

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 (inek sütünden elde edilmiştir)

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™ erişkinlerde, ergenlerde ve çocuklarda akut lösemi tedavisinde endikedir. Ayrıca

- akut lenfoblastik lösemi (ALL)

- akut promiyelositik lösemi (APL)/ akut miyeloid lösemi M3 (AML M3) tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

PURİ-NETHOL™ aç ya da tok karnına alınabilir; ancak hastalara uygulama metodu standardize edilmelidir. Doz, süt veya süt ürünleri ile alınmamalıdır (bkz.Bölüm 4.5.). 6-Merkaptopürin, süt veya süt içeren ürünlerden en az 1 saat önce ya da 2 saat sonra alınmalıdır.

Erişkinler ve pediyatrik popülasyon:

Erişkinler ve çocuklarda normal günlük doz 2,5 mg/kg vücut ağırlığı ya da günlük 50 ila 75 mg/m² vücut yüzey alanıdır. Ancak, uygulamanın dozu ve süresi PURİ-NETHOL™ ile birlikte verilen diğer sitotoksik ilaçların özellikleri ve dozlarına bağlıdır.

Doz, her hastaya özel olarak, dikkatle ayarlanmalıdır.

PURİ-NETHOL™ akut lösemide çeşitli kombinasyon tedavi programlarında kullanılmıştır ve ayrıntılı bilgi için bu konudaki yayınlara ve güncel tedavi kılavuzlarına başvurulmalıdır.

Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda yapılan çalışmalar PURİ-NETHOL™'ün gece uygulanmasının, sabah uygulanmasına kıyasla relaps riskini azalttığını düşündürmüştür.

Uygulama şekli:

Oral olarak alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dozun azaltılarak verilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dozun azaltılarak verilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.2)

Pediyatrik popülasyon:

“Erişkinler ve pediyatrik popülasyon” bölümüne bakınız.

Geriatrik popülasyon:

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

Tıbbi ürün etkileşimleri:

Allopürinol, tiyopürinol veya oksipürinol gibi ksantin oksidaz inhibitörleri ile 6-merkaptopürin eş zamanlı uygulandığında, normal 6-merkaptopürin dozunun sadece % 25’inin uygulanması gereklidir. Çünkü bu maddeler 6-merkaptopürinin katabolizma hızını azaltmaktadır. Febuksostat gibi diğer ksantin oksidaz inhibitörleri ile 6-merkaptopürinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

TPMT eksikliği olan hastalar

Kalıtımsal olarak tiyopürin S-metiltransferaz (TPMT) aktivitesi düşük ya da hiç olmayan hastalarda 6-merkaptopürinin klasik dozlarında ciddi 6-merkaptopürin toksisitesi riski artar ve genel olarak önemli oranda doz azaltımı gerekir. Homozigot eksikliği olan hastalarda ideal başlangıç dozu belirlenmemiştir. Heterozigot TPMT eksikliği olan hastaların çoğu önerilen 6-merkaptopürin dozlarını tolere edebilirler ancak bazı hastalarda doz azaltımı gerekir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Kalıtımsal NUDT15 gen varyantı olan hastalar

Kalıtımsal NUDT15 gen varyantı olan hastalar ciddi 6-merkaptopürin toksisitesi için yüksek risk altındadır (bkz. Bölüm 4.4.). Bu hastalarda, özellikle NUDT15 varyant homozigotları olanlarda (bkz. Bölüm 4.4.), genellikle dozun azaltılması gerekir. NUDT15 varyantlarının genotipik testlerinin, 6-merkaptopürin tedavisine başlamadan önce yapılması düşünülebilir. Her durumda, kan sayımlarının yakından izlenmesi gereklidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

Endikasyonlar, ciddiyetleri açısından değerlendirildiğinde başka mutlak kontrendikasyonları bulunmamaktadır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

6-Merkaptopürin sadece bu tür maddelerin uygulanmasında deneyimli doktorların kontrolü altında kullanılması gereken aktif bir sitotoksik ajandır.

İmmünizasyonda kullanılan canlı organizma aşısının, , bağışıklığı zayıf bireylerde enfeksiyona neden olma potansiyeli vardır. O nedenle, ALL veya AML'li hastalarda canlı organizma aşılı ile immünizasyon önerilmez. Tüm vakalarda, aşıya cevap için uygun olmadıkları sürece remisyonadaki hastalara canlı organizma aşılı yapılmamalıdır. Kemoterapinin kesilmesi ve hastaların aşıya cevap verebilme kabiliyetlerinin tekrar oluşması arasındaki süre, kullanılmakta olan immünospresyona sebep olan tedavilerin sıklığına ve türüne, alttta yatan hastalığa ve diğer etmenlere bağlıdır.

Ribavirin ve 6-merkaptopürinin birlikte uygulanması önerilmez. Ribavirin, 6-merkaptopürinin etkinliğini azaltabilir ve toksisitesini arttırabilir (bkz. Bölüm 4.5).

PURİ-NETHOL™ Tablet'lerin güvenli kullanımı

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

İzlem:

PURİ-NETHOL™ GÜÇLÜ MİYELOSÜPRESİF OLDUĞU İÇİN 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 sırasında sık sık tam kan sayımları yapılmalıdır. İdame tedavisi sırasında trombositler dahil tam kan sayımları düzenli olarak izlenmeli veya eğer yüksek dozlarda kullanılıyorsa ya da ciddi böbrek ve/veya karaciğer bozukluğu varsa daha sık yapılmalıdır.

Merkaptopürinin farklı farmasötik formülasyonları arasında geçiş yapılırken hastanın hematolojik açıdan daha fazla izlenmesi önerilir.

Lökosit ve trombosit sayıları tedavi kesildikten sonra da düşmeye devam eder. Bu nedenle sayımlardaki ilk anormal derecede büyük bir düşüş belirtisinde, tedavi hemen kesilmelidir.

PURİ-NETHOL™ tedavisi zamanında bırakıldığında kemik iliği baskılanması geri dönüşlüdür.

Akut miyeloid lösemide remisyon indüksiyonu sırasında hastalar sık sık rölatif bir kemik iliği aplazisi süresine gerek duyabilir. Bu nedenle yeterli destekleyici olanakların bulunması önem taşımaktadır.

Bu ilaç, birincil ve ikincil toksisitesi miyelosupresyon olan diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında, 6-merkaptopürin dozunun azaltılması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Hepatotoksisite:

PURİ-NETHOL™ hepatotoksiktir ve tedavi sırasında her hafta karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Plazma gama glutamil transferaz (GGT) düzeylerinin, ilacın hepatotoksisite nedeniyle kesilmesi konusunda öngörüs el değeri olabilir. Daha önce karaciğer hastalığı bulunan ya da diğer olası hepatotoksik tedavilerin uygulandığı hastalarda daha sık izlem yapılması

önerilebilir. Sarılık görülmesi durumunda, hastaya PURİ-NETHOL™'ü derhal bırakması söylenmelidir.

Tümör lisiz sendromu:

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

TPMT eksikliği:

Kalıtımsal tiyopürin-metiltransferaz enzim (TPMT) eksikliği olan kişilerde, 6-merkaptopürin ile tedavi başlangıcını takiben 6-merkaptopürinin miyelosupresif etkisine alışılmıştan dışında hassasiyet ve hızlı kemik iliği depresyonuna eğilim görülebilir. Bu sorun, olsalazin, mesalazin veya sülfasalazin gibi TPMT'yi inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanımda daha da kötüleşebilir. Diğer sitotoksik ilaçlarla kombinasyon halinde 6-merkaptopürin alan kişilerde TPMT aktivitesinin azalması ile sekonder lösemiler ve miyelodisplazi arasında muhtemel bir ilişki olduğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastaların yaklaşık % 0,3'ünde (1:300) enzim aktivitesi çok azdır veya belirlenemez. Hastaların yaklaşık % 10'unda TPMT aktivitesi düşük veya orta düzeydedir ve bireylerin % 90'ı normal TPMT aktivitesine sahiptir. Ayrıca çok yüksek TPMT aktivitesine sahip olan yaklaşık % 2 oranında bir grup da bulunabilir. Bazı laboratuvarlar tarafından TPMT eksikliğine ilişkin testler önerilse de bu testler ile ciddi toksisite riski altında olan tüm hastaların saptandığı gösterilmemiştir. Bu nedenle kan sayımının yakın takibi yine gereklidir.

Kalıtısal NUDT15 gen varyantı olan hastalar

Kalıtısal mutasyona uğramış NUDT15 geni olan hastalar, klasik tiyopürin tedavisi dozlarında, erken lökopeni ve alopesi gibi şiddetli 6-merkaptopürin toksisitesi açısından yüksek risk altındadır. Bu hastalardan, özellikle NUDT15 varyant homozigotları olanlarda (bkz. Bölüm 4.2) genellikle dozun azaltılması gereklidir. NUDT15 c.415C> T'nin sıklığı Doğu Asyalılarda yaklaşık % 10, Hispaniklerde % 4, Avrupalılarda % 0,2 ve Afrikalılarda % 0 olarak etnik değişkenlik göstermektedir. Her durumda, kan sayımlarının yakından izlenmesi gereklidir.

Çapraz direnç:

6-Merkaptopürin ve 6- tiyoguanidin arasında genellikle çapraz direnç bulunmaktadır.

Aşırı Duyarlılık

Geçmişinde 6-merkaptopürine karşı aşırı duyarlılığı olduğundan şüphelenilen hastalara, allergolojik testlerle hastanın 6-merkaptopürine karşı aşırı duyarlı olduğu, ama azatiyoprin açısından negatif olduğu doğrulanmadıkça, bunun ön-ilaç olan azatiopirin kullanmaları önerilmemelidir. Azatiyoprin, 6-merkaptopürinin ön-ilaç olduğu için, tedavi başlatılmadan önce geçmişinde azatiyoprine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastaların 6-merkaptopürine karşı aşırı duyarlılığı olup olmadığı belirlenmelidir.

Böbrek ve/veya Karaciğer Yetmezliği

Böbrek yetmezliği ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda 6-merkaptopürin uygulanması sırasında dikkatli olunması önerilir. Bu hastalarda dozun azaltılması düşünülmelidir ve hematolojik cevap dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

Mutajenite ve karsinojenite:

Merkaptopürin dahil olmak üzere, immünosüpresif tedavi gören hastalarda, lenfoproliferatif hastalıklar ve diğer maligniteler, özellikle deri kanserleri (melanomlar ve melanom

olmayanlar), sarkomalar (Kaposi ve Kaposi olmayan) ve *in situ* uterin servikal kanser gelişmesi açısından risk artışı bulunmaktadır. Artan risk, immünoşüpresyonun derecesi ve süresi ile ilişkili görünmektedir. İmmünoşüpresyonun kesilmesi ile lenfoproliferatif hastalıklarda kısmi regresyon sağlanabildiği bildirilmiştir.

Çoklu immünoşüpresanları (tiyopürinler dahil) içeren bir tedavi rejimi dikkatle uygulanmalıdır. Çünkü bu tedavi, bazılarının ölüme yol açtığı bildirilen lenfoproliferatif hastalıklara neden olabilir. Eş zamanlı olarak uygulanan çoklu immünoşüpresanların birlikte verilmesi, Epstein-Barr virüsü (EBV)-ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar riskini arttırmaktadır.

Lösemili hastaların periferik lenfositlerinde, 6-merkaptopürinin belirtilmeyen bir dozunun uygulandığı hipernefromalı bir hastada ve 0,4 ila 1,0 mg/kg/gün dozları ile tedavi edilen kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kromozomal aberasyonlarda artış görülmüştür.

Neoplastik olmayan hastalıklar için diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde 6-merkaptopürin alan hastalarda akut non-lenfatik löseminin görüldüğü iki vaka kaydedilmiştir. 6-merkaptopürin ile piyoderma gangrenosum tedavisi gören bir hastada daha sonra akut nonlenfatik löseminin geliştiği tek bir vaka bildirilmiştir. Ancak bunun, hastalığın doğal seyrinin bir parçası olup olmadığı veya 6-merkaptopürinin nedensel bir etkisinin olup olmadığı belli değildir.

6-Merkaptopürin ve ilaveten çoklu sitotoksik ilaçlarla tedavi edilmiş Hodgkin hastası bir bireyde akut miyeloid lösemi meydana gelmiştir.

Myastenia gravis nedeniyle 6-merkaptopürin ile tedavi edilen bir kadın hastada tedaviden 12,5 yıl sonra kronik miyeloid lösemi meydana gelmiştir.

Enflamatuar Bağırsak Hastalığı (IBD) popülasyonunda (endikasyon dışı kullanım) 6-merkaptopürin, anti-TNF ajanlar ile kombinasyon halinde kullanıldığında hepatosplenik T-hücreli lenfoma bildirimleri alınmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Makrofaj aktivasyon sendromu

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), otoimmün koşullara sahip, özellikle Enflamatuar Bağırsak Hastalığı (IBD) (endikasyon dışı kullanım) olan hastalarda ortaya çıkabilen, bilinen, yaşamı tehdit eden bir hastalıktır ve muhtemelen merkaptopürin kullanımı ile bu durumun gelişme olasılığı artabilir. . MAS meydana gelir veya bundan şüphe edilirse, değerlendirilmesine ve tedaviye mümkün olduğunca çabuk başlanmalı ve merkaptopürin tedavisi kesilmelidir. Doktorlar MAS'ın tetikleyicisi olduğu bilinen, EBV ve sitomegalovirüs (CMV) gibi enfeksiyon belirtileri konusunda dikkatli olmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Semptomatik hipoglisemi olguları, 6-merkaptopürin alan ALL'li çocuklarda bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Olguların büyük çoğunluğu, altı yaşından küçük veya düşük vücut kütle indeksine sahip çocuklardan oluşmuştur.

Enfeksiyonlar

Kortikosteroidler dahil diğer immünoşüpresif ilaçlarla kombinasyon halinde veya tek başına 6-merkaptopürin ile tedavi edilen hastalarda, ciddi ya da atipik enfeksiyonlar ve viral reaktivasyon dahil viral, fungal ve bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlıkta artış görülmüştür. Enfeksiyon hastalıkları ve komplikasyonlar, tedavi edilmemiş hastalara kıyasla bu hastalarda daha ciddi olabilir.

Tedaviye başlamadan önce, varicella zoster virüsüne daha önceki maruziyet ya da bu virüs ile enfeksiyon göz önünde bulundurulmalıdır. Gerekirse profilaktik tedavi dahil, yerel kılavuzlar dikkate alınabilir. Tedaviye başlamadan önce hepatit B için serolojik testlerinin yapılması düşünülmelidir. Serolojik testle pozitif olduğu doğrulanmış olgular dâhil profilaktik tedavi dahil yerel kılavuzlar dikkate alınabilir. ALL nedeniyle 6-merkaptopürin alan hastalarda nötropenik sepsis olguları bildirilmiştir.

Lesch-Nyhan sendromu

Sınırlı sayıdaki kanıtlar, ender bir kalıtsal durum olan hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaz eksikliği (Lesch-Nyan sendromu) olan hastalarda ne 6-merkaptopürinin ne de ön-ilacı azatiyoprinin etkili olmadığını düşündürmektedir. Bu hastalarda 6-merkaptopürin veya azatiyoprin kullanılması önerilmez.

UV maruziyeti

6-Merkaptopürin ile tedavi edilen hastalar güneşe daha fazla duyarlıdır. Gün ışığına ve UV ışığına maruziyet kısıtlanmalıdır ve hastalara koruyucu giysiler giymeleri ve yüksek koruma faktörlü güneş koruyucu kullanmaları önerilmelidir.

Ksantin oksidaz inhibitörleri

Ksantin oksidaz inhibitörleri allopürinol, oksipürinol veya tiyopürinol ve 6-merkaptopürin ile tedavi edilen hastalar, allopürinolün 6-merkaptopürinin katabolizma hızını azaltması nedeniyle normal 6-merkaptopürin dozunun sadece % 25'ini kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.5).

Antikoagülanlar

6-merkaptopürin ile eş zamanlı uygulandığında varfarin ve asenokumarolün antikoagülan etkilerinin inhibe olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, daha yüksek dozlarda antikoagülan gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Laktoz

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz- galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bağışıklık sistemi zayıf bireylerde canlı organizma aşılı ile aşılama önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

6-merkaptopürinin gıda ile birlikte alınması sistemik maruziyeti kısmen azaltabilir. 6-merkaptopürin yemeklerle birlikte veya aç karnına alınabilir. Ancak hastalar maruziyette fazla değişkenlik olmasından kaçınmak amacıyla uygulama şeklini bir düzene oturtmalıdır. . Doz, süt ve süt ürünleri ile birlikte alınmamalıdır. Çünkü bunlar ksantin oksidaz adı verilen ve 6-merkaptopürini metabolize eden ve bu nedenle plazma merkaptopürin konsantrasyonunun azalmasına yol açabilen bir enzim içerirler.

Diğer tıbbi ürünlerin 6-merkaptopürin üzerine etkileri

Ribavirin

Ribavirin, inozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) enzimini inhibe ederek, aktif 6-tiyoguanin nükleotidlerinin daha az düzeyde üretilmesine neden olmaktadır. 6-merkaptopürinin ön-ilacı ve ribavirinin birlikte uygulanmasını takiben ciddi miyelosüpresyon bildirildiği için, ribavirin ve 6-merkaptopürinin eş zamanlı uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Miyelosüpresif ilaçlar

6-Merkaptopürin, diğer miyelosüpresif ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkat edilmelidir ; hematolojik izleme göre doz azaltılması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Allopürinol, oksipürinol, tiyopürinol ve diğer ksantin oksidaz inhibitörleri

Allopürinol, oksipürinol ve tiyopürinol ksantin oksidaz aktivitesini inhibe etmekte; bu durum da biyolojik olarak aktif 6-tiyoinosinik asidin biyolojik olarak inaktif 6-tiyourik aside dönüşümünün azalmasına neden olmaktadır. Allopürinol, oksipürinol ve/veya tiyopürinol ve 6-merkaptopürin birlikte uygulandığında, 6-merkaptopürinin normal dozunun sadece % 25'inin verilmesi gereklidir (bkz. Bölüm 4.2).

Febuksostat gibi diğer ksantin oksidaz inhibitörleri, 6-merkaptopürinin metabolizmasını azaltabilir. Uygun doz azaltımını belirlemek amacıyla yeterli veri olmadığı için eş zamanlı uygulama önerilmez.

Aminosalisilatlar

Aminosalisilat türevlerinin (örn. olsalazin, mezalasin veya sülfalazin) TPMT enzimini inhibe ettiğini gösteren *in vitro* ve *in vivo* kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle aminosalisilat türevleri ile birlikte kullanıldığında, 6-merkaptopürinin daha düşük dozlarının gerekli olabileceği dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

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 nedenle 6-merkaptopürin ile yüksek doz metotreksat birlikte uygulandığında, doz uygun akyuvar sayımı sağlanacak şekilde ayarlanmalıdır.

İnfliksimab

6-merkaptopürinin bir ön-ilacı olan azatiyoprin ve infliksimab arasında etkileşimler gözlenmiştir. Azatiyoprin ile tedavi edilen hastalar, infliksimab infüzyonunu izleyen ilk haftalarda 6-TGN (6-tiyoguanin nükleotidi, azatiyoprinin aktif bir metaboliti) düzeylerinde geçici artışlar ve ortalama lökosit sayısında azalma deneyimlemiştir. Bu değerler 3 ay sonra önceki düzeylerine geri dönmüştür.,

6-Merkaptopürinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Antikoagülanlar

6-merkaptopürin ile eş zamanlı uygulandığında varfarin ve asenokumarolün antikoagülan etkilerinin inhibe olduğu bildirilmiştir; bu nedenle daha yüksek dozlarda antikoagülan gerekebilir. Antikoagülanlar 6-merkaptopürin ile birlikte uygulandığında koagülasyon testlerinin 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)

Bütün sitotoksik kemoterapilerde olduğu gibi, eğer eşlerden biri 6-merkaptopürin kullanıyorsa, tedavi sırasında uygun doğum-kontrol önlemleri önerilmelidir.

Gebelik dönemi

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

6-merkaptopürinin ve metabolitlerinin anneden fetusa, önemli miktarda transplental ve transamniyotik geçişi olduğu gösterilmiştir.

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

Hayvanlarda yapılan 6-merkaptopürin çalışmalarında, üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlardaki potansiyel risk büyük ölçüde bilinmemektedir.

Maternal maruziyet: Gebelik süresince, özellikle gebe kalmadan önce veya ilk trimesterden sonra verildiğinde, kemoterapi ilacı olarak sadece 6-merkaptopürin ile tedaviden sonra normal çocuklar doğmuştur.

Maternal maruziyet sonrasında düşükler ve prematüre doğumlar bildirilmiştir. Gebe kadında diğer kemoterapi ilaçları ile kombinasyon halinde 6-merkaptopürin tedavisini takiben çoklu konjenital anormaller rapor edilmiştir.

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

Laktasyon dönemi

6-merkaptopürinin ön-ilacı ile birlikte immunosupresif tedavi gören böbrek nakli olmuş hastaların sütünde 6-merkaptopürin saptanmıştır. 6-merkaptopürin kullanan annelerin bebeklerini 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 ilişkin veri bulunmamaktadır. İlacın farmakolojik etkisinden, 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 belge eksikliği bulunmaktadır. Aşağıda verilen advers ilaç reaksiyonlarına aitsıklık sınıflamaları tahminidir; çoğu reaksiyon için, sıklığın sınıflandırılmasına uygun veriler bulunmamaktadır. Alınan doza bağlı olarak ve ayrıca diğer terapötik ajanlarla kombinasyon halinde verildiğinde istenmeyen etkilerin sıklıklarında farklılık olabilir.

6 merkaptopürin ile tedavinin ana yan etkisi kemik iliği baskılanması olup; lökopeni ve trombositopeniye yol açmaktadır.

Advers reaksiyonların tablolanmış listesi

Sıklık sınıflandırılmasında aşağıdaki 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.)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Bakteriyal ve viral enfeksiyonlar, nötropeni ile ilişkili enfeksiyonlar

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

Seyrek: Lenfoproliferatif hastalıklar, deri kanserleri (melanomlar ve melanom olmayanlar), sarkomalar (Kaposi ve Kaposi olmayanlar) ve *in situ* uterin servikal kanseri kapsayan neoplazmalar (bkz. Bölüm 4.4).

Çok seyrek: İkincil lösemi ve miyelodisplazi (bkz. Bölüm 4.4); IBD'si (onaylanmamış endikasyon) olan hastalarda anti-TNF ilaçları ile birlikte kullanıldığında hepatosplenik T-hücresi lenfoması (bkz. Bölüm 4.4).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Kemik iliği baskılanması; lökopeni ve trombositopeni.

Yaygın: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları Seyrek: Artralji, deri döküntüsü, ilaç ateşi ile birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonları

Çok seyrek: Yüzde görülen ödem ile birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi

Bilinmeyen: Hipoglisemi (pediyatrik hastalarda)

Gastrointestinal hastalıkları

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

Seyrek: Oral ülserasyon, pankreatit (onaylı endikasyonlarda)

Çok seyrek: Bağırsakta ülser oluşumu

Hepatobilyer hastalıkları

Yaygın: Safra kesesi stazları, hepatotoksisite

Seyrek: Hepatik nekroz

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Seyrek: Alopesi

Bilinmiyor: Işığa karşı duyarlılık

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: Geçici oligospermi

Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması:

Hepatobilyer bozukluklar

6-merkaptopürin hayvanlar ve insanlarda hepatotoksiktir. İnsanlardaki histolojik bulgularda hepatik nekroz ve biliyer staz görülmüştür.

Hepatotoksisite görülme sıklığı çok değişkendir ve herhangi bir dozda meydana gelebilir; ancak günde bir kez 2,5 mg/kg vücut ağırlığı veya 75 mg/m² vücut yüzey alanı olarak önerilen doz aşıldığı zaman daha sık görülmektedir.

Karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesi, karaciğer toksisitesinin erken teşhis edilmesine olanak sağlar. Plazmada gama glutamil transferaz (GGT) düzeyleri, hepatotoksisite nedeniyle ilacın kesilmesinde özellikle belirleyici olabilir. 6-Merkaptopürin tedavisi yeterince erken sonlandırılır ise hepatotoksisite genellikle geri dönüşlüdür; 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 (TÜFAM)'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 görülebilen semptomlar bulantı, kusma, ishal ve anoreksiyi de kapsayan gastrointestinal etkilerdir. Başlıca toksik etki kemik iliği üzerine olup;, mielosupresyon ile sonuçlanır. Hematolojik toksisitenin, PURİ-NETHOL™'un tek doz alımından çok, kronik aşırı doz alımı ile daha şiddetli olduğu görülmüştür. Karaciğer işlev bozukluğu ve gastroenterit de görülebilmektedir.

Doz aşımı riski, PURİ-NETHOL™ ile birlikte allopürinol verildiğinde de artış gösterir (bkz.Bölüm 4.5.).

Tedavi

Bilinen bir antidot bulunmadığı için kan sayımı yakından izlenmeli ve gerektiğinde uygun kan transfüzyonu ile birlikte genel destekleyici önlemler alınmalıdır. 6-Merkaptopürinin aşırı doz alımında, alımı izleyen 60 dakika içerisinde uygulama yapılmaması durumunda, etkin önlemler (aktif kömür kullanımı gibi) etkili olmayabilir.

Diğer tedaviler klinik gerekliliğe göre ya da mümkünse TÜFAM'ın 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 bazlarının, adenin ve hipoksantin sülfidril analogudur ve sitotoksik bir antimetabolit gibi davranır.

6-Merkaptopürin, pürin antagonisti gibi davranan inaktif bir ön-ilaçtır. Ancak sitotoksikite için hücre alımı ve tiyoguanidin nükleotidlerine (TGN'ler) hücre içi anabolizmaya gerek duymaktadır. TGN'ler ve diğer metabolitler (örn. 6-metil-merkaptopürin ribonükleotidleri) *de novo* pürin sentezini ve pürin nükleotidlerinin birbirine dönüşümünü inhibe etmektedir. Tiyoguanidin nükleotidleri aynı zamanda nükleik asitlere dahil olmakta ve ilacın sitotoksik etkilerine katkıda bulunmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

6-merkaptopürinin sitotoksik etkisi, alyuvarlardaki 6-merkaptopürin türevi tiyoguanin nükleotid düzeyleri ile ilişkili olabilir, ancak plazmadaki 6-merkaptopürin konsantrasyonu ile ilişkili değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral 6-merkaptopürinin biyoyararlanımı bireyler arasında önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Yedi pediyatrik hastaya 75 mg/m² dozda verildiğinde, biyoyararlanımı % 5-37 aralığında ortalama olarak uygulanan dozun % 16'sı olmuştur. Biyoyararlanımdaki değişkenlik muhtemelen, ilk geçiş hepatik metabolizması sırasında 6-merkaptopürinin önemli bir kısmının metabolize olmasının bir sonucudur.

Akut lenfoblastik lösemi hastası olan 14 çocuğa 75 mg/m² dozda 6-merkaptopürinin oral uygulamasından sonra ortalama C_{maks} 0,89 mikroM (0,29-1,82 mikroM aralığında) ve T_{maks} 2,2 saat (0,5-4 saat aralığında) olarak saptanmıştır.

6- merkaptopürinin ortalama bağıl biyoyararlanımı, bir gecelik aç kalım ile karşılaştırıldığında, yemek ve sütle birlikte alınmasından sonra yaklaşık % 26 daha düşüktür. 6-Merkaptopürin, ksantin oksidaz içeren süt içerisinde dayanıklı değildir (30 dakika içinde % 30 parçalanma) (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

IV veya oral uygulamadan sonra 6-merkaptopürinin beyin omurilik sıvısındaki (BOS) konsantrasyonları düşük ya da ihmal edilebilir düzeydedir (BOS: Plazma oranları 0,05-0,27). BOS konsantrasyonları, intratekal uygulamadan sonra daha yüksektir.

Biyotransformasyon:

6-Merkaptopürin aktif ve inaktif metabolitlerine bir dizi çok basamaklı yolak ile büyük ölçüde metabolize edilir. Kompleks metabolizması nedeniyle, bir enzimin inhibisyonu, etkinlik kaybı ve/veya bariz miyelosüpresyona ilişkin bütün olguları açıklamamaktadır. 6-Merkaptopürinin metabolizmasından sorumlu en etkili enzimler veya onun alt metabolitleri: Polimorfik enzim tiyopürin S-metiltransferaz (TPMT), ksantin oksidaz, inosin monofosfat dehidrojenaz (IMPDH) ve hipoksantin guanin fosforiboziltransferazdır (HPRT). Aktif ve inaktif metabolitlerin oluşumunda yer alan diğer enzimler şunlardır: Guanozin monofosfat sentetaz

(TGN'leri oluşturan GMPS) ve inosin trifosfat pirofosfataz (ITPaz). Diğer yollarla oluşan çeşitli inaktif metabolitler de bulunmaktadır.

6-Merkaptopürin metabolizmasında rol alan farklı enzim sistemlerini kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin, 6-merkaptopürin tedavisinde advers ilaç reaksiyonlarını öngörebileceğine ilişkin kanıt bulunmaktadır. Örneğin TPMT eksikliği olan kişilerde çok yüksek sitotoksik tiyoguanin nükleotid konsantrasyonları oluşmaktadır (bkz. Bölüm 4.4.).

Eliminasyon:

22 erişkin hastanın bulunduğu bir çalışmada IV infüzyondan sonra ortalama 6-merkaptopürin klerensi ve yarı ömrü sırasıyla 864 mL/dak/m² ve 0,9 saat olarak saptanmıştır. Ortalama böbrek klerensi bu hastaların 16'sında 191 mL/dak/m² olarak bildirilmiştir. IV uygulamadan sonra, dozun yaklaşık % 20'si değişmemiş ilaç olarak idrarla atılır. Yedi çocuk hastanın yer aldığı bir çalışmada, IV infüzyondan sonra ortalama 6-merkaptopürin klerensi ve yarılanma ömrü sırasıyla, 719 (+/-610) mL/dak/m² ve 0,9 (+/-0,3) saat olarak bildirilmiştir.

Özel Hasta Popülasyonları

Yaşlı popülasyonu

Yaşlı hastalara özgü çalışmalar yapılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek bozukluğu

6-Merkaptopürinin bir ön-ilacı ile yapılan çalışmalarda böbrek nakli olmuş hastalara kıyasla üremik hastalarda 6-merkaptopürin farmakokinetiğinde herhangi bir fark görülmemiştir. Böbrek bozukluğunda, 6-merkaptopürinin aktif metabolitleri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.2).

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

Karaciğer bozukluğu

Karaciğer hastalığı olmayan, karaciğer bozukluğu olan (ancak sirozu olmayan) ve karaciğer bozukluğu ve sirozu olan olmak üzere, böbrek nakli olmuş üç hasta grubunda 6-merkaptopürinin ön-ilacı ile bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışma, 6-merkaptopürin maruziyetinin karaciğer bozukluğu olmayan hastalara kıyasla karaciğer bozukluğu olan (ama sirozu olmayan) hastalarda 1,6 kat daha yüksek, karaciğer bozukluğu ve sirozu olan hastalarda ise 6 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Karsinojenite, mutajenite

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

Hücrede, deoksiribonükleik asit (DNA) üzerine olan etkisi nedeniyle, 6-merkaptopürin potansiyel olarak karsinojeniktir ve bu tedavide teorik karsinojenite riski dikkate alınmalıdır.

Teratojenite

6-merkaptopürin, anneye toksik olmayan dozlarda, fare, sıçan, hamster ve tavşanlarda embriyo ölümüne ve ciddi teratojenik etkilere neden olmuştur. Bütün türlerde, embriyotoksisite derecesi ve malformasyon türü, doza ve ilaç alım zamanındaki gebelik dönemine bağlıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)
Mısır nişastası
Modifiye mısır nişastası
Stearik asit
Magnezyum stearat
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Nemden korumak için şişenin kapağını sıkıca kapatınız.
Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PURİ-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 kullanımı ile ilgili yürürlükte olan talimatlara ve/veya düzenlemelere uygun şekilde kullanılmalıdır.

Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları **TEHLİKELİ ATIKTIR** ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliğine göre yapılır.

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 A.Ş.
Büyükdere Cad. No. 127 Astoria İş Merkezi A Blok K 8 Esentepe, Şişli- İstanbul

Tel no:0 212 340 76 84

8. RUHSAT NUMARASI

04.10.2011-132/13

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

04.10.2011

10. KÜB'ün YENİLEME TARİHİ