

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PURI-NETHOL 50 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 50 mg merkaptopuriinmonohüdraati.
INN. *Mercaptopurinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 59 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Kahvatukollast värvi, kaksikkumerad, ümmargused, ühel küljel asuva poolitusjoonega tabletid, millele on pressitud kiri PT poolitusjoone kohal ja 50 poolitusjoone all.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Merkaptopuriinmonohüdraat on täiskasvanutel, noorukitel ja lastel näidustatud ägeda leukeemia raviks:

- Äge lümfoblastne leukeemia (ALL);
- Äge promüelotsüütne leukeemia (APL)/ äge müelogenous leukeemia (AML).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi merkaptopuriinmonohüdraadiga tuleb teostada arsti või muu tervishoiutöötaja järelevalve all, kellel on ALL ja AML-ga (AML M3) patsientide ravimise kogemused.

Annustamine

Annus sõltub tähelepanelikult jälgitavast hematotoksilisusest. Annust tuleb igal patsiendil hoolikalt kohandada kasutatavale raviprotokollile.

Sõltuvalt ravifaasist peavad alg- ja sihtannused olema väiksemad patsientidel, kellel on tiopuriini metüültransferaasi (TPMT) ensümaatiline aktiivsus vähenenud või puudub (vt lõik 4.4).

Tavaline annus täiskasvanutele ja lastele on 2,5 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas või 50...75 mg/m² kehapindala kohta ööpäevas, kuid annuse suurus ja manustamise kestus sõltub merkaptopuriinmonohüdraadiga samaaegselt manustatud teiste tsütotoksiliste ravimite annusest.

Igale patsiendile tuleb annus hoolikalt ja individuaalselt kohandada.

Merkaptopuriinmonohüdraati on ägeda leukeemia ravimiseks kasutatud erinevates kombineeritud raviskeemides ning lisateabe saamiseks tuleb tutvuda kirjanduse ja kehtivate ravijuhenditega.

Ägeda lümfoblastilise leukeemiaga lastel teostatud uuringutes ilmnes, et merkaptopuriinmonohüdraadi manustamine õhtuti langetas haiguse taastekke riski võrreldes hommikuse manustamisega.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel on soovitatav monitoorida maksa- ja neerufunktsiooni näitajaid ning kahjustuse korral tuleb kaaluda merkaptopuriinmonohüdraadi annuse vähendamist.

Neerukahjustus

Et merkaptopuriinmonohüdraadi farmakokineetikat ei ole neerukahjustuse korral ametlikult uuritud, ei saa vastavaid annustamissoovitusi anda. Et neerutalitluse kahjustumine võib põhjustada merkaptopuriinmonohüdraadi ja selle metaboliitide elimineerimise aeglustumist ning seeläbi kumulatiivse toime tugevnemist, tuleb kaaluda kahjustatud neerutalitlusega patsientidele antavate algannuste vähendamist. Patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida annusega seotud kõrvaltoimete osas.

Maksakahjustus

Et merkaptopuriinmonohüdraadi farmakokineetikat ei ole maksakahjustuse korral ametlikult uuritud, ei saa vastavaid annustamissoovitusi anda. Et võimalik on merkaptopuriinmonohüdraadi eliminatsiooni vähenemine, tuleb kaaluda kahjustatud maksatalitlusega patsientidele antavate algannuste vähendamist. Patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida annusega seotud kõrvaltoimete osas (vt lõik 4.4).

Üleminek tabletilt suukaudsele suspensioonile ja vastupidi

Merkaptopuriinmonohüdraadi on saada ka tableti kujul. Merkaptopuriinmonohüdraadi suukaudne suspensioon ja tablett ei ole maksimaalse plasmakontsentratsiooni osas bioekvivalentsed ning seetõttu on ühelt ravimvormilt teisele üle minnes soovitatav patsiendi süvendatud hematoloogiline jälgimine (vt lõik 5.2).

Kombinatsioonid ksantiini oksüdaasi inhibiitoritega

Ksantiinoksüdaasi inhibiitorite (allopurinool, oksipurinool või tiopurinool) ja merkaptopuriinmonohüdraadi samaaegsel manustamisel tuleb manustada vaid 25% tavapärasest merkaptopuriini annusest, kuna need ravimid vähendavad merkaptopuriinmonohüdraadi katabolismi. Samaaegset manustamist koos teiste ksantiinoksüdaasi inhibiitoritega nagu febüksostaat, tuleb vältida (vt lõik 4.5).

TPMT-puudusega patsiendid

Merkaptopuriinmonohüdraadi metaboliseeritakse polümorfse tiopuriini metüültransferaasi ensüümi abil. Pärilikult väikese või puuduva tiopuriin-S-metüültransferaasi (TPMT) aktiivsuse puudulikkus on merkaptopuriinmonohüdraadi tavaannuste kasutamisel suurem risk merkaptopuriinmonohüdraadi tõsise toksilisuse tekkeks ning neil on üldjuhul vajalik annust olulisel määral vähendada. Puuduva või vähenenud tiopuriini metüültransferaasi aktiivsusega patsientide tuvastamiseks võib kasutada tiopuriini metüültransferaasi genotüübi või fenotüübi määramist. PURI-NETHOL'i saavatel patsientidel ei saa hematoloogilist jälgimist asendada tiopuriini metüültransferaasi testimisega. Homosügootse defitsiidiga patsientide jaoks ei ole tehtud kindlaks optimaalset algannust (vt lõik 4.4).

NUDT15 mutatsiooniga patsiendid

Patsientidel, kellel on pärilik muteerunud geen NUDT15, on suurem oht raskekujulise merkaptopuriinmonohüdraadi toksilisuse tekkeks (vt lõik 4.4). Nende patsientide puhul tuleb tavaliselt annust vähendada, eriti kui tegemist on NUDT15 mutatsiooni homosügootidega (vt lõik 4.4). Enne merkaptopuriinmonohüdraadiga ravi alustamist võib kaaluda NUDT15 mutatsioonide genotüüpilist testimist. Igal juhul tuleb hoolikalt jälgida vererakkude arvu.

Manustamisviis

Ravimit PURI-NETHOL'i võib võtta koos toiduga või tühja kõhu peale, kuid patsiendil tuleb manustamisviis ühtlustada. Annust ei tohi võtta koos piima või piimasaadustega (vt lõik 4.5). Ravimit PURI-NETHOL'i tuleb võtta vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast piima või piimasaaduste tarvitamist.

Merkaptopuriinmonohüdraadil ilmneb kellaajast sõltuv farmakokineetika ja efektiivsuse muutlikkus. Võrreldes hommikul manustamisega võib õhtul manustamine vähendada retsidiivide riski. Seetõttu tuleb PURI-NETHOL'i ööpäevane annus võtta õhtul.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Kasutamine samal ajal kollapalaviku vaktsiiniga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Merkaptopuriinmonohüdraat on aktiivse tsütotoksilise toimega ravim, mida tuleb kasutada väljaõppe saanud arstide järelevalve all.

Kontrollimine

Kuna merkaptopuriinmonohüdraat on tugevalt müelosupressiivne ravimpreparaat, tuleb remissiooni induktsiooni ajal teha iga päev täisvereanalüüse. Patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.

Tsütotoksilisus ja hematoloogiline jälgimine

Merkaptopuriinmonohüdraadiga ravimine põhjustab luuüdi supressiooni, mis toob kaasa leukopeenia ja trombotsütopeenia ning harvemal juhul aneemia. Ravi ajal tuleb hoolikalt jälgida hematoloogilisi näitajaid. Leukotsüütide ja trombotsüütide arvu vähenemine jätkub pärast ravi lõpetamist, seega peab ravi lõpetama kohe, kui ilmnevad esimesed märgid vererakkude arvu ebanormaalselt suurest vähenemisest. Kui merkaptopuriinmonohüdraadi andmine katkestatakse piisavalt vara, on luuüdi supressioon pöörduv.

Mõned tiopuriini metüültransferaasi ensüümi aktiivsuse päriliku puudulikkusega inimesed on väga tundlikud merkaptopuriinmonohüdraadi müelosupressiivse toime suhtes ja neil on soodumus luuüdi kiireks supressiooniks pärast ravi alustamist 6-merkaptopuriinmonohüdraadiga. Manustamisel koos tiopuriini metüültransferaasi inhibeerivate toimeainetega, näiteks olsalasiini, mesalasiini või sulfasalasiiniga, võib probleem süveneda. Mõned laborid pakuvad võimalust tiopuriini metüültransferaasi puudulikkuse testimiseks, kuid ei ole näidatud, et nende testidega saaks tuvastada kõik patsiendid, kellel on oht raske toksilisuse tekkeks. Seetõttu on vaja tähelepanelikult jälgida vererakkude arvu. Homosügootse tiopuriini metüültransferaasi puudulikkusega patsientidel on üldjuhul vaja annust oluliselt vähendada, et vältida eluohtliku luuüdi supressiooni kujunemist.

Inimestel, kes on saanud merkaptopuriinmonohüdraati kombinatsioonis teiste tsütotoksiliste ainetega, on kirjeldatud võimalikku seost vähenenud tiopuriini metüültransferaasi aktiivsuse ja sekundaarsete leukeemiate ning müelodüsplaasia vahel (vt lõik 4.8).

Sagedasem patsientide hematoloogiline kontroll on soovitatav, kui minnakse üle mõnele teisele merkaptopuriinmonohüdraadi ravimvormile.

Immunosupressioon

Elusvaktsiiniga vaktsineerimine võib immuunpuudulikkusega isikutel põhjustada infektsiooni teket. Seetõttu ei ole elusvaktsiinidega immuniseerimine soovitatav. Kõikidel juhtudel, ei tohi remissioonis olevad patsiendid saada elusvaktsiini kuni patsiendil ei ole võimalik saavutada ravivastust vaktsiinile. Intervall kemoterapia lõpetamise ja patsiendi vaktsiini ravivastuse taastumise vahel sõltub immunosupresseerivate ravimite intensiivsusest ja tüübist, kaasuvast haigusest ja muudest faktoritest.

Ribaviriini ja merkaptopuriinmonohüdraadi samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Ribaviriin võib vähendada merkaptopuriinmonohüdraadi efektiivsust ja suurendada toksilisust (vt lõik 4.5).

Ägeda müelogeense leukeemia ravi alustamisel remissioonis, võib patsiendil sageli tekkida luuüdi aplaasia ning on oluline, et vastavad toetavad vahendid selle raviks oleksid saadaval.

Kui seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis ravimitega, mille esmane ja teisene toksilisus väljendub müelosupressioonina, on vajalik merkaptopuriinmonohüdraadi annuse vähendamine (vt lõik 4.5 - Müelosupressiivsed ravimid).

Hepatotoksilisus

Merkaptopuriinmonohüdraat on hepatotoksiline ja kogu ravi jooksul tuleb 1 kord nädalas teha maksafunktsiooni testid. Gammaglutamüültransferaasi (GGT) taseme tõttu plasmas võib olla vajalik ravi katkestamine hepatotoksilisuse tõttu. Eelneva maksahaiguse esinemisel või teiste potentsiaalselt hepatotoksilise ravi samaaegsel manustamisel võib osutuda vajalikuks maksafunktsioonide sagedasem jälgimine. Patsiente tuleks juhendada, et nad ikteruse tekkimisel katkestaksid ravi merkaptopuriinmonohüdraadiga (vt lõik 4.8).

Neerutoksilisus

Remissioonide indutseerimise ajal, kui ilmneb rakkude kiire lüüsumine, peab jälgima kusihappe sisaldust veres ja uriinis, sest kujuneda võivad hüperurikeemia ja/või hüperurikosuuria ning on oht kusihappe nefropaatiaks. Hüdratsioon ja uriini alkaliseerimine võivad vähendada neerutüsistuste ohtu.

Neeru- ja/või maksakahjustusega

Merkaptopuriinmonohüdraadi manustamisel neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja lõik 5.2).

Nendel patsientidel tuleb kaaluda annuse vähendamist ja hematoloogilist ravivastust tuleb hoolikalt jälgida.

Pankreatiit registreerimata näidustusel kasutamise korral põletikulise soolehaigusega patsientidel
Põletikulise soolehaiguse tõttu registreerimata näidustusel ravitud patsientidel on pankreatiiti kirjeldatud sagedusega $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ (sage).

Mutageensus ja kartsinogeensus

Immunosupressiivset ravi (sh merkaptopuriinmonohüdraat) saavatel patsientidel on lümfoproliferatiivsete haiguste ja teiste pahaloomuliste kasvujate, eelkõige nahavähi (melanoom ja mittemelanoom), sarkoomide (Kaposi ja mitte-Kaposi sarkoom) ja emakakaela *in situ* vähi tekke suurem risk. Suurem risk näib olevat seotud immunosupressiivse ravi tugevuse ja kestusega. On andmeid, et immunosupressiivse ravi katkestamine põhjustab lümfoproliferatiivse haiguse osalist taandumist.

Mitmed immunosupressanti (sh tiopuriinid) sisaldavat raviskeemi tuleb seetõttu rakendada ettevaatusega, sest see võib põhjustada mõnel juhul surmaga lõppevaid lümfoproliferatiivseid haigusi. Mitme samaaegselt manustatava immunosupressandi kombinatsioon suurendab Epstein-Barr viirusega (EBV) seotud lümfoproliferatiivsete haiguste tekkimise riski.

Leukeemilistel patsientidel täheldati kromosomaalsete kõrvalekallete suurenemist perifeersetes lümfotsüütides neerurakulise kartsinoomiga patsiendil, kes sai teadmata annuses merkaptopuriinmonohüdraadi ja kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kes said ravi annuses 0,4...1,0 mg/kg kohta ööpäevas.

Arvestades toimet raku desoksüribonukleiinhappele (DNA), võib merkaptopuriinmonohüdraat olla kartsinogeenne ja sellisele teoreetilisele ohule tuleb pöörata ravimisel tähelepanu.

Ägeda mittelumfaatilise leukeemia ilmnemist on dokumenteeritud kahel juhul patsientidel, kes said merkaptopuriinmonohüdraadi kombinatsioonis teiste mitteneoplastiliste haiguste ravimitega.

Üksikjuhuna on teatatud patsiendist, kellel raviti *pyoderma gangrenosum*´it merkaptopuriinmonohüdraadiga ning hiljem tekkis äge mitte-lümfaatiline leukeemia; ei ole teada, kas see oli osa haiguse anamneesist või mängis olulist rolli merkaptopuriinmonohüdraat.

Hodgkin´si tõbe põdeval patsiendil, keda raviti merkaptopuriinmonohüdraadiga ja mitmete teiste tsütotoksiliste ravimitega, arenes äge müelogeenne leukeemia.

Ühel naispatsiendil, kes sai 12,5 aastat merkaptopuriinmonohüdraati *myasthenia gravis*´e raviks, arenes krooniline müeloidne leukeemia.

Põletikulise soolehaigusega* patsientidel, keda on ravitud asatiopriini (merkaptopuriinmonohüdraadi eelravim) või merkaptopuriinmonohüdraadiga, kombinatsioonis anti-TNF (*tumor necrosis factor*) alfaga või selleta, tekkis hepatosplenaalne T-rakuline lümfoom. See haruldast tüüpi T-rakuline lümfoom on agressiivse kuluga ja tavaliselt fataalne (vt ka lõik 4.8).

*põletikuline soolehaigus (*inflammatory bowel disease*, IBD) on litsentseerimata näidustus

Makrofaagide aktiveerumise sündroom.

Makrofaagide aktiveerumise sündroom (MAS) on tuntud eluohtlik haigus, mis võib tekkida autoimmuunhaiguse, eelkõige põletikulise soolehaigusega (IBD) (registreerimata näidustus) patsientidel, ja merkaptopuriinmonohüdraadi kasutamine võib vastuvõtlikkust selle haiguse tekkeks suurendada. Kui makrofaagide aktiveerumise sündroom tekib või on selle kahtlus, tuleb seda hinnata ja ravida võimalikult vara ning ravi merkaptopuriinmonohüdraadiga tuleb katkestada. Arstid peavad olema eriti tähelepanelikud selliste nakkuste nagu Epstein-Barri viiruse ja tsütomegaloviiruse suhtes, sest teadaolevalt käivitavad need makrofaagide aktiveerumise sündroomi.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Puriini analoogide, asatiopriini ja merkaptopuriinmonohüdraadi manustamine võib häirida niatsiini rada, mis võib põhjustada nikotiinhappe puudulikkust (pellagra). Asatiopriini ja merkaptopuriinmonohüdraadi kasutamisel on teatatud vähestest sellistest juhtudest, eriti IBD-ga (Crohni tõbi, haavandiline koliit) patsientide puhul. Pellagra diagnoosi tuleks kaaluda patsiendi puhul, kellel esineb lokaalne pigmendilööve (dermatiit), gastroenteriit (kõhulahtisus) või neuroloogilised häired, sealhulgas kognitiivne langus (dementsus). Tuleb alustada asjakohase raviga koos niatsiini/nikotiinamiidi lisamisega ning kaaluda asatiopriini annuse vähendamist või lõpetamist.

Infektsioonid

Patsientidel, keda on ravitud üksnes merkaptopuriinmonohüdraadi või merkaptopuriinmonohüdraadi ja muude immunosupressantidega, sh kortikosteroididega, on täheldatud suuremat vastuvõtlikkust viirus-, seen- ja bakteriaalsete infektsioonide, sh raskekujulise või ebatüüpilise infektsiooni ja viiruse reaktiveerumise suhtes. Neil patsientidel võivad infektsioonid ja tüsistused olla raskekujulisemad kui patsientidel, keda pole merkaptopuriinmonohüdraadiga ravitud.

Enne ravi alustamist tuleb arvesse võtta varasemat kokkupuudet tuulerõugeviirusega või sellesse nakatumist. Vajaduse korral võib järgida kohalikke juhiseid, sh osutada profülaktilist ravi. Enne ravi alustamist tuleb kaaluda B-hepatiidi seroloogilist testimist. Kui seroloogiline testimine annab positiivse tulemuse, võib järgida kohalikke juhiseid, sh osutada profülaktilist ravi. Ägeda lümfoidse leukeemiaga patsientidel, keda raviti merkaptopuriinmonohüdraadiga, on teatatud neutropeenilise sepsise esinemisest.

Kui patsient on nakatunud ravi ajal, tuleb kasutusele võtta asjakohased meetmed, mis võivad hõlmata antimikroobset ja toetavat ravi.

NUDT15 mutatsiooniga patsiendid

Patsientidel, kellel on pärilik muteerunud geen NUDT15, on tiopuriini tavapäraste annuste korral suurem oht raskekujulise merkaptopuriinmonohüdraadi toksilisuse, nt varajase leukopeenia ja alopeetsia tekkeks. Nende patsientide puhul tuleb tavaliselt annust vähendada, eriti kui tegemist on NUDT15 mutatsiooni homosügootidega (vt lõik 4.2). NUDT15 c.415C>T esinemissagedus erinevates

etnilistes gruppides on järgmine: ida-aasialastel 10%, latiinodel 4%, eurooplastel 0,2% ja aafriklastel 0%. Igal juhul tuleb hoolikalt jälgida vererakkude arvu.

Lapsed

Ägeda lümfoidse leukeemiaga lastel, kes said merkaptopuriinmonohüdraadi, on teatatud sümptomaatilise hüproglükeemia juhtudest (vt lõik 4.8). Enamik teatatud juhtudest esines alla kuueaastastel või väikese kehamassiindeksiga lastel.

Koostoimed ksantiinoksüdaasi inhibiitoritega

Patsiendid, kes saavad samaaegselt ravi ksantiinoksüdaasi inhibiitoritega nagu allopurinool, oksipurinool või tiopurinool ja merkaptopuriinmonohüdraadi tohivad saada vaid 25% tavapärasest merkaptopuriinmonohüdraadi annusest, kuna allopurinool vähendab merkaptopuriinmonohüdraadi katabolismi. (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Antikoagulandid

Kui suukaudseid antikoagulantere manustatakse koos merkaptopuriinmonohüdraadiga, on soovitatav INRi (rahvusvaheline standardsuhe) süvendatud jälgimine (vt lõik 4.5).

TPMT defitsiit

Mõned inimesed, kellel esineb ensüüm tiopuriinmetüültransferaasi (TPMT) pärilik defitsiit, võivad olla ebatavaliselt tundlikud merkaptopuriinmonohüdraadi lüüsi pärssiva toime suhtes ja esineb kalduvus lüüsi supressiooni kiireks tekkeks pärast ravi alustamist merkaptopuriinmonohüdraadiga. Olukorda võib halvendada veelgi TPMT-d pärssivate ravimite (nagu olsalasiin, mesalasiin või sulfasalasiin) samaaegne manustamine. Samuti on teatatud võimalikust seosest TPMT vähenenud aktiivsuse ning sekundaarsete leukeemiate ja müelodüsplaasia vahel patsientidel, kes saavad merkaptopuriinmonohüdraadi kombinatsioonis koos teiste tsütotoksiliste ravimitega (vt lõik 4.8). Ligikaudu 0,3%-l (1:300) patsientidest esineb vähenenud või täielikult puuduv ensüümi aktiivsus. Ligikaudu 10%-l patsientidest on madal või keskmine TPMT aktiivsus ja 90%-l on normaalne TPMT aktiivsus. Ligikaudu 2%-l on väga kõrge TPMT aktiivsus. Mõned laborid pakuvad teste TPMT defitsiidi määramiseks, kuid nende abil ei ole õnnestunud kindlaks teha kõiki patsiente, kellel on oht raskekujulise mürgistuse tekkeks. Seetõttu on siiski vajalik vererakkude arvu pidev jälgimine.

Ristresistentsus

Harilikult tekib merkaptopuriinmonohüdraadi ja tioguaaniini vahel ristresistentsus.

Ülitundlikkus

Patsientidel, kellel kahtlustatakse varasemat ülitundlikkusreaktsiooni seoses merkaptopuriinmonohüdraadiga, ei soovitata kasutada selle eelravimit asatiopriini, välja arvatud juhul, kui allergoloogiliste testide alusel on leidnud kinnitust ülitundlikkus merkaptopuriinmonohüdraadi suhtes, kuid testid on negatiivsed asatiopriini suhtes. Kuna asatiopriin on merkaptopuriinmonohüdraadi eelravim, siis tuleb patsiente, kellel on eelnevalt esinenud ülitundlikkus asatiopriini suhtes, testida enne ravi alustamist merkaptopuriinmonohüdraadi.

Lesch-Nyhan sündroom

Piiratud tõendid viitavad, et ei merkaptopuriinmonohüdraat ega selle eelravim asatiopriin ole efektiivsed patsientidel, kellel on harvaesinev pärilik seisund hüpoksaantiin- guaniin- fosforibosüültransferaasi puudulikkus (Lesch-Nyhan sündroom). Nendel patsientidel ei soovitata kasutada merkaptopuriinmonohüdraati ja asatiopriini.

UV-kiirgus

Merkaptopuriinmonohüdraati saavad patsiendid on tundlikumad UV-kiirguse suhtes. Päikese ja UV-kiirguse käes viibimist tuleb piirata ning patsientidel soovitatakse kanda kaitsvaid riideid või kõrge päikesekaitsefaktoriga kreemi.

Abiained

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Merkaptopuriinmonohüdraadi tablettide ohutu käsitlemine

Vt lõik 6.6.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Merkaptopuriinmonohüdraadi manustamine koos toiduga võib vähesel määral vähendada süsteemset imendumist. Merkaptopuriinmonohüdraati võib võtta koos toiduga või tühja kõhuga, kuid alati peavad patsiendid seda tegema ühtemoodi, et vältida varieeruvust imendumises. Ravimit ei tohi manustada koos piima või piimatoodetega, kuna need sisaldavad ksantiinoksüdaasi, ensüümi, mis metaboliseerib merkaptopuriinmonohüdraati ja võib seetõttu põhjustada merkaptopuriinmonohüdraadi kontsentratsiooni vähenemist plasmas.

Merkaptopuriinmonohüdraadi toime teistele ravimitele

Samaaegne manustamine kollapalaviku vaktsiiniga on vastunäidustatud, sest immuunpuudulikkusega patsientidel on oht surmaga lõppeva haiguse tekkeks (vt lõik 4.3).

Immunokompromiteeritud patsientidel ei ole soovitatav vaktsineerimine teiste elusvaktsiinidega (vt lõik 4.4).

Antikoagulandid

On kirjeldatud varfariini hüübimisvastase toime pärssumist, kui seda anti koos merkaptopuriinmonohüdraadiga. Samaaegsel manustamisel koos suukaudsete antikoagulantidega on soovitatav jälgida INRi (rahvusvaheline standardiseeritud suhe) väärtust.

Antiepileptikumid

Tsütotoksilised ained võivad vähendada fenütoiini imendumist soolestikust. Soovitatav on hoolikalt jälgida seerumi fenütoiinisaldust. Võimalikud on ka teiste epilepsiavastaste ravimite sisalduse muutused. Ravi ajal merkaptopuriinmonohüdraadiga tuleb hoolikalt jälgida antiepileptikumide sisaldust seerumis ja vajaduse korral annust kohandada.

Teiste ravimite toime merkaptopuriinmonohüdraadile

Allopurinool/oksipurinool/tiopurinool ja teised ksantiinoksüdaasi inhibiitorid

Allopurinool, oksipurinool ja tiopurinool inhibeerivad ksantiinoksüdaasi aktiivsust, mille tagajärjel väheneb bioloogiliselt aktiivse 6-tioinosiinhappe konversioon bioloogiliselt inaktiivseks 6-tiokusihappeks.

Kui allopurinooli ja PURI-NETHOL'i manustatakse samal ajal, on oluline manustada ainult veerand PURI-NETHOL'i tavaannusest, sest allopurinool vähendab merkaptopuriinmonohüdraadi metabolismi kiirust ksantiini oksüdaasi vahendusel. Ka teised ksantiini oksüdaasi inhibiitorid, näiteks febüksostaat, võivad vähendada merkaptopuriinmonohüdraadi metabolismi ja samaaegne manustamine ei ole soovitatav, sest ei ole piisavalt andmeid otsustamiseks, kui palju annust täpselt vähendada.

Aminosalitsülaadid

In vitro ja *in vivo* uuringud näitavad, et aminosalitsülaadi derivaadid (näiteks olsalasiin, mesalasiin, sulfasalasiin) pärsvivad TPMT ensüümi. Seega manustamisel koos aminosalitsülaatide derivaatidega, tuleb kaaluda merkaptopuriinmonohüdraadi väiksema annuse kasutamist (vt lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel).

Metotreksaat

Metotreksaat (20 mg/m² suukaudselt) suurendas merkaptopuriinmonohüdraadi AUC'd ligikaudu 31% ning metotreksaat (2 või 5 g/m² intravenoosselt) suurendas merkaptopuriinmonohüdraadi AUC'd vastavalt 69% ja 93%. Seega, kui merkaptopuriinmonohüdraati manustatakse koos suures annuses metotreksaadiga, tuleb annust kohandada, ja valgete vereliblede arvu tuleb väga hoolikalt jälgida.

Infliksimab

On täheldatud koostoimeid merkaptopuriinmonohüdraadi eelravimi asatiopriini ja infliksimabi vahel. Ravi alguses, pärast infliksimabi infusiooni suurenes asatiopriini saavatel patsientidel ajutiselt 6-TGN (6-tioguaaniinnukleotiid, asatiopriini aktiivne metaboliit) tase ja vähenes keskmine leukotsüütide arv; esialgsed tasemed taastusid 3 kuu jooksul. Seetõttu on PURI-NETHOL'i samaaegsel manustamisel koos infliksimabiga vaja hoolikalt jälgida hematoloogilisi parameetreid.

Ribaviriin

Ribaviriin inhibeerib ensüüm inosüünmonofosfaadi dehüdrogenaasi (IMPDH), mis viib aktiivsete tioguaaniinnukleotiidide tekke vähenemiseni. Merkaptopuriinmonohüdraadi eelravimi ja ribaviriini kooskasutamisel on teatatud tõsise müelosupressiooni tekkest, mistõttu merkaptopuriini ja ribaviriini samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Müelosupressiivsed ravimid

Kui merkaptopuriinmonohüdraadi kombineeritakse teiste müelosupressiivsete ainetega on vajalik ettevaatus; vajalik võib olla annuse vähendamine vastavalt hematoloogilisele jälgimisele (vt lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Tõendid merkaptopuriinmonohüdraadi teratogeensuse kohta inimesel on ebaselged. Seksuaalselt aktiivsed mehed ja naised peavad ravi ajal ning vähemalt kolme kuu jooksul pärast viimase annuse saamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Loomkatsed näitavad embrüotoksilisi ja embrüoletaalseid toimeid (vt lõik 5.3).

Rasedus

PURI-NETHOL'i ei tohi kasude ja riskide hoolika hindamiseta anda patsientidele, kes on rasedad või kelle rasestumise tõenäosus on suur.

Merkaptopuriinmonohüdraad ja tema metaboliidid kanduvad emalt lootele ulatuslikult transplatsentaarselt ja transamniotiliselt.

Merkaptopuriinmonohüdraad ja tema metaboliidid kanduvad emalt lootele ulatuslikult transplatsentaarselt ja transamniotiliselt.

On kirjeldatud enneaegseid sünde ja väikest sünnikaalu pärast ema ekspositsiooni merkaptopuriinmonohüdraadile. Pärast isa või ema ekspositsiooni ravimile on teatatud ka kaasasündinud väärarenditest ja iseeneslikest abortidest. Pärast ema ravimist merkaptopuriinmonohüdraadi ja teiste keemiaravi preparaatide kombinatsiooniga on kirjeldatud kaasasündinud hulgiväärrendeid.

Värskemast epidemioloogilisest uuringust selgub, et raseduse ajal merkaptopuriinmonohüdraadile eksponeeritud naistel ei ole suurem risk sünnitada enneaegu, ajalisi väikese sünnikaalu või kaasasündinud väärarenditega lapsi.

Raseduse ajal merkaptopuriinmonohüdraadile eksponeeritud naiste vastsündinud lapsi on soovitatav jälgida hematoloogiliste ja immuunsüsteemi häirete osas.

Imetamine

Merkaptopuriinmonohüdraati on leitud asatiopriinravi saavate naiste ternespiimast ja rinnapiimast ning seetõttu ei tohi PURI-NETHOL'i saavad naised last imetada.

Fertiilsus

Merkaptopuriinmonohüdraadiga ravimise mõju inimese fertiilsusele ei tunta, kuid on teateid õnnestunud isaks-/emakssaamisest pärast ravi saamist lapsepõlves või teismeliseas.

On kirjeldatud mööduvat rasket oligospermiat, mis järgnes ekspositsioonile merkaptopuriinmonohüdraadile kombinatsioonis kortikosteroididega.

Ravimi kasutamine ema poolt

Merkaptopuriinmonohüdraadi kasutamisel raseduse ajal ainsa kemoterapeutilise vahendina, eriti, kui ravimi manustamine jäi viljastumiseelsesse perioodi või toimus pärast raseduse esimest trimestrit, sündisid normaalsed järglased. Pärast ravimi kasutamist ema poolt on täheldatud aborte ja enneaegsust. Mitmetest väärearengutest on teatatud, merkaptopuriinmonohüdraadi kasutamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega.

Ravimi kasutamine isa poolt

Merkaptopuriinmonohüdraadi kasutamisel isa poolt on olnud teateid kaasasündinud väärearengute ja spontaansete abortide kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad andmed merkaptopuriinmonohüdraadi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Selle ravimi farmakoloogia alusel ei ole oodata kahjulikke toimeid nendele tegevustele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Merkaptopuriinmonohüdraadiga ravimise peamine kõrvaltoime on luuüdi supressioon, mis toob kaasa leukopeenia ja trombotsütopeenia.

Merkaptopuriinmonohüdraadi kohta puuduvad uued kliinilised andmed, mis võimaldaksid täpselt määratleda kõrvaltoimete sagedust. Allpool toodud sageduse kategooriad on määratud eeldustel: enamike reaktsioonide puhul puuduvad andmed juhtude sageduse arvutamiseks. Kõrvaltoimete esinemissagedus võib varieeruda sõltuvalt annuse suurusest ja sellest, kas on manustatud kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ainetega.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimetena on tuvastatud järgmised nähud. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klassi ja sageduse alusel:

väga sage ($\geq 1/10$),

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$),

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$),

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

väga harv ($< 1/10\ 000$) ja

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskuse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Bakteriaalsed ja viirusinfektsioonid, neutropeeniaga seotud infektsioonid
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakasvaja- (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Harv	Kasvajad, nagu lümfo proliferatiivsed haigused, nahavähid (melanoomid ja mittemelanoomid), sarkoomid (Kaposi ja mitte-Kaposi sarkoom) ja emakakaela <i>in situ</i> vähk (vt lõik 4.4).
	Väga harv	Sekundaarne leukeemia ja müelodüsplaasia
	Teadmata	Hepatosplenaalne T-rakuline lümfoom* põletikulise soolehaigusega (IBD) patsientidel (mitteametlik näidustus), kui

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
		seda kasutatakse koos TNF-I vastaste ainetega (vt lõik 4.4)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Luuüdi supressioon; leukopeenia ja trombotsütopeenia.
	Sage	Aneemia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	On teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest koos järgmiste ilmingutega: artralgia, nahalööve, ravimipalavik
	Harv	On teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest koos järgmiste ilmingutega: näoturse
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Anoreksia
	Teadmata	Hüpoglükeemia# Pellagra (vt lõik 4.4)
Seedetrakti häired	Sage	Stomatiit, , iiveldus, oksendamine, pankreatiit IBD populatsioonil (kinnitamata näidustus)
	Harv	Suuhaavandid; pankreatiit (kinnitatud näidustus)
	Väga harv	Soolehaavandid
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Sapi staas; hepatotoksilisus
	Aeg-ajalt	Maksanekroos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Harv	Alopeetsia
	Teadmata	Valgustundlikkus, nodoosne erüteem
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Harv	Mööduv oligospermia

*Põletikulise soolehaigusega patsientidel; litsentseerimata näidustus.

Lastel

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksa ja sapiteede häired

Merkaptopuriinmonohüdraat on loomadel ja inimestel hepatotoksiline. Histoloogilistel uuringutel inimestel on leitud maksanekroosi ja sapistaasi.

Hepatotoksilisuse juhud varieeruvad märkimisväärselt ning võivad esineda iga annuse juures, kuid sagedamini tekib see tavalise soovitatud ööpäevase annuse (2,5 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas või 75 mg/m² kehapindala kohta ööpäevas) ületamisel.

Maksafunktsiooniteste teostamine võimaldab varakult tuvastada hepatotoksilisust.

Gammaglutamüültransferaasi (GGT) taseme tõttu plasmas võib olla vajalik ravi katkestamine hepatotoksilisuse tõttu.

Merkaptopuriinmonohüdraadiga ravi õigeaegsel lõpetamisel on hepatotoksilisus pöörduv, kuid on esinenud ka fataalset maksakahjustust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja nähud

Seedetrakti kõrvaltoimed, sh iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja isutus võivad olla üleannustamise varased sümptomid.

Peamiseks toksiliseks toimeks on luuüdi supressioon, mille tagajärjel tekib müelosupressioon. Hematoloogiline toksilisus ilmneb pigem kroonilise üleannustamise korral, kui merkaptopuriinmonohüdraadi ühekordsel üleannustamisel. Ilmneda võivad ka maksafunktsioonihäire ja gastroenteriit. Üleannustamise oht on suurem, kui ksantiini oksüdaasi inhibiitoreid kasutatakse samaaegselt merkaptopuriinmonohüdraadiga (vt lõik 4.5).

Üleannustamise ravi

Kuna spetsiifiline antidoot puudub, tuleb hoolikalt jälgida verepilti ning vajadusel rakendada üldist toetavat ravi ning vajadusel teha vereülekanne.

Merkaptopuriinmonohüdraadi üleannustamise korral ei pruugi aktiivselt ravimit eemaldavad meetmed (aktiveeritud söe manustamine) olla enam efektiivsed, kui nendega ei jõuta alustada 60 minuti jooksul alates ravimi sissevõtmisest.

Edasine ravi tuleb teostada vastavalt kliinilisele näidustusele või kohaliku mürgistuskeskuse soovitudele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, antimetaboliidid, puriini analoogid; ATC-kood: L01BB02.

Toimemehhanism

Merkaptopuriinmonohüdraat on puriinaluste adeniini ja hüpoksaantiini sulfhüdrüulanaloog, mis toimib tsütotoksilise antimetaboliidina.

Merkaptopuriinmonohüdraat on inaktiivne eelravim, mis toimib puriini antagonistina, kuid vajab tsütotoksiliseks toimeks rakku sisenemist ning intratsellulaarset anabolismi tioguaaniinnukleotiidideks. Merkaptopuriinmonohüdraadi metaboliidid inhibeerivad *de novo* puriini sünteesi ja puriinnukleotiidide interkonversiooni. Tioguaaniini nukleotiidid inkorporeeritakse ka nukleiinhapetesse ja see täiendab toimeaine tsütotoksilist toimet.

Tavaliselt on merkaptopuriinmonohüdraadi ja 6-tioguaaniini vahel ristresistentsus.

Farmakodünaamilised toimed

Merkaptopuriinmonohüdraadi tsütotoksiline toime võib olla seotud merkaptopuriinmonohüdraadist tekkinud tioguaaniin- nukleotiidide tasemega punavererakkudes, kuid mitte merkaptopuriinmonohüdraadi plasmakontsentratsiooniga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse merkaptopuriinmonohüdraadi biosaadavus osas esineb märkimisväärne inter-individaalne varieeruvus tõenäoliselt presüsteemsest metabolismist. 75 mg/m² suukaudsel manustamisel seitsmele lapsele oli keskmine biosaadavus 16% annusest (vahemikus 5...37%).

Suukaudse merkaptopuriinmonohüdraadi 75 mg/m² manustamisel ägeda lümfoblastse leukeemiaga 14 lapsele oli keskmine C_{max} 0,89 µM (vahemik 0,29...1,82 µM) ja T_{max} oli 2,2 tundi (vahemik 0,5...4 tundi).

Merkaptopuriinmonohüdraadi keskmine suhteline biosaadavus oli ligikaudu 26% madalam koos toidu või piimaga manustamisel võrreldes üleöö paastumisega. Merkaptopuriinmonohüdraat ei ole piimas stabiilne ksantiinoksüdaaside sisalduse tõttu (30% degradeerub 30 minutiga) (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Merkaptopuriinmonohüdraadi kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus (CSF) on pärast intravenooset või suukaudset manustamist madal või ebaoluline (CSF: plasma suhe 0,05...0,27). CSF kontsentratsioon on kõrgem pärast intratekaalset manustamist.

Biotransformatsioon

Merkaptopuriinmonohüdraat metaboliseeritakse ulatuslikult paljusid mitmeastmelisi metabolismi radasid pidi aktiivseteks ja inaktiivseteks metaboliitideks. Kompleksse metabolismi tõttu ei selgita ühe ensüümi inhibeerimine toime puudumist ja/või väljendunud müelosupressiooni.

Merkaptopuriinmonohüdraadi või tema metaboliitide metabolismi eest vastutavad peamised ensüümid on: polümorfne ensüüm tiopuriin-S-metüültransferaas (TPMT), ksantiinoksüdaas, inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaas (IMPDH) ja hüpoksaantiinguaniini fosfribosüültransferaas (HPRRT). Ensüümid, mis osalevad aktiivsete ja inaktiivsete metaboliitide tekkes on järgmised: guanosiinmonofosfaadi süntetaas (GMPS, TGN´d) ja inosiintrifosfaadi pürofosfataas (ITPase). Mitmeid inaktiivseid metaboliite tekib lisaks teisi radasid pidi.

On tõendeid, et geenide polümorfism, mis kodeerib merkaptopuriinmonohüdraadi metabolismi kaasatud erinevaid ensüümisüsteeme, võib ennustada merkaptopuriinmonohüdraadi kõrvaltoimeid. Näiteks võib TPMT puudulikkusega inimestel tekkida väga kõrged tioguaaniinnukleotiidi kontsentratsioonid (vt lõik 4.4).

Eritumine

22 patsiendiga läbiviidud uuringus oli pärast intravenooset infusiooni keskmine merkaptopuriinmonohüdraadi kliirens 864 ml/min/m² ja poolväärtusaeg 0,9 tundi. 16 patsiendil oli keskmine teatatud renaalne kliirens 191 ml/min/m². Pärast intravenooset manustamist eritus muutumatul kujul uriiniga ainult ligikaudu 20% annusest. 7 lapsel läbiviidud uuringus oli pärast intravenooset infusiooni keskmine merkaptopuriinmonohüdraadi kliirens 719 ml/min/m² (+/-610) ja poolväärtusaeg 0,9 tundi (+/-0,3).

Patsientide eripopulatsioonid

- *Eakad*

Eakatel ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud (vt lõik 4.2).

- *Neerukahjustus*

Merkaptopuriinmonohüdraadi eelravimiga läbi viidud uuringutes ei esinenud ureemilistel patsientidel võrreldes neerutrantsplantaadiga patsientidega merkaptopuriinmonohüdraadi metabolismi osas mingit erinevust. Merkaptopuriinmonohüdraadi aktiivsete metaboliitide kohta on vähe andmeid (vt lõik 4.2). Merkaptopuriinmonohüdraat ja/või tema metaboliidid on hemodialüüsiga eemaldatavad, umbkaudu 45% radioaktiivsetest metaboliitidest eritus 8-tunnise dialüüsi käigus.

- *Maksakahjustus*

Merkaptopuriinmonohüdraadi eelravimiga viidi läbi uuring neerutrantsplantaadiga patsientide kolmel rühmal: maksahaiguseta patsiendid, maksakahjustusega (kuid mitte tsirroosiga) patsiendid ning maksakahjustuse ja tsirroosiga patsiendid. Uuring näitas, et võrreldes maksahaiguseta patsientidega oli merkaptopuriinmonohüdraadi ekspositsioon 1,6 korda kõrgem maksakahjustusega (kuid mitte tsirroosiga) patsientidel ja 6 korda kõrgem maksakahjustuse ja tsirroosiga patsientidel (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisus

Nagu teised antimetaboliidid, on ka merkaptopuriinmonohüdraat mutageenne ja põhjustab hiirtel ning rottidel *in vitro* ja *in vivo* kromosoomide aberratsioone.

Kartsinogeensus

Arvestades merkaptopuriinmonohüdraadi genotoksilist potentsiaali, on see ka potentsiaalne kartsinogeen.

Teratogeensus

Emale mittetoksilistes annustes põhjustab merkaptopuriinmonohüdraat hiirtel, rottidel, hamstritel ja küülikutel embrüoletaalsust ning raskeid teratogeenseid toimeid. Embrüotoksilisuse raskusaste ja väärendite tüüp sõltuvad kõikidel liikidel annuse suurusel ja tiinuse järgust manustamise ajal.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Modifitseeritud maisitärklis
Magneesiumstearaat
Steariinhape

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on merevaikkollasest klaasist purgis, mis on suletud polüetüleenist lastekindla korgiga. Purgis on 25 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimipreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ohutu käsitlemine

Merkaptopuriinmonohüdraadi tablettide käsitlemisel soovitatakse järgida kohalikke soovitusi ja/või tsütotoksiliste ravimite käsitlemise ja hävitamise eeskirju.

Igaüks, kes käsitleb Puri-Nethol'i, peab pesema käsi enne ja pärast annuse manustamist. Ekspositsiooniriski vähendamiseks peavad lapsevanemad ja hooldajad kasutama Puri-Nethol'i käsitlemisel ühekordseid kaitsekindaid.

Tuleb vältida Puri-Nethol'i kokkupuudet naha või limaskestadega. Kui Puri-Nethol satub nahale või limaskestale, tuleb see kohe seebi ja veega hoolikalt maha pesta.

Rasedad, rasestumist planeerivad või imetavad naised ei tohi Puri-Nethol'i käsitleda. (vt lõik 4.6).

Lapsevanematele/hooldajatele ning patsientidele tuleb soovitada hoida Puri-Nethol'i laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, eelistatult lukustatud kapis. Juhuslik allaneelamine võib lastele olla surmav.

Hävitamine

Puri-Nethol on tsütotoksiline. Kasutamata ravimipreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

101195

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. aprill 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. oktoober 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2024