

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MERPURİN 50 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Merkaptopürin 50 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat 36 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Açık sarı, yuvarlak, bir yüzü ortadan çentikli bikonveks tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

MERPURİN akut lösemi tedavisinde endikedir. Remisyon indüksiyonunda yararlıdır ve akut lenfoblastik lösemi ile akut miyeloid lösemide idame tedavisinde özellikle endikedir. MERPURİN aynı zamanda kronik granülositik lösemi tedavisinde de kullanılır.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler normal günlük doz 2.5 mg/kg'dır. Ancak, uygulamanın dozu ve süresi MERPURİN ile birlikte verilen diğer sitotoksik ilaçların türleri ve dozlarına bağlıdır. Doz her hastaya özel şekilde, dikkatle ayarlanmalıdır. MERPURİN akut lösemide çeşitli kombinasyon tedavi şemalarında kullanılmıştır ve ayrıntılar için bu konudaki yayınlara başvurulmalıdır. Allopurinol ile aynı zamanda uygulandığında merkaptopürinin normal dozunun sadece dörtte birinin verilmesi gerekir; çünkü allopurinol, merkaptopürinin katabolizma hızını azaltır.

Uygulama şekli:

Ağız yoluyla alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/karaciğer fonksiyon yetmezliği bulunan hastalarda verilen MERPURİN dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda normal günlük doz 2.5 mg/kg'dır. Ancak, uygulamanın dozu ve süresi MERPURİN ile birlikte verilen diğer sitotoksik ilaçların türleri ve dozlarına bağlıdır.

Geriatrik popülasyon:

MERPURİN'in emniyeti ve etkinliği geriyatrik hastalarda kanıtlanmamıştır.

Bu hastalarda, böbrek ve karaciğer fonksiyonları izlenip herhangi bir bozulma gözlenirse, hastalarda verilen MERPURİN dozunun azaltılması düşünülmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Tedavide ortaya çıkabilecek komplikasyonlara göre yarar/zarar ilişkisinin göz önüne alınması gerekmektedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Canlı organizma aşısı kullanarak yapılan immunizasyon, bağışıklığı zayıflamış hastalarda enfeksiyona neden olma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle canlı organizma aşılılarıyla immünizasyon önerilmez.

Kaıtsal Tiyapürin metiltransferaz enzim (TPMT) eksikliği olan kişiler 6-merkaptopürinin mielosupresif etkisine duyarlı ve MERPURİN ile tedavinin başlangıcını takiben kemik iliği baskılanmasına yatkın olabilir. Bu sorun olsalazin, mesalazin veya sulfazalazin gibi TPMT'yi inhibe eden ilaçlar ile birlikte kullanıldığında şiddetlenebilir. Ayrıca azalmış TPMT aktivitesi ve sekonder lösemi ve miyelodisplazi arasındaki olası ilişki diğer sitotoksikler ile birlikte 6-merkaptopürin alan kişilerde bildirilmiştir. Testler tüm ciddi toksisite riski olan hastaları belirleyememesine bazı laboratuvarlar, TPMT eksikliği için testler önerir. Bu nedenle kan sayımlarının yakından takibi gereklidir.

Çapraz direnç genellikle 6-merkaptopürin ve 6-tioguanine arasında bulunmaktadır.

Mutajenite ve karsinojenite:

Lösemi hastalarının periferik lenfositlerinde, 6-merkaptopürinin belirlenmemiş bir dozunu alan hipernefroma hastasında ve 0.4-1.0 mg/kg/gün dozuyla tedavi edilen kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kromozomal anomalilerinde artış gözlenmiştir.

Hücrel deoksiribonükleik asit (DNA) üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulduğunda 6-merkaptopürin potansiyel karsinojeniktir ve bu tedavinin teorik karsinojen riski dikkate alınmalıdır.

Neoplastik olmayan bozukluklar için diğer ilaçlarla birlikte 6-merkaptopürin alan hastalarda akut nonlenfatik lösemnin oluşumu iki olguda belgelenmiştir. Tek bir vakada 6-merkaptopürin ile piyoderma gangrenozum tedavisi gören hastada sonra akut nonlenfatik lösemi geliştiği bildirilmiştir. Fakat bu hastalığın doğal seyrinin bir parçası olup olmadığı veya 6-merkaptopürinin nedensel bir rol oynadığı belli değildir.

6-merkaptopürin ve birden fazla sitotoksik ajanlar ile tedavi edilen Hodgkin Hastalığı olan bir hastada akut miyeloid lösemi gelişmiştir.

On iki buçuk yıl myastenia gravis hastası olan bir kadın hastada 6-merkaptopürin tedavisinden sonra kronik miyeloid lösemi gelişmiştir.

6-merkaptopürin, anti-TNF ajanlar ile kombinasyon halinde kullanıldığında inflamatuvar bağırsak hastalığı popülasyonunda hepatosplenik T-hücreli lenfoma raporları kabul edilmiştir.

MERPÜRİN yüksek derecede miyelosüpresif olduğundan remisyon indüksiyonu sırasında her gün tam kan sayımları yapılmalıdır. Hastalar tedavi süresince dikkatle izlenmelidir. merkaptopürin tedavisi, lökopeni ve trombositopeniye yol açan kemik iliği supresyonuna neden olur. Lökosit ve trombosit sayıları tedavi durdurulduktan sonra da düşmeye devam eder; bu nedenle sayılardaki ilk anormal derecede büyük bir düşüş belirtisinde tedavi hemen kesilmelidir. Merkaptopürin yeterli derecede erken durdurulursa, kemik iliği supresyonu reversibldir. Akut miyeloid lösemide remisyon indüksiyonu sırasında hastaların genellikle relatif bir kemik iliği aplazisi süresi geçirmesi gerekebilir. Bu nedenle yeterli destekleyici olanakların bulunması önemlidir. Merkaptopürin hepatotoksiktir ve tedavi sırasında her hafta karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Daha önce karaciğer hastalığı bulunan ya da hepatotoksisite potensi bulunan başka tedaviler de uygulanmakta olan hastalarda daha sık kontroller önerilebilir. Sarılık görülürse hastaya hemen merkaptopürini durdurması söylenmelidir. Remisyon indüksiyonu sırasında hızlı hücre yıkımı oluşurken kan ve idrardaki ürik asit düzeyleri izlenmelidir; çünkü ürik asit nefropatisi riskiyle hiperürisemi ve/veya hiperürikozüri meydana gelebilir.

İlacın yan tesiri nedeniyle tedavi görmekte olan hastaların enfeksiyonlara karşı direnci azaltacağından enfeksiyonlu hastalarla temastan, enfeksiyon riski olan ortamlardan kaçınmaları gerekir.

MERPÜRİN içeriğinde 36 mg laktoz monohidrat bulunur. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Allopurinol merkaptopürinin katabolizma hızını azalttığından, birlikte uygulandıklarında, merkaptopürinin normal dozunun sadece dörtte birinin verilmesi şarttır. Merkaptopürin ile birlikte verilince varfarinin antikoagülan etkisinin engellendiği kaydedilmiştir.

TPMT enzimini inhibe ettiğinin *in vitro* kanıtlar var olan, aminosalisilat türevleri (örn. olsalazin, mesalazin veya sulfazalazin) eşzamanlı MERPURİN terapisi alan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik süresince günde 100 mg merkaptopürin (ve dalak radyasyonu) ile tedavi edilmiş lösemili bir hasta normal prematüre bir bebek doğurmuştur. Önceki tedaviyle birlikte günde 4 mg busulfan uygulanan aynı annenin doğurduğu ikinci bebekte ise, korneada opasite, mikroftalmi, damak yarığı ve tiroid ve overlerin hipoplazisini içeren çeşitli ciddi anomaliler görülmüştür.

Gebelik dönemi

Bu konudaki hasta sayısının az olması gebelik süresince merkaptopürin tedavisinin risk derecesinin değerlendirilmesine olanak vermez. Her vakada fetusa gelebilecek muhtemel tehlike ile hastaya sağlanması beklenen yarar arasında tercih yapılmalıdır.

Laktasyon dönemi

MERPURİN alan anneler emzirmemelidir.

Üreme yeteneği (Fertilite):

İnsan doğurganlığı üzerindeki MERPURİN tedavisinin etkisi çoğunlukla bilinmez ancak çocukluk ya da ergenlik döneminde tedavi aldıktan sonra başarılı babalık/annelik raporları vardır. 150 mg/gün 6-merkaptopürin ve 80 mg/gün prednizon alan akut lösemi olan bir genç erkekte geçici derin oligospermi gözlenmiştir. Kemoterapi kesildikten iki yıl sonra, normal sperm sayımı oluşmuş ve normal bir çocuk sahibi olmuştur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanım yeteneği üzerindeki etkisi hakkında ilgili veri yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre şu yaklaşımla sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıdaki yan etkiler merkaptopürin için bildirilmiştir ve sıklık derecesi bilinmemektedir (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Neoplastik değişiklikler: iyi huylu, kötü huylu ve belirsiz neoplazma (kistler ve polipler dahil)

Çok seyrek: Sekonder lösemi ve miyelodisplazi, anti-TNF ajanlar ile kombinasyon halinde kullanılan inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda hepatosplenik T-hücreli lenfoma

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Çok yaygın: Kemik iliği baskılanması; lökopeni ve trombositopeni

Yaygın olmayan: Anemi

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Hipersensitivite reaksiyonları oluşumu ile ilgili belirtiler aşağıda belirtilmiştir:

Seyrek: Artralji

Çok seyrek: Fasiyal ödem

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Anoreksiya

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı ve kusma; pankreatit

Seyrek: Oral ülser; pankreatit

Çok seyrek: Bağırsak ülseri

Hepatobiliyer bozukluklar

Yaygın: Karaciğer zehirlenmesi; safra sıvısı azalması

Seyrek: Hepatik nekroz

Hayvanlarda ve insanlarda merkaptopürin hepatotoksiktir. İnsanlardaki geçmiş bulgulara göre hepatik nekroz ve safra sıvısı azalması görülmüştür.

Hastalarda hepatotoksosite sıklığı önemli ölçüde değişir ve herhangi bir dozda görülebilir, fakat önerilen doz olan günlük 2.5 mg/kg vücut ağırlığı veya 75mg/m² vücut yüzey alanı dozları aşıldığında daha yüksek oranda görülebilmektedir.

Hastalarda karaciğer fonksiyonlarının düzenli izlenmesi, hepatotoksosite'nin erken teşhisine olanak sağlayabilir. Bu durum çoğunlukla merkaptopürin tedavisi kesildikten hemen sonra tersine çevrilmesine rağmen kalıcı karaciğer hasarları oluşabilir.

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Seyrek: Saç dökülmesi

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: Geçici oligospermi

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Merkaptopürinin aşırı yüksek dozları alındığı zaman agresif önlemlerin gerekmediği düşünülür. Başlıca toksik etki kemik iliği üzerinedir ve hematolojik toksisitenin, merkaptopürinin tek bir oral dozundan çok, devamlı aşırı yüksek dozları ile daha fazla olduğu görülür. Aşırı yüksek doz riski aynı zamanda merkaptopürin ile birlikte allopurinol verildiğinde de yükselir. Bilinen bir antidot bulunmadığından kan tablosu dikkatle

izlenmeli ve gerektiğinde uygun kan transfüzyonlarıyla birlikte genel destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Antineoplastik

ATC kodu : L01BB02

Etki mekanizması: 6-merkaptopürin, nükleik asit biyosentezi için gereken bazlardan biri olan adeninin ve purin bazı hipoksantinin bir analogudur. Böylece merkaptopürin bir antimetabolit gibi davranır ve çoğalan hücrelerde nükleik asit sentezini engeller.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Merkaptopürinin metabolitleri de farmakolojik yönden aktiftir. Merkaptopürinin bir oral dozunun absorpsiyonu tam olmayıp değişkendir ve uygulanan dozun ortalama %50'si kadardır. 6-merkaptopürinin dolaşımdaki yarılanma süresi 90 dakikadır. Büyük ölçüde metabolize edilir ve böbrekler yoluyla itrah edilir. Aktif metabolitlerinin yarılanma süreleri ana ilaca göre daha uzundur. 6-merkaptopürinin pKa'ları 7.7 ve 11'dir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri :

Diğer antimetabolitler gibi, merkaptopürin de potansiyel olarak mutajeniktir ve sıçanlar ve insanlarda kromozom hasarı yaptığı bildirilmiştir.

Teratojenisite:

Merkaptopürin sıçanlarda embriyotoksiktir. Bu etki doza bağlıdır. İnsanlarda gebelik süresinde uygulanan 6-merkaptopürin tedavisinden sonra normal bebekler doğmuştur. Bununla birlikte düşük, prematürite ve malformasyon da kaydedilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Mısır nişastası

Çözülebilir nişasta

Stearik asit

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.

Orijinal ambalajında ve ışıktan koruyarak saklayınız

6.5.Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Polipropilen ocuk emniyet kapaklı 15 ml'lik amber renkli Tip III cam řiřede 25 adet tablet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi rnlerin Kontrolü Yönetmeliđi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliđi"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.ř.

Bađlarbařı, Gazi Cad. 40

81130 skdar/İSTANBUL

Tel. : 0216 492 57 08 Fax : 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

247/57

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:09.01.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ