

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PURİ-NETHOL™ 50 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir tablette;

Merkaptopürin 50 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 59.0 mg

Yardımcı maddelerin tüm listesi için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Soluk sarı, yuvarlak tabletler, bikonveks, bir yüzünde çentikli, çentiğin üstünde GX ve altında EX2 basılı ve diğer yüzü düz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PURİ-NETHOL akut lösemi tedavisinde endikedir. Remisyon indüksiyonunda yararlıdır ve bilhassa;

- akut lenfoblastik lösemi (ALL)

- akut miyeloid lösemi (AML) idame tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

6-Merkaptopürin tedavisi ALL ve APL (AML M3) hastalarının tedavisinde tecrübeli bir hekim ve diğer sağlık personelinin gözetiminde yapılmalıdır.

PURİ-NETHOL aç ya da tokken alınabilir; ama hastalara uygulama metodu standardize edilmelidir. Doz süt veya süt ürünleri ile alınmamalıdır (bakınız Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). 6-Merkaptopürin süt veya sütlü gıdalardan en az 1 saat önce ya da 2 saat sonra uygulanmalıdır.

Erişkinler ve pediyatrik popülasyon:

Erişkinler ve çocuklarda normal günlük doz 2.5 mg/kg vücut ağırlığı'dır ya da günlük 50 ila 75 mg/m² vücut yüzey alanıdır. Ancak, uygulamanın dozu ve süresi PURİ-NETHOL ile birlikte verilen diğer sitotoksik ilaçların türleri ve dozlarına bağlıdır.

Dozaj her hastaya özel şekilde, dikkatle ayarlanmalıdır.

PURİ-NETHOL akut lösemide çeşitli kombinasyon tedavi şemalarında kullanılmıştır ve ayrıntılar için bu konudaki yayınlara ve güncel tedavi kılavuzlarına başvurulmalıdır.

Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda yapılan çalışmalar PURİ-NETHOL'ün sabah uygulanmasına nazaran akşam uygulanmasının nüks riskini azalttığını düşündürmektedir.

Çocuklarda fazla kilonun doz aralığının üst sınırından daha yüksek dozlar gerektirebileceği dikkate alınmalıdır ve bu yüzden tedaviye cevabın yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir (bakınız Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler: Özel hasta popülasyonları; Fazla kilolu çocuklar).

Uygulama şekli:

Oral olarak alınır. Bu tabletleri ellerken ya da yarıya bölerken ellere bulaştırmamaya ve ilacın solunumla alınmamasına özen gösterilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon yetmezliği bulunan hastalarda dozajın azaltılarak verilmesi düşünülmelidir (bakınız Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler: Özel hasta popülasyonları: Böbrek yetmezliği).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon yetmezliği olan hastalarda dozajın azaltılarak verilmesi düşünülmelidir (bakınız Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler: Özel hasta popülasyonları: Karaciğer yetmezliği)

Pediyatrik popülasyon:

“Erişkinler ve pediyatrik popülasyon” bölümüne bakınız.

Geriatrik popülasyon:

Bu hastalarda karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesi önerilir ve yetmezlik varsa, 6-merkaptopürin dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Tıbbi ürün etkileşimleri:

Allopurinol, oksipurinol veya tiyopürinol gibi ksantin oksidaz inhibitörleri ve PURİ-NETHOL eş zamanlı uygulandığında PURİ-NETHOL dozunun normal dozun sadece %25'i olarak uygulanması gereklidir; çünkü allopurinol 6-merkaptopürinin katabolizma hızını azaltır. Febuksostat gibi diğer ksantin oksidaz inhibitörleri ile PURİ-NETHOL'ün birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bakınız Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

TPMT-eksikliği olan hastalar

Kalıtımsal olarak tiyopürin S-metiltransferaz (TPMT) aktivitesi az olan ya da hiç olmayan hastalarda 6-merkaptopürinin alışımlı dozlarında ciddi 6-merkaptopürin toksisitesi riski artar ve genel olarak kademeli doz azaltılması gerekir. Optimal başlangıç dozu homozigot eksikliği olan hastalarda belirlenmemiştir (bakınız Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: İzlem ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Heterozigot TPMT eksikliği olan hastaların çoğu 6-merkaptopürinin önerilen dozlarını tolere edebilirler, ama bazılarında doz azaltılması gerekir. TPMT'nin genotipik ve fenotipik testleri mevcuttur (bakınız Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: İzlem ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler)

4.3. Kontrendikasyonlar

PURİ-NETHOL, 6-merkaptopürine veya içeriğindeki diğer bileşenlere karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

Endikasyonların ciddiliğine bakıldığında, başka mutlak kontrendikasyonları yoktur.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

6-MERKAPTÖPÜRİN ANCAK BU TÜR İLAÇLARIN UYGULANMASINDA DENEYİMLİ HEKİMLERİN KONTROLÜ ALTINDA KULLANILACAK BİR AKTİF SİTOTOKSİK AJANDIR.

İmmünizasyonda kullanılan canlı organizma aşısının, immünkompromize kişilerde, enfeksiyona neden olma potansiyeli vardır. O yüzden, ALL veya AML'li hastalarda canlı organizma aşılı ile immünizasyon önerilmez. Tüm vakalarda, aşıya cevap için uygun olmadıkları sürece remisyondaki hastalara canlı organizma aşılı yapılmamalıdır. Kemoterapinin kesilmesi ve hastaların aşıya cevap verebilme kabiliyetlerinin tekrar oluşması arasındaki süre immüsupresyona sebep olan tedavilerin sıklığı ve tipine, alta yatan hastalığa ve diğer faktörler bağlıdır.

Ribavirin ve 6-merkaptopürinin birlikte uygulanması tavsiye edilmez. Ribavirin 6-merkaptopürinin etkinliğini azaltır ve toksisitesini artırır (bakınız Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

PURİ-NETHOL Tablet'lerin güvenli kullanımı

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

İzlem:

PURİ-NETHOL YÜKSEK DERECEDE MİYELOSÜPRESİF OLDUĞUNDAN REMİSYON İNDÜKSİYONU SIRASINDA HER GÜN TAM KAN SAYIMLARI YAPILMALIDIR. HASTALAR TEDAVİ SÜRESİNCE DİKKATLE İZLENMELİDİR.

Kemik iliği baskılanması:

6-Merkaptopürin tedavisi, lökopeni ve trombositopeniye, daha az sıklıkta anemiye yol açan kemik iliği baskılanmasına neden olur. Remisyon indüksiyonu esnasında sık sık tam kan sayımı yapılmalıdır. İdame tedavisi sırasında trombositler dahil tam kan sayımları düzenli olarak veya eğer yüksek dozlarda kullanılıyorsa ya da ağır böbrek ve/veya karaciğer bozukluğu varsa daha sık yapılmalıdır.

Lökosit ve trombosit sayıları tedavi durdurulduktan sonra da düşmeye devam eder; bu nedenle sayılardaki ilk anormal derecede büyük bir düşüş belirtisinde tedavi hemen kesilmelidir.

PURİ-NETHOL yeterli derecede erken durdurulursa, kemik iliği baskılanması geri dönüşümlüdür.

Akut miyeloid lösemide remisyon indüksiyonu sırasında hastaların genellikle rölatif bir kemik iliği aplazisi süresi geçirmesi gerekebilir. Bu nedenle yeterli destekleyici olanakların bulunması önemlidir.

Birincil ve ikincil toksisitesi miyelosupresyon olan diğer ilaçlarla bu ilaç kombine edildiğinde, 6-merkaptopürin dozunun azaltılması gerekli olabilir (bakınız Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri: Miyelosupresif ilaçlar).

Hepatotoksisite:

PURİ-NETHOL hepatotoksiktir ve tedavi sırasında her hafta karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Bilhassa plazmada gama glutamil transferaz (GGT) seviyeleri ile hepatotoksisite nedeniyle ilacın kesilmesi öngörülebilir. Daha önce karaciğer hastalığı bulunan ya da diğer olası hepatotoksik tedavilerin uygulandığı hastalarda daha sık kontroller önerilebilir. Sarılık görülürse hastaya hemen PURİ-NETHOL'ü durdurması söylenmelidir.

Tümör lisiz sendromu:

Remisyon indüksiyonu sırasında hızlı hücre yıkımı oluşurken kan ve idrardaki ürik asit düzeyleri izlenmelidir; çünkü ürik asit nefropatisi riski oluşturabilecek şekilde hiperürisemi ve/veya hiperürikozüri meydana gelebilir.

TPMT eksikliği:

Kalıtımsal tiyopürin-metiltransferaz enzim (TPMT) eksikliği olan kişilerde, 6-merkaptopürin ile tedaviyi takiben, alışılmadık dışında 6-merkaptopürinin miyelosupresif etkisine hassasiyet ve hızlı kemik iliği depresyonuna eğilim olabilir. Bu durum TPMT'yi inhibe eden ilaçlarla (örn; olsalazin, mesalazin veya sülfasalazin) birlikte kullanımda daha da kötüye gidebilir. Sitotoksik diğer ilaçlarla kombinasyon halinde 6-merkaptopürin alan kişilerde TPMT aktivasyonunun azalmasıyla ikincil lökopeniler ve miyelodisplazi arasında muhtemel bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (bakınız Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Hastaların yaklaşık %0,3 (1:300)'ünde enzim aktivitesi çok azdır veya yoktur. Hastaların yaklaşık %10'unda TPMT aktivitesi düşük veya orta düzeydedir ve bireylerin %90'ı normal TPMT aktivitesine sahiptir. Çok yüksek TPMT aktivitesine sahip yaklaşık %2'lik bir grupta olabilir. Bazı laboratuvarlar TPMT eksikliği için test yapılmasını önerse de, bu testler bütün hastalarda ciddi toksisite riskinin saptandığını göstermemiştir. Bu nedenle kan sayımının yakın takibi hala gereklidir.

Çapraz direnç:

6-Merkaptopürin ve 6- tiyoguanidin arasında genellikle çapraz direnç söz konusudur.

Aşırı Duyarlılık

Geçmişinde 6-merkaptopürine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu şüphesi olan hastalarda alerjolojik testlerle hastanın 6- merkaptopürine karşı aşırı duyarlı, ama azatioprin testinin negatif olduğu teyid edilmedikçe ön ilaç azatiopirinin kullanımı tavsiye edilmez. Azatioprin 6-merkaptopürinin ön ilacı olduğu için geçmişinde azatioprine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastaların tedaviden önce ve tedavi başlangıcında 6-merkaptopürine karşı aşırı duyarlılığı olup olmadığı incelenmelidir.

Böbrek ve/veya Karaciğer Yetmezliği

Böbrek yetmezliği ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda 6-merkaptopürin uygulanması esnasında dikkatli olunması önerilir. Bu hastalarda dozajın azaltılması düşünülmelidir ve hematolojik cevap dikkatle izlenmelidir (bakınız Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler: Özel popülasyonlar).

Mutajenite ve karsinojenite:

Lösemili hastaların periferik lenfositlerinde, 6-merkaptopürinin belirtilmeyen bir dozunun uygulandığı hipernefromalı bir hastada ve 0.4 ila 1.0 m/kg/gün dozları ile tedavi edilen kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kromozomal anomalilerde artış görülmüştür.

Neoplastik olmayan hastalıklar için diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde 6-merkaptopürin uygulanmış hastalarda akut non-lenfatik löseminin olduğu 2 vaka kaydedilmiştir. Tek bir vakada 6-merkaptopürin ile piyoderma gangrenozum tedavisi gören hastada daha sonra akut nonlenfatik lösemi geliştiği bildirilmiştir. Ancak bunun hastalığın doğal seyrinin bir parçası olup olmadığı veya 6-merkaptopürinin nedensel bir etkisinin olup olmadığı belli değildir.

Hodgkin hastalığı bulunan bir hasta 6-merkaptopürinle ve ek olarak multipl sitotoksik ilaçlarla tedavi edilmiş ve kendisinde akut miyeloid lösemi meydana gelmiştir.

Myastenia gravis için 6-merkaptopürin tedavisinden 12.5 yıl sonra bir kadın hastada kronik miyeloid lösemi meydana gelmiştir.

6-merkaptopürin, anti-TNF ajanlar ile kombinasyon halinde kullanıldığında enflamatuar bağırsak hastalığı (IBD) popülasyonunda (endikasyon dışı kullanım) hepatosplenik T-hücreli lenfoma bildirimleri alınmıştır (bakınız Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Merkaptopürin dahil immünespresif tedavi alan hastalarda lenfoproliferatif hastalıklar ve diğer maligniteler, bilhassa deri kanserleri (melanomlar ve melanom olmayanlar), sarkomalar (Kaposi ve Kaposi olmayan) ve *in situ* uterin servikal kanser oluşma riski artmıştır. Risk artışı immünespresyon derecesi ve süresi ile ilişkili gözükmemektedir. İmmünespresyonun kesilmesi ile lenfoproliferatif hastalıklarda kısmi gerileme sağlandığı bildirilmiştir.

Çoklu immünespresanları (tiyopürinler dahil) içeren tedavi rejimleri, bazılarının ölüme yol açtığı bildirilen lenfoproliferatif hastalıklarla sonuçlanabileceği için kullanırken dikkatli olunmalıdır. Çoklu immünespresanların kombinasyonu eş zamanlı verildiğinde Epstein-Barr virüs (EBV)- lenfoproliferatif bozukluklarla ilişkili riskini artırır.

Makrofaj aktivasyon sendromu

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), otoimmün durumu olan, bilhassa enflamatuar bağırsak hastalığı (IBD) (onaylı olmayan endikasyon) olan hastalarda gelişebilen bilinen, yaşamı tehdit eden bir bozukluktur ve muhtemelen merkaptopürin kullanımı ile bu durumun gelişmesi için duyarlılık artmış olabilir. Eğer MAS görülürse veya bundan şüphe edilirse incelenmesine ve tedavisine mümkün olduğunca çabuk başlanmalıdır ve merkaptopürin tedavisi kesilmelidir. Doktorlar MAS'ın tetikleyicisi olduğu bilinen, EBV ve sitomegalovirüs (CMV) gibi enfeksiyon belirtileri için dikkatli olmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Semptomatik hipoglisemi olguları 6-merkaptopürin alan ALL'li çocuklarda bildirilmiştir (bakınız Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Vakaların büyük kısmı altı yaşından küçük veya düşük vücut kütle indeksi olan çocuklarda bildirilmiştir.

Enfeksiyonlar

Kortikosteroidler dahil diğer immünespresif ilaçlarla kombinasyon halinde veya yalnız olarak 6-merkaptopürin ile tedavi edilen hastalarda, ciddi ya da atipik enfeksiyonlar ve viral reaktivasyon dahil viral, fungal ve bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık artışı görülmüştür. Bu

enfeksiyon hastalıkları ve komplikasyonlar tedavi edilmemiş hastalara nazaran bu hastalarda daha ağır olabilir.

Tedaviye başlamadan önce varicella zoster virüsü ve hepatit B için serolojik test yapılması düşünülmelidir. Serolojik testle pozitif olduğu onaylanmış vakalarda profilaktik tedavi dahil yerel kılavuzlar dikkate alınabilir. Hasta tedavi esnasında enfekte olursa antiviral tedavi ve destekleyici bakım dahil uygun önlemler alınmalıdır.

Lesch-Nyhan sendromu

Kısıtlı sayıdaki kanıtlar hipoksantin-guanin fosforibosiltransferaz eksikliği (Lesch-Nyan sendromu) olan hastalarda ne 6-merkaptopürin ne de ön ilacı azatioprin etkili değildir. Bu hastalarda 6-merkaptopürinin veya azatioprinin kullanımı önerilmez.

UV maruziyeti

6-Merkaptopürin ile tedavi edilen hastalar güneşe karşı daha hassastır. Gün ışığına ve UV ışığına maruziyet kısıtlanmalıdır ve hastalara koruyucu giysiler giymeleri ve yüksek koruma faktörlü güneş koruyucu kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Ksantin oksidaz inhibitörleri

Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol, oksipurinol veya tiyopurinol) ve 6-merkaptopürin ile tedavi edilen hastalar, allopurinol 6-merkaptopürinin katabolizma hızını azalttığından normal 6-merkaptopürin dozunun sadece %25'ini kullanmalıdır (bakınız Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Antikoagülanlar

6-merkaptopürin ile eş zamanlı uygulandığında varfarin ve asenokumarolun antikoagülan etkilerinin inhibisyonu raporlanmıştır. Bu nedenle, daha yüksek dozlarda antikoagülan gerekebilir (bakınız Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Laktoz

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

İmmünitesi zayıflamış kişilerde canlı organizma aşılı ile aşılama önerilmez (bakınız Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Gıda ile birlikte 6-merkaptopürin uygulanması sistemik maruziyeti hafifçe düşürebilir. 6-merkaptopürin yemekle veya aç karnına alınabilir, ancak hastalar maruziyette fazla değişkenlik olmasından kaçınmak için uygulama şeklini standardize etmelidir. Doz süt ve süt ürünleri ile alınmamalıdır. Çünkü, ksantin oksidaz adı verilen ve 6-merkaptopürini metabolize eden ve bu nedenle plazma merkaptopürin konsantrasyonunun azalmasına yol açabilen bir enzim içerirler.

Eş zamanlı tıbbi ürünlerin 6-merkaptopürin üzerine etkileri

Ribavirin

Ribavirin, inozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) enzimini inhibe eder; aktif 6-tiyoguanin nükleotidleri daha az üretilir. 6-merkaptopürinin ön ilacının ve ribavirinin birlikte uygulanmasını takiben ciddi miyelosüpresyon bildirilmiştir. Bu yüzden ribavirin ve 6-

merkaptopürinin eş zamanlı uygulanması önerilmez (bakınız Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler: biyotransformasyon).

Miyelosupresif ilaçlar

Diğer miyelosupresif ilaçlarla 6-merkaptopürin kombine edildiğinde dikkatle kullanılmalıdır; hematolojik izleme göre doz azaltılması gerekli olabilir (bakınız Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Allopurinol/oksipurinol ve diğer ksantin oksidaz inhibitörleri

Allopurinol, oksipurinol ve tiyopurinol ksantin oksidaz aktivitesini inhibe eder; biyolojik olarak aktif 6-tiyoinosinik asidin biyolojik olarak inaktif 6-tiyourik aside dönüşümünün azalmasına neden olur. Allopurinol, oksipurinol ve/veya tiyopurinol ve 6-merkaptopürin birlikte uygulandığında, 6-merkaptopürinin normal dozunun sadece dörtte birinin verilmesi şarttır (bakınız Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli: Tıbbi ürün etkileşimleri).

Febuksostat gibi diğer ksantin oksidaz inhibitörleri, 6-merkaptopürinin metabolizmasını azaltabilir. Yeterli doz azaltmasını belirlemek için yeterli veri olmadığından eş zamanlı uygulama önerilmez.

Aminosalisilatlar

Aminosalisilat türevlerinin (örn. olsalazin, mezasalin veya sülfalazin) TPMT enzimini inhibe ettiğini gösteren *in vitro* ve *in vivo* kanıtlar mevcuttur. Bu yüzden aminosalisilat türevleri ile birlikte kullanıldığında 6-merkaptopürinin daha düşük dozlarının gerekli olabileceği dikkate alınmalıdır (bakınız Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Metotreksat

Metotreksat (oral olarak 20 mg/m²) 6-merkaptopürinin EAA'sını yaklaşık %31 artırır ve metotreksat (2 veya 5 g/m² intravenöz olarak) 6-merkaptopürinin EAA'sını sırasıyla % 69 ve 93 artırır. Bu yüzden 6-merkaptopürin ile yüksek doz metotreksat birlikte uygulandığında doz uygun akyuvar sayımı elde edecek şekilde ayarlanmalıdır.

Diğer tıbbi ürünler üzerine 6-merkaptopürinin etkisi

Antikoagülanlar

Varfarinin ve akenokumarolün antikoagülan etkisinin inhibisyonu, 6-merkaptopürin ile birlikte uygulandıklarında rapor edilmiştir; bu yüzden antikoagülanlarla eş zamanlı uygulandığında antikoagülanın daha yüksek dozlarda kullanımı gerekebilir. Antikoagülanlar ile 6-merkaptopürin birlikte uygulandığında koagülasyon testlerinin daha yakından izlenmesi önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PURİ-NETHOL'ün gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Bütün sitotoksik kemoterapilerde olduğu gibi, eğer eşlerden biri 6-merkaptopürin kullanıyorsa, tedavi esnasında uygun doğum-kontrol önlemleri tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

6-merkaptopürinin ve metabolitlerinin anneden fetusa, azımsanmayacak miktarda transplasental ve transamniyotik geçişi olduğu görülmüştür.

Hamilelik döneminde, özellikle ilk trimestrede, 6-merkaptopürin kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Her bir bireysel olguda anneye sağlaması beklenen fayda ile fetus için oluşturduğu potansiyel zarar dengelenmelidir.

Hayvanlarda yapılan 6-merkaptopürin çalışmalarında, üreme toksisitesi görülmüştür (bakınız Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri). İnsanlardaki potansiyel risk tam olarak bilinmemektedir.

Maternal maruziyet: Hamilelik esnasında, özellikle hamile kalmadan önce veya ilk trimestreden sonra verildiğinde, kemoterapi ilacı olarak sadece 6-merkaptopürinin uygulanmasından sonra normal çocuklar doğmuştur.

Maternal maruziyet sonrasında düşükler ve prematüre doğumlar rapor edilmiştir. Diğer kemoterapi ilaçları ile kombinasyon halinde 6-merkaptopürin tedavisini takiben çoklu konjenital anormaliler rapor edilmiştir.

Paternal maruziyet: 6-merkaptopürine paternal maruziyet sonrasında konjenital anormaliler ve spontan düşükler rapor edilmiştir.

Laktasyon dönemi

6-merkaptopürinin ön ilacı ile birlikte immunosupresif tedavi alan böbrek nakli olmuş hastaların sütünde 6-merkaptopürin saptanmıştır. 6-merkaptopürin alan annelerin emzirmesi önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

PURİ-NETHOL tedavisinin insan fertilitesi üzerine etkisi bilinmemektedir. Çocukluk veya ergenlik çağında tedavi aldıktan sonra başarılı babalık/annelik raporları vardır. 6-merkaptopürine maruziyeti takiben geçici oligospermi bildirilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

6-merkaptopürinin araç ve makine kullanım performansını etkilediğine dair veri bulunmamaktadır. İlacın farmakolojisinden, bu aktiviteler üzerine zararlı bir etkisinin tahmin edilmesi mümkün değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

6-merkaptopürin için, istenmeyen etkilerin sıklığının doğru şekilde belirlenmesini destekleyebilecek modern klinik dokümantasyon eksikliği vardır.

Advers reaksiyonların tablolanmış listesi

Sıklık sınıflandırılmasında aşağıda ki standart kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)

Çok seyrek: İkincil lösemi ve miyelodisplazi (bakınız Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri); IBD'si olan hastalarda anti-TNF ilaçları ile kombine halde kullanıldığında (onaylanmamış endikasyon) hepatosplenik T-hücresi lenfoması (bakınız Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Seyrek: Lenfoproliferatif hastalıklar, deri kanserleri (melanomlar ve melanom olmayanlar), sarkomalar (Kaposi ve Kaposi olmayanlar) ve *in situ* uterin servikal kanser (bakınız Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Kemik iliği baskılanması; lökopeni ve trombositopeni.

Yaygın: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Belirtileri takiben aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir:

Seyrek: Artralji, deri döküntüsü, ilaç ateşi

Çok seyrek: Yüzde görülen ödem

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi

Bilinmeyen: Hipoglisemi #

(Pediatrik hastalarda)

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, kusma, IBD'si olan hastalarda (onaylanmamış endikasyonda) pankreatit

Seyrek: Oral ülserasyon, pankreatit (onaylı endikasyonlarda)

Çok seyrek: Bağırsak ülserasyonu

Hepatobiliyer hastalıkları

Yaygın: Safra kesesi stazları, hepatotoksisite

Seyrek: Hepatik nekroz

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Seyrek: Alopesi

Bilinmiyor: Işık hassasiyeti

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: Geçici oligospermi

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması:

Hepatobilyer bozukluklar

6-merkaptopürin insan ve hayvanlarda hepatotoksiktir. İnsanlardaki histolojik bulgularda hepatik nekroz ve biliyer staz görülmüştür.

Hepatotoksisite insidansı çok değişkendir ve herhangi bir dozda meydana gelebilir; fakat bir gün için önerilen 2.5 mg/kg vücut ağırlığı dozu veya 75 mg/m² vücut yüzey alanı aşıldığı zaman daha sık görülür.

Karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesi, karaciğer toksisitesinin erken teşhis edilmesine imkan tanır. Bilhassa plazmada gama glutamil transferaz (GGT) seviyeleri, hepatotoksisite nedeniyle ilacın kesilmesinde belirleyici olabilir. 6-Merkaptopürin tedavisi yeterince erken durdurulursa bu genellikle reversibldir; fakat öldürücü karaciğer hasarı görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr ; e-posta: tufam@titck.gov.tr ; tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve bulgular

Doz aşımında erken olarak görülebilen semptomlar bulantı, kusma, anoreksi ve ishalin dahil olduğu gastrointestinal etkilerdir. Başlıca toksik etki kemik iliği üzerinedir, mielosupresyon ile sonuçlanır. Hematolojik toksisitenin, PURİ-NETHOL'un tek bir oral dozundan çok, devamlı aşırı yüksek dozları ile daha fazla olduğu görülür. Karaciğer yetmezliği ve gastroenterit de görülebilir.

Aşırı yüksek doz riski PURİ-NETHOL ile birlikte allopurinol verildiğinde de yükselir (bakınız Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Tedavi

Bilinen bir antidot bulunmadığından kan tablosu dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde uygun kan transfüzyonlarıyla birlikte genel destekleyici önlemler alınmalıdır. 6-Merkaptopürinin doz aşımında, ilacı aldıktan sonraki 60 dakika içinde aktif tedbirler (aktif kömür kullanımı gibi) uygulanmadığı takdirde etkili olmayabilir.

Diğer tedaviler klinik gerekliliğe göre ya da mümkünse ulusal zehir merkezinin önerilerine göre yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, Antimetabolitler, Pürin analogları
ATC-kodu: L01BB02

Etki mekanizması

6-merkaptopürin pürin bazlı hipoksantin sülfidril analogudur ve sitotoksik bir antimetabolit gibi davranır.

6-merkaptopürin, pürin antagonisti gibi davranan inaktif bir ön ilaçtır. Sitotoksite için tiyoguanidin nükleotidleri (TGN'ler)'ne intraselüler anabolizmaya ve hücresel uptake'e ihtiyaç duyar. TGN'ler ve diğer metabolitler (örn. 6-metil-merkaptopürin ribonükleotidleri) de novo pürin sentezini ve değişmiş pürin nükleotidlerini inhibe eder. Tiyoguanidin nükleotidleri aynı zamanda nükleik asitlerin içine katılırlar ve ilacın sitotoksik etkilerine katkıda bulunurlar.

Farmakodinamik etkiler

6-merkaptopürinin sitotoksik etkisi, 6-merkaptopürin türevi tiyoguanin nükleotidlerin alyuvarlarda ki seviyeleri ile ilişkili olabilir, ama plazmada ki 6-merkaptopürin konsantrasyonu ile ilişkili değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral 6-merkaptopürinin biyoyararlanımı bireyler arasında önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Yedi pediyatrik hastaya 75 mg/m²'lik dozda verildiğinde, biyoyararlanımı ortalama olarak uygulanan dozun %16'sıdır (aralık %5-37). Değişken biyoyararlanım muhtemelen, 6-merkaptopürinin önemli bir kısmının karaciğerde ilk geçiş etkisine uğramasının sonucudur.

Akut lenfoblastik lösemisi olan 14 çocuğa 75 mg/m²'lik 6-merkaptopürinin oral uygulanmasından sonra 0.29-1.82 mikroM aralığı ile ortalama C_{maks} 0.89 mikroM'ydü ve 0.5-4 saat aralığı ile T_{maks} 2.2 saattir.

6- merkaptopürinin ortalama bağıl biyoyararlanımı bir gecelik açlığa nazaran yemek ve sütle uygulanmasından sonra yaklaşık %26 daha düşüktü. 6-Merkaptopürin ksantin oksidaz varlığı nedeniyle süt içinde stabil değildir (30 dakika içinde %30 parçalanma) (bakınız Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler: biyotransformasyon). 6-Merkaptopürin yemek veya süttten en az 1 saat önce ya da 3 saat sonra uygulanmalıdır (bakınız Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Dağılım:

IV veya oral uygulamadan sonra 6-merkaptopürinin serebrospinal sıvıda ki (CSF) konsantrasyonları düşüktür ya da ihmal edilebilir (CSF:plasma oranları 0.05-0.27). CSF konsantrasyonları intratekal uygulamadan sonra daha yüksektir.

Biyotransformasyon:

6-Merkaptopürin herhangi bir enzim hakimiyeti olmaksızın aktif ve inaktif metabolitlerine bir dizi çok basamaklı yolak ile büyük ölçüde metabolize edilir. Kompleks metabolizması nedeniyle, bir enzimin inhibisyonu etkililik kaybı ve/veya bariz miyelosupresyonun tüm vakalarını açıklamaz. 6-Merkaptopürinin metabolizmasından sorumlu baskın enzimler veya

onun alt metabolitleri: polimorfik enzim tiyopürin S-metiltransferaz (TPMT), ksantin oksidaz, inosin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) ve hipoksantin guanin fosforiltransferaz (HPRT)'dir. İlave enzimler aktif ve inaktif metabolitlerin oluşumuna dahil olur: guanozin monofosfat sentetaz (TGN'lerde oluşan GMPS) ve inosin trifosfat pirofosfataz (ITPaz). Diğer yollarla oluşan çeşitli inaktif metabolitler de vardır.

6-merkaptopürin metabolizmasına dahil olan farklı enzim sistemlerinin genlerdeki kodlamasında polimorfizmlerin kanıtları 6-merkaptopürin tedavisinde advers ilaç reaksiyonları tahmin edilebilir kılmaktadır. Örneğin TPMT yetmezliği olan kişilerde çok yüksek sitotoksik tiyoguanin nükleotid konsantrasyonları oluşmaktadır (bakınız Bölüm 4.4).

Eliminasyon:

IV infüzyondan sonra ortalama 6-merkaptopürin klerensi ve yarılanma ömrü, 22 hastalı bir çalışmada sırasıyla 864 mL/dak/m² ve 0.9 saattir. Ortalama böbrek klerensi bu hastaların 16'sında 191 mL/dak/m² olarak bildirilmiştir. IV uygulamadan sonra, dozun yaklaşık %20'si idrarla bozunmamış ilaç olarak atılır. Yedi çocuk hasta ile yürütülen bir çalışmada IV uygulamadan sonra ortalama 6-merkaptopürin klerensi ve yarılanma ömrü sırasıyla 719 (+/-610) mL/dak/m² ve 0.9 (+/-0.3) saat idi.

Özel Hasta Popülasyonları

Yaşlı popülasyonu

Yaşlı hastalarda yapılmış özgün çalışmalar bulunmamaktadır (bakınız Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Kilolu pediatrik hastalar

A.B.D.'de yapılan klinik bir çalışmada 18 çocuk (yaşları 3 ila 14), ağırlığın yüksekliğe oranı %75'lik dilimin üstünde ya da altında olan eşit iki gruba bölündü. Her bir çocuk 6-merkaptopürin idame tedavisi alıyordu ve dozaj vücut yüzey alanlarına göre hesaplanmıştı. Yüzde 75'lik dilimin üzerinde ki grupta 6-merkaptopürinin ortalama EEA(0-∞)sı yüzde 75'lik dilimin altındaki gruptan 2.4 kez daha düşüktü. Bu yüzden, aşırı kilolu çocuklarda 6-merkaptopürin dozlarının, doz aralığının üst limitinden daha fazla olması gerektiği dikkate alınmalıdır ve tedaviye cevabın yakın izlenmesi tavsiye edilir (bakınız Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Böbrek yetmezliği

6-Merkaptopürinin ön ilacı ile yapılan çalışmalarda böbrek nakli olmuş hastalara kıyasla üremik hastalarda 6-merkaptopürin farmakokinetiğinde herhangi bir fark görülmemiştir. Böbrek yetmezliğinde 6-merkaptopürinin aktif metabolitleri hakkında çok az bilgi olduğundan böbrek fonksiyonları yetersiz olan hastalarda dozajın azaltılarak verilmesi düşünülmelidir (bakınız Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama metodu).

6-Merkaptopürin ve/veya metabolitleri hemodiyaliz ile elimine edilir, radyoaktif metabolitlerin yaklaşık %45'i 8 saatlik diyaliz boyunca elimine edilir.

Karaciğer yetmezliği

6-Merkaptopürinin ön ilacı ile böbrek nakli olmuş hastaların üç grubunda bir çalışma yapılmıştır: karaciğer hastalığı olmayan, karaciğer yetmezliği olan (ama sirozu olmayan) ve karaciğer yetmezliği ve sirozu olan. Bu çalışma 6-merkaptopürin maruziyetinin karaciğer yetmezliği olmayan hastalara nazaran karaciğer yetmezliği olan (ama sirozu olmayan)

hastalarda 1.6 kat daha yüksek, karaciğer yetmezliği ve sirozu olan hastalarda 6 kat daha yüksek olduğunu gösterdi. Bu yüzden yetersiz karaciğer fonksiyonu olan hastalarda dozaj azaltılarak verilmelidir (bakınız Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite, mutajenite

Diğer antimetabolitlere benzer şekilde 6-merkaptopürin insanlarda potansiyel olarak mutajeniktir ve insanlarda, farelerde ve sıçanlarda kromozom hasarı rapor edilmiştir.

Hücrel deoksiribonükleik asit (DNA) üzerine olan etkisine bakıldığında, 6-merkaptopürin potansiyel olarak karsinojeniktir ve bu tedavi ile teorik karsinojenite riskine önem verilmelidir.

Teratojenite

6-merkaptopürin, anneye toksik olmayan dozlarda, tavşanlarda, hamsterlarda, sıçanlarda ve farelerde ciddi teratojenik etkilere ve embriyo ölümüne neden olmuştur. Bütün türlerde, embriyotoksitesite derecesi ve malformasyon türü, doza ve uygulama zamanındaki gebelik yaşına bağlıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mısır nişastası
Oksitlenmiş nişasta
Stearik asit
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.
Nemden korumak için şişenin kapağını sıkıca kapatınız.
Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PURÍ-NETHOL 50 mg tablet, 25 adet, şişede

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

PURİ-NETHOL tabletler, sitotoksik ilaçların kullanımını ile ilgili yürürlükte olan talimatlara ve/veya düzenlemelere uygun şekilde kullanılmalıdır.

İmha

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VLD Danışmanlık, Tıbbi Ürünler ve Tanıtım Hizmetleri Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No. 127 Astoria İş Merkezi A Blok K9 Esentepe 34394 İstanbul
Tel : 0212 340 76 84
Faks : 0212 340 76 01
e-posta: info@vldpharma.com

8. RUHSAT NUMARASI

132/13

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

04.10.2011

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ