15 c.415C>T presenta una variabilità etnica del 10% circa nelle persone originarie dell'Asia orientale, del 4% negli ispanici, dello 0,2% negli europei e dello 0% negli africani. In ogni caso, è necessario l'attento monitoraggio dell'emocromo).

### **Popolazione pediatrica**

In bambini con LLA che assumevano 6-mercaptopurina sono stati riportati casi di ipoglicemia sintomatica (vedere paragrafo 4.8).

La maggior parte dei casi si è verificata in bambini al di sotto dei 6 anni di età oppure in bambini con un basso indice di massa corporea.

### **Interazioni**

#### *Inibitori della xantina ossidasi*

Pazienti in trattamento con inibitori della xantina ossidasi, come allopurinolo, oxipurinolo o tiopurinolo e la 6-mercaptopurina devono assumere solo il 25% della dose abituale di 6-mercaptopurina, in quanto queste sostanze diminuiscono la velocità di catabolismo di 6-mercaptopurina (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

#### *Anticoagulanti*

In caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti orali con 6-mercaptopurina, si raccomanda un monitoraggio rafforzato del rapporto normalizzato internazionale (INR) (vedere paragrafo 4.5).

### **Deficit di tiopurina S-metiltransferasi (TPMT)**

Esistono individui con deficit ereditario dell'enzima tiopurina S-metiltransferasi (TPMT) che possono essere sensibili in modo non usuale all'effetto mielosoppressivo della 6-mercaptopurina e portati a sviluppare una rapida depressione midollare a seguito del trattamento iniziale con 6-mercaptopurina. Questo problema può essere esacerbato dalla somministrazione contemporanea di farmaci che inibiscono il TPMT, quali olsalazina, mesalazina o sulfasalazina.

E' stata anche riportata una possibile associazione tra una riduzione dell'attività del TPMT e l'insorgenza di leucemie secondarie e mielodisplasia negli individui ai quali è stata somministrata 6-



mercaptopurina in combinazione con altri medicinali citotossici (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Circa lo 0,3% (1:300) dei pazienti ha poca o nessuna attività enzimatica rilevabile. Circa il 10% dei pazienti ha una TPMT bassa o intermedia e il 90% degli individui ha una attività di TPMT normale. Può anche essere presente un gruppo pari a circa il 2% che ha una attività di TPMT molto elevata.

Alcuni laboratori effettuano esami per la diagnosi di carenza di TPMT, sebbene tali esami non abbiano mostrato di identificare tutti i pazienti a rischio di tossicità grave.

Pertanto è sempre necessario un attento monitoraggio della conta delle cellule ematiche.

### **Resistenza crociata**

Generalmente esiste una resistenza crociata tra la 6-mercaptopurina e 6-tioguanina.

### **Ipersensibilità**

Si raccomanda che i pazienti per i quali si sospetta una pregressa reazione di ipersensibilità a 6-mercaptopurina non usino il suo profarmaco azatioprina, a meno che l'ipersensibilità del paziente a 6-mercaptopurina non sia confermata con test allergologici, e i test abbiano dato esito negativo per azatioprina.

Poiché azatioprina è un profarmaco di 6-mercaptopurina, pazienti con una anamnesi di ipersensibilità ad azatioprina devono essere controllati per l'ipersensibilità a 6-mercaptopurina prima di iniziare il trattamento.

### **Sindrome di Lesch-Nyhan**

Evidenze limitate suggeriscono che né 6-mercaptopurina né il suo profarmaco azatioprina sono efficaci in pazienti con deficit ereditario raro completo della ipoxantina-guanina fosforibosil transferasi (Sindrome di Lesch Nyhan).

L'uso di 6-mercaptopurina o di azatioprina non è pertanto raccomandato in questi pazienti.

### **Esposizione UV**

I pazienti trattati con 6-mercaptopurina sono più sensibili al sole. Deve essere limitata l'esposizione alla luce del sole e ai raggi UV e si deve raccomandare ai pazienti di usare vestiti di protezione e crema solare con un alto fattore di protezione.

### **Eccipienti**

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **Manipolazione sicura di 6-mercaptopurina**

Vedere paragrafo 6.6.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione di 6-mercaptopurina con cibo può diminuire lievemente l'esposizione sistemica.

6-mercaptopurina può essere assunta con o senza cibo, tuttavia i pazienti devono essere regolari nelle modalità di assunzione per evitare una forte variabilità nell'esposizione.

La dose non deve essere assunta con latte o derivati del latte in quanto questi contengono xantina ossidasi, un enzima che metabolizza 6-mercaptopurina e può pertanto determinare una riduzione della concentrazione di 6-mercaptopurina nel plasma.

##### **Effetti della mercaptopurina su altri medicinali**

La somministrazione concomitante del vaccino contro la febbre gialla è controindicata, a causa del rischio di malattia fatale nei pazienti immunocompromessi (vedere paragrafo 4.3).

L'immunizzazione con altri vaccini derivanti da organismo vivo non è raccomandata nei soggetti immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4)

##### **Anticoagulanti**

E' stata riportata inibizione dell'effetto anticoagulante di warfarin, quando somministrati in concomitanza con 6-mercaptopurina. In caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti orali si raccomanda il monitoraggio del rapporto normalizzato internazionale (INR).

##### **Antiepilettici**

Gli agenti citotossici possono ridurre l'assorbimento intestinale di fenitoina. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di fenitoina. È possibile anche un'alterazione dei livelli di altri medicinali antiepilettici. I livelli sierici di antiepilettici devono essere attentamente monitorati durante la terapia con 6-mercaptopurina, provvedendo agli aggiustamenti della dose eventualmente necessari.

##### Effetti di altri medicinali sulla 6-mercaptopurina

##### **Allopurinolo/oxipurinolo/tiopurinolo e altri inibitori della xantina ossidasi**

L'attività di xantina-ossidasi è inibita da allopurinolo, oxipurinolo e da tiopurinolo con la conseguenza di una ridotta conversione dell'acido 6-tioinosinico biologicamente attivo in acido 6-tiourico biologicamente inattivo.

Quando 6-mercaptopurina viene somministrata in concomitanza con allopurinolo è essenziale ridurre la dose di 6-mercaptopurina a un quarto rispetto a quella abituale, perché allopurinolo riduce la velocità di metabolismo di 6-mercaptopurina tramite xantina ossidasi. Anche altri inibitori di xantina ossidasi, quale il febuxostat, possono ridurre il

metabolismo di mercaptopurina e la somministrazione concomitante non è raccomandata in quanto i dati sono insufficienti per determinare un'adeguata riduzione della dose.

### **Aminosalicilati**

Vi sono evidenze *in vitro* e *in vivo* che derivati aminosalicilati (per esempio olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inibiscono l'enzima TPMT. Pertanto può essere necessario considerare dosi più basse di 6-mercaptopurina quando viene somministrata in concomitanza con derivati aminosalicilati (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

### **Metotrexato**

Metotrexato (20 mg/m<sup>2</sup> per via orale) aumenta la AUC di 6-mercaptopurina di circa il 31% e metotrexato (2 o 5 g/m<sup>2</sup> per via endovenosa) aumenta la AUC di 6-mercaptopurina di circa il 69 e 93% rispettivamente. Pertanto, quando 6-mercaptopurina è somministrata in concomitanza ad alte dosi di metotrexato, la dose deve essere aggiustata e devono essere attentamente monitorate le conte dei globuli bianchi.

### **Infliximab**

Sono state osservate interazioni tra il profarmaco di 6-mercaptopurina, azatioprina ed infliximab. I pazienti in trattamento con azatioprina hanno manifestato un incremento transitorio dei livelli del metabolita attivo 6-tioguanina e una diminuzione della conta leucocitaria media nelle prime settimane dopo infusione di infliximab, che sono poi tornati ai livelli precedenti dopo 3 mesi. Pertanto è necessario un attento monitoraggio dei parametri ematologici se Purinethol viene somministrato con terapia concomitante a base di Infliximab.

### **Ribavirina**

Ribavirina inibisce l'enzima inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH), determinando una ridotta produzione di nucleotidi attivi di 6-tioguanina. E' stata segnalata mielosoppressione grave a seguito della somministrazione concomitante di un pro-farmaco di 6-mercaptopurina e ribavirina; pertanto la somministrazione concomitante di ribavirina e 6-mercaptopurina non è consigliata (vedere paragrafi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego e 5.2 Proprietà farmacocinetiche: metabolismo).

### **Agenti mielosoppressivi**

Si deve usare cautela quando 6-mercaptopurina è utilizzata in combinazione con altri agenti mielosoppressivi; può essere necessaria la riduzione della dose in base al monitoraggio ematologico (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Contraccezione in uomini e donne**

Le prove della teratogenicità di 6-mercaptopurina nell'uomo sono incerte. Uomini e donne sessualmente attivi devono usare metodi

contraccettivi efficaci, durante il trattamento e per almeno tre mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose. Studi nell'animale indicano effetti embriotossici ed embrioletali (vedere paragrafo 5.3).

### **Gravidanza**

6-mercaptopurina non deve essere somministrata a pazienti in gravidanza o con probabilità di essere in gravidanza senza un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

E' stato osservato un importante passaggio transplacentare e transamniotico di 6-mercaptopurina e dei suoi metaboliti dalla madre al feto.

Sono stati riferiti nascite premature e basso peso alla nascita in seguito a esposizione materna a 6-mercaptopurina. Sono stati riportati anche anomalie congenite e aborti spontanei a seguito di esposizione materna o paterna. A seguito del trattamento della madre con 6-mercaptopurina in associazione con altri agenti chemioterapici sono state riferite anomalie congenite multiple.

Uno studio epidemiologico più recente indica che non vi è un rischio aumentato di nascite premature, basso peso alla nascita a termine o anomalie congenite nelle donne esposte a mercaptopurina durante la gravidanza.

Si raccomanda di monitorare i neonati delle donne esposte a mercaptopurina durante la gravidanza per eventuali disturbi ematologici e del sistema immunitario.

### **Allattamento**

6-mercaptopurina è stata identificata nel colostro e nel latte di donne in trattamento con azatioprina; pertanto, le donne che assumono 6-mercaptopurina non devono allattare al seno.

### **Fertilità**

Non si conosce l'effetto che la terapia a base di 6-mercaptopurina esercita sulla fertilità nell'uomo, ma sono stati riportati casi di successo nella riproduzione da parte di uomini e donne, trattati durante l'infanzia e l'adolescenza. Una oligospermia profonda transitoria è stata riportata a seguito dell'esposizione a 6-mercaptopurina in combinazione con corticosteroidi.

Esposizione materna: è nata prole normale in seguito alla terapia con 6-mercaptopurina somministrata come singolo agente chemioterapico durante la gravidanza umana, in particolare quando somministrata prima del concepimento o dopo il primo trimestre. Sono stati riportati aborti e nati prematuri in seguito a esposizione materna.

A seguito del trattamento della madre con 6-mercaptopurina, in associazione con altri agenti chemioterapici, sono state riferite anomalie congenite multiple.

Esposizione paterna: sono state riportate anomalie congenite e aborti spontanei in seguito alla esposizione paterna a 6-mercaptopurina.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non esistono dati sugli effetti di 6-mercaptopurina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Un effetto negativo su tali attività non può essere previsto sulla base della farmacologia del medicinale.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### **Riassunto del profilo di sicurezza**

Il principale effetto indesiderato del trattamento con 6-mercaptopurina è la mielosoppressione con conseguente leucopenia e trombocitopenia.

Per 6-mercaptopurina esiste una carenza di documentazione clinica moderna che possa servire a supporto per la determinazione accurata della frequenza degli effetti indesiderati. Le categorie di frequenza assegnate alle diverse reazioni avverse sono stimate: per la maggior parte delle reazioni non sono disponibili dati adeguati per il calcolo dell'incidenza. L'incidenza degli effetti indesiderati può variare in base alla dose assunta e anche quando il medicinale viene assunto in associazione ad altri medicinali.

##### **Tabella delle reazioni avverse**

I seguenti eventi sono stati individuati quali reazioni avverse. Le reazioni avverse sono riportate per classe di organi e sistemi e per frequenza:

molto comuni ( $\geq 1/10$ ),

comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

non comuni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),

rari ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ),

molto rari ( $< 1/10\ 000$ ) e

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione sistemica organica</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Infezioni batteriche e virali, infezioni associate a neutropenia
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Raro	Neoplasie, fra cui disordini linfoproliferativi, tumori della pelle (melanomi e non melanomi), sarcomi (di Kaposi e non di Kaposi) e tumore della cervice uterina in situ (vedere paragrafo 4.4)
	Molto raro	Leucemia secondaria e mielodisplasia
	Non nota	Linfoma epatosplenico a cellule T in pazienti con malattia infiammatoria intestinale (IBD) (indicazione non autorizzata) quando usato in combinazione con agenti anti-TNF (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Mielosoppressione; leucopenia e trombocitopenia.
	Comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità con le seguenti manifestazioni: artralgia, rash cutaneo, febbre da farmaci.
	Raro	Reazioni di ipersensibilità con le seguenti manifestazioni: edema facciale
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia
	Non nota	Ipoglicemia** Pellagra (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea, vomito, pancreatite nella popolazione affetta da malattie infiammatorie croniche intestinali* Stomatite
	Raro	Ulcere del cavo orale, pancreatite (nelle indicazioni autorizzate)
	Molto raro	Ulcera a livello intestinale
Patologie epatobiliari*	Comune	Stasi biliare, epatotossicità
	Non comune	Necrosi epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Alopecia
	Non nota	Fotosensibilità Eritema nodoso
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	Oligospermia transitoria

\* nella popolazione pediatrica

## **Descrizione di reazioni avverse selezionate:**

### Patologie epatobiliari

6-mercaptopurina è epatotossica sia nell'animale che nell'uomo. I reperti istologici nell'uomo hanno mostrato necrosi epatica e stasi biliare. L'incidenza di fenomeni tossici a carico del fegato è molto variabile e può verificarsi a qualsiasi dose, ma più frequentemente quando si supera la dose raccomandata di 2,5 mg/kg di peso corporeo al giorno, o 75 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno. Il monitoraggio della funzionalità epatica può permettere di scoprire precocemente l'insorgenza di tossicità epatica. I livelli di gamma-glutamyl-transferasi (GGT) nel plasma possono essere particolarmente indicativi per la sospensione dovuta a epatotossicità. L'epatotossicità è comunque reversibile se viene subito sospesa la somministrazione di 6-mercaptopurina. Si sono tuttavia verificati casi di danno epatico irreversibile con esito letale.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi e segni

I primi sintomi di avvenuto sovradosaggio possono essere effetti gastrointestinali, comprendenti nausea, vomito, diarrea e anoressia. L'effetto tossico principale è sul midollo osseo, che comporta mielosoppressione. La tossicità ematica è probabilmente più intensa con il sovradosaggio cronico che non dopo somministrazione singola. Possono anche comparire disfunzione epatica e gastroenterite.

Il rischio di sovradosaggio aumenta anche quando Purinethol si somministra insieme agli inibitori di xantina ossidasi (vedere paragrafo 4.5).

### Trattamento

Non essendo conosciuto alcun antidoto, si deve monitorare attentamente la conta ematica ed attuare misure di supporto generali insieme a opportune trasfusioni ematiche se ritenute necessarie.

Nel caso di sovradosaggio con 6-mercaptopurina, misure attive (quali l'uso di carbone attivato) possono non essere efficaci, a meno che le procedure non siano iniziate entro 60 minuti dalla ingestione.

Si devono attuare ulteriori misure come indicato clinicamente o come raccomandato dai centri nazionali antiveneni, se disponibili.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, antimetaboliti - analoghi della purina  
Codice ATC: L01BB02

### Meccanismo di azione

6-mercaptopurina è l'analogo sulfidrilico delle basi puriniche adenina e ipoxantina ed agisce come un antimetabolita citotossico.

6-mercaptopurina è un pro-farmaco inattivo che agisce come antagonista della purina, ma per dar luogo a citotossicità richiede l'uptake cellulare e l'anabolismo intracellulare ai nucleotidi della tioguanina. I metaboliti di 6-mercaptopurina inibiscono *de novo* la sintesi della purina e le interconversioni dei nucleotidi della purina. I nucleotidi della tioguanina sono anche incorporati negli acidi nucleici e questo contribuisce agli effetti citotossici del principio attivo.

Generalmente esiste una resistenza crociata tra 6-mercaptopurina e 6-tioguanina.

### Effetti farmacodinamici

L'effetto citotossico di 6-mercaptopurina può essere correlato ai livelli nelle emazie dei nucleotidi della tioguanina derivati da 6-mercaptopurina, ma non alla concentrazione plasmatica di 6-mercaptopurina.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La biodisponibilità di 6-mercaptopurina orale mostra una considerevole variabilità inter-individuale che probabilmente deriva dal suo metabolismo di primo passaggio. Quando è stata somministrata per via orale una dose di 75 mg/m<sup>2</sup> a 7 pazienti pediatriche, la biodisponibilità è stata in media il 16% della dose somministrata, con un range dal 5 al 37%.

A seguito di somministrazione orale di 75 mg/m<sup>2</sup> di 6-mercaptopurina a 14 bambini con leucemia linfoblastica acuta, la media della C<sub>max</sub> è stata di 0,89 µM, con un range di 0,29-1,82 µM e la T<sub>max</sub> è stata di 2,2 ore con un range di 0,5-4 ore.

La mediana della biodisponibilità relativa di 6-mercaptopurina è stata circa del 26% inferiore a seguito della somministrazione di cibo e latte in confronto a quella a seguito di un digiuno della durata di una notte. 6-mercaptopurina non è stabile nel latte a causa della presenza di xantina ossidasi (30% di degradazione entro 30 minuti) (*vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione*).

### Distribuzione

Le concentrazioni di 6-mercaptopurina nel liquido cefalorachidiano (CSF) sono basse o trascurabili dopo somministrazione endovenosa o orale



(rapporto liquido cefalorachidiano:plasma da 0,05 a 0,27). Le concentrazioni nel liquido cefalorachidiano sono più elevate dopo somministrazione intratecale.

### Biotrasformazione

6-mercaptopurina è estensivamente metabolizzata, da molte vie con molti passaggi, a metaboliti attivi e inattivi. A causa del metabolismo complesso, l'inibizione di un enzima non spiega tutti i casi di mancanza di efficacia e/o di mielosoppressione pronunciata. Gli enzimi predominanti responsabili del metabolismo di 6-mercaptopurina o dei suoi metaboliti di recupero sono: l'enzima polimorfo tiopurina S-metiltransferasi (TPMT), xantina ossidasi, inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH) e ipoxantina guanina fosforibosiltransferasi (HPRT). Ulteriori enzimi coinvolti nella formazione di metaboliti attivi e inattivi sono: guanosina monofosfato sintetasi (GMPS, che forma TGNs) e inosina trifosfato pirofosfatasi (ITPasi). Vi sono anche multipli metaboliti inattivi formati attraverso altre vie.

Vi è evidenza che il polimorfismo dei geni che codificano i differenti sistemi enzimatici coinvolti nel metabolismo di 6-mercaptopurina può predire le reazioni avverse alla terapia con 6-mercaptopurina.

Per esempio individui con deficit di TPMT sviluppano concentrazioni citotossiche molto elevate del nucleotide tioguanina (*vedere paragrafo 4.4*).

### Eliminazione

In uno studio con 22 pazienti adulti la clearance media di 6-mercaptopurina e l'emivita dopo infusione e.v. sono state rispettivamente di 864 ml/min/m<sup>2</sup> e 0,9 ore. La clearance renale media riportata in 16 di questi pazienti è stata di 191 ml/min/m<sup>2</sup>. Solo il 20% circa della dose è stato escreto nelle urine come farmaco immodificato dopo somministrazione e.v. In uno studio su 7 pazienti pediatrici la clearance media di 6-mercaptopurina e l'emivita dopo infusione endovenosa era rispettivamente di 719 (+/- 610) ml/min/m<sup>2</sup> e 0,9 (+/- 0,3) ore.

### **Popolazioni speciali di pazienti**

- *Anziani*

Non sono stati condotti studi specifici negli anziani (*vedere paragrafo 4.2*).

- *Compromissione renale*

La farmacocinetica di 6-mercaptopurina non è stata studiata formalmente nell'insufficienza renale. Studi con un pro-farmaco di 6-mercaptopurina non hanno mostrato alcuna differenza nella farmacocinetica di 6-mercaptopurina nei pazienti uremici in confronto ai pazienti sottoposti a trapianto renale. Poco è noto riguardo ai metaboliti attivi di 6-mercaptopurina nella compromissione renale (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

6-mercaptopurina e/o i suoi metaboliti sono eliminati dall'emodialisi, con circa il 45% dei metaboliti radioattivi eliminati durante una dialisi di 8 ore.

- *Compromissione epatica*

Uno studio con un pro-farmaco di 6-mercaptopurina è stato condotto in tre gruppi di pazienti trapiantati renali: pazienti senza malattia epatica, pazienti con insufficienza epatica (ma non cirrosi) e pazienti con insufficienza epatica e cirrosi. Lo studio ha dimostrato che l'esposizione a 6-mercaptopurina è stata 1,6 volte più alta nei pazienti con insufficienza epatica (ma non cirrosi) e 6 volte più alta nei pazienti con insufficienza epatica e cirrosi, in confronto ai pazienti senza malattia epatica (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Genotossicità

Come altri antimetaboliti, 6-mercaptopurina è mutagena e causa aberrazioni cromosomiche in vitro e in vivo nel topo e nel ratto.

#### Cancerogenicità

In considerazione del suo potenziale genotossico, 6-mercaptopurina è potenzialmente cancerogena.

#### Teratogenicità

6-mercaptopurina, a dosi non tossiche per la madre, causa embrioletalità e gravi effetti teratogeni nel topo, ratto, criceto e coniglio. In tutte le specie il grado di embriotossicità e il tipo di malformazioni dipendono dalla dose e dal periodo di gestazione al momento della somministrazione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato, amido di mais, amido di mais modificato, acido stearico, magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°.

Conservare nel contenitore originale per proteggerlo dalla luce.

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro ambrato contenente 25 compresse con una chiusura in polietilene ad alta densità/propilene a prova di bambino con rivestimenti termosaldanti a induzione (IHS).

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

##### Manipolazione sicura

Si raccomanda che la manipolazione di Purinethol Compresse segua le comuni raccomandazioni locali e/o le normative per la manipolazione e l'eliminazione di farmaci citotossici.

In caso di manipolazione di Purinethol, è necessario lavarsi le mani prima e dopo la somministrazione delle dosi. Per ridurre il rischio di esposizione, i genitori e chi si prende cura del paziente devono indossare guanti monouso durante la manipolazione di Puri-Nethol.

Si deve evitare il contatto di Purinethol con la pelle e le membrane mucose. Se Puri-Nethol entra in contatto con la pelle o la mucosa, queste devono essere lavate immediatamente e accuratamente con acqua e sapone.

Le donne in gravidanza, che stanno pianificando una gravidanza o sono in allattamento non devono manipolare Purinethol (vedere paragrafo 4.6).

Ai genitori/chi si occupa dei pazienti e ai pazienti stessi si deve consigliare di tenere Purinethol fuori dalla portata e dalla vista dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

##### Eliminazione

Purinethol è citotossico. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aspen Pharma Trading Limited

3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda

### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Purinethol 50 mg compresse, flacone da 25 compresse, A.I.C.:  
010344012

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 27 Agosto 1955

Data dell'ultimo rinnovo: Maggio 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco