

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PURİ-NETHOL™ 50 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir tablette;

Merkaptopürin BP 50 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 59.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet; bikonveks çentikli, GX baskılı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler ve çocuklarda normal günlük doz 2.5 mg/kg'dır. Ancak, uygulamanın dozu ve süresi PURİ-NETHOL ile birlikte verilen diğer sitotoksik ilaçların türleri ve dozlarına bağlıdır. Doz her hastaya özel şekilde, dikkatle ayarlanmalıdır. PURİ-NETHOL akut lösemide çeşitli kombinasyon tedavi şemalarında kullanılmıştır ve ayrıntılar için bu konudaki yayınlara başvurulmalıdır. Allopurinol ile aynı zamanda uygulandığında 6-merkaptopürinin normal dozunun sadece dörtte birinin verilmesi gerekir; çünkü allopurinol, merkaptopürinin katabolizma hızını azaltır.

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/ Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer ve/veya böbrek fonksiyon yetmezliği bulunan hastalarda dozun azaltılması düşünülmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Özel bir kullanımı yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda yapılmış spesifik çalışmalar bulunmamaktadır. Bununla birlikte, en doğrusu yaşlı hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesi ve herhangi bir yetmezlik durumunda, 6-merkaptopürin dozunun azaltılmasıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

PURİ-NETHOL, içeriğindeki maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. Endikasyonların ciddiliğine bakıldığında, başka mutlak kontrendikasyonları yoktur.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PURİ-NETHOL ANCAK BU TÜR İLAÇLARIN UYGULANMASINDA DENEYİMLİ HEKİMLERİN KONTROLÜ ALTINDA KULLANILACAK BİR AKTİF SİTOTOKSİK AJANDIR. BU TABLETLERİ ELLERKEN YA DA YARIYA BÖLERKEN ELLERE BULAŞTIRMAMAYA VE İLACIN SOLUNUMLA ALINMAMASINA ÖZEN GÖSTERİLMELİDİR.

İmmünizasyonda kullanılan canlı organizma aşısının, immunokompetanslı kişilerde, enfeksiyona neden olma potansiyeli vardır. O yüzden, canlı organizma aşılı ile immünizasyon önerilmez.

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

İzleme:

PURİ-NETHOL yüksek derecede miyelosüpresif olduğundan remisyon indüksiyonu sırasında her gün tam kan sayımları yapılmalıdır. Hastalar tedavi süresince dikkatle izlenmelidir. 6-merkaptopürin tedavisi, lökopeni ve trombositopeniye, daha az sıklıkta anemiye yol açan kemik iliği baskılanmasına 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. PURİ-NETHOL yeterli derecede erken durdurulursa, kemik iliği baskılanması geri dönüşümlüdür. Akut miyeloid lösemide remisyon indüksiyonu sırasında hastaların genellikle relatif bir kemik iliği aplazisi süresi geçirmesi gerekebilir. Bu nedenle yeterli destekleyici olanakların bulunması önemlidir. PURİ-NETHOL hepatotoksiktir ve tedavi sırasında her hafta karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Daha önce karaciğer hastalığı bulunan ya da hepatotoksisite potensiyeli bulunan başka tedaviler de uygulanmakta olan hastalarda daha sık kontroller önerilebilir.

Sarılık görülürse hastaya hemen PURİ-NETHOL'ü 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.

Kalıtsal tiyopürin-metiltransferaz enzim(TPMT) eksikliği olan kişilerde, 6-merkaptopürin ile tedaviyi takiben, alışılmadık dışında 6-merkaptopürinin miyelosüpresif 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. 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.

6-merkaptopürin ve 6- tiyoguanidin arasında olağan olarak çapraz direnç söz konusudur.

Birincil ve ikincil toksisitesi miyelosupresyon olan diğer ilaçlarla bu ilaç kombine edildiğinde, 6-merkaptopürin dozunun ayarlanması gerekli olabilir.

Mutajenite ve karsinojenite:

Diğer antimetabolitler gibi, PURİ-NETHOL de potansiyel olarak mutajeniktir ve sıçanlar ve insanlarda kromozom hasarı yaptığı bildirilmiştir. Lösemili hastaların periferik lenfositlerinde ve 6-merkaptopürinin belirtilmeyen bir dozunun uygulandığı hipernefromalı bir hastada kromozomal anomalisinde bir artış görülmüştür. 6-merkaptopürinin selüler deoksiribonükleik asit (DNA) üzerindeki etkisi göz önünde tutulunca potansiyel olarak karsinojenik olduğu ve bu tedaviyle teorik olarak karsinojenisite riski bulunduğu düşünülmelidir. Neoplastik olmayan hastalıklar için 6-merkaptopürin uygulanmış hastalarda akut non-lenfatik lösemisinin oluştuğu 3 vaka kaydedilmiştir. 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.

Teratojenite ve üreme üzerinde etkiler:

PURİ-NETHOL 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. Gebelik süresince günde 100 mg 6-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. Bu konudaki hasta sayısının az olması gebelik süresince PURİ-NETHOL tedavisinin risk derecesinin değerlendirilmesine olanak vermez. Her vakada fetusa gelebilecek muhtemel tehlike ile hastaya sağlanması beklenen yarar arasında tercih yapılmalıdır. Akut lösemi için günde 150 mg 6-merkaptopürin ile 80 mg prednizon uygulanan genç bir erkekte geçici aşırı oligospermi görülmüştür. Kemoterapinin durdurulmasından 2 yıl sonra bu hastanın sperm sayısı normale dönmüş ve normal bir çocuğu olmuştur.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İmmunokompetansı sağlanmış kişilerde canlı organizma aşıları ile aşılama önerilmez.

Allopurinol 6-merkaptopürinin katabolizma hızını azalttığından, birlikte uygulandıklarında, 6-merkaptopürinin normal dozunun sadece dörtte birinin verilmesi şarttır.

6-merkaptopürin ile birlikte verilince varfarinin antikoagülan etkisinin engellendiği kaydedilmiştir.

Aminosalisilat türevlerinin TPMT enzimini inhibe ettiğini gösteren kanıtlar mevcuttur. Bu ilaçları 6-merkaptopürin ile aynı zamanda alan hastalarda dikkatli bir uygulama yapılmalıdır.

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'un gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

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

Gebelik dönemi

Hamilelik döneminde, özellikle ilk trimestrede, 6-merkaptopürin kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Anneye sağlayacağı yarar ile fetüse yapabileceği potansiyel zarar arasında tercih yapılmalıdır.

Hayvanlarda yapılan 6-merkaptopürin çalışmalarında, üreme toksisitesi görülmüştür. İnsanlardaki potansiyel risk tam olarak bilinmemektedir.

Maternal maruziyet: Hamilelik esnasında, özellikle hamile kalmadan önce veya ilk trimestreden sonra verildiğinde, tek bir kemoterapik ilaç olarak 6-merkaptopürin uygulamasından 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 anormallikler rapor edilmiştir.

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

PURİ-NETHOL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Azatiyoprin ile birlikte immunospresif tedavi alan böbrek nakli olmuş hastaların sütünde 6-merkaptopürin saptanmıştır. Bu nedenle 6-merkaptopürin alan anneler emzirmemelidirler.

Üreme yeteneği/Fertilite

Puri-nethol tedavisinin insan fertilitesi üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir, ancak çocukluk veya ergenlik çağında tedavi aldıktan sonra başarılı babalık/annelik raporları vardır. Akut lösemi için 150 mg/gün 6-merkaptopürine ilaveten prednisolon 80 mg/gün tedavisi alan genç bir erkekte geçici profound oligospermia gözlemlendi. Kemoterapinin sonlandırılmasından iki yıl sonra normal sperm sayısına erişti ve normal bir çocuğa sahip oldu.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

6-merkaptopürin için modern klinik dokümantasyon yetersizliği vardır. Bu dokümantasyonlar istenmeyen etkililerin sıklığının doğru bir şekilde belirlenmesi için destekleyici olabilir.

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

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

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Çok seyrek: İkincil lökopeni ve miyelodisplasti

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Kemik iliği baskılanması; lökopeni ve trombositopeni. 6-merkaptopürin ile tedavinin esas yan etkisi, lökopeni ve trombositopeniye yol açan kemik iliği baskılanmasıdır.

Yaygın olmayan: Anemi.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Manifstasyonları takiben aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir.

Seyrek: Artralji, deri döküntüsü, ateş

Çok seyrek: Yüzde görülen ödem

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, kusma ve 6-merkaptopürinin endikasyonlarında yer almayan enflamatuar bağırsak hastalığında kullanılması ile bağlantılı pankreatit.

Seyrek: Oral ülserasyon, pankreatit (onaylı endikasyonlarda)

Çok seyrek: Bağırsak ülserasyonu

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Safra kesesi stazları, hepatotoksisite

Seyrek: Hepatik nekrozis

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 ortaya çıkmasına olanak sağlar. Merkaptopürin tedavisi yeterince erken durdurulursa bu genellikle reversibldir; fakat öldürücü karaciğer hasarı da meydana gelmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Alopesi

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: Geçici oligosperm

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve bulgular

6-merkaptopürinin aşırı yüksek dozları alındığı zaman agresif önlemlerin gerekmediği düşünülür.

Doz aşımında erken olarak görülen semptomlar bulantı, kusma, anoreksi ve ishalin dahil olduğu gastrointestinal etkilerdir. Başlıca toksik etki kemik iliği üzerinedir ve 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 aynı zamanda PURİ-NETHOL ile birlikte allopurinol verildiğinde de yükselir.

Tedavi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Pürin analogları
ATC-kodu: L01BB02

Etki mekanizması

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

6-merkaptopürin, pürin antagonisti gibi davranan inaktif bir ön ilaçtır. Sitotoksikite için tiyoguanidin nükleotidleri için intraselüler anabolizmaya ve hücresel uptake'e ihtiyaç duyar. 6-merkaptopürin metabolitleri pürin sentezlerini ve değişmiş pürin nükleotidlerini inhibe eder. Tiyoguanidin nükleotidleri de, nükleik asitlerin içinde birleştirilmişlerdir ve ilacın sitotoksik etkilerine katkıda bulunurlar.

6-merkaptopürin, hipoksantin-guanidin fosforiboziltransferaz enzimi tarafından aktif tiyoguanidin nükleotidlerine dönüştürülür. 6-merkaptopürinin aktif tiyoguanidin nükleotidlerine dönüşümü, tiyoinozinik asit yolu ile adım adım gerçekleşen bir prosedir. 6-merkaptopürin, tiyopürin metiltransferaz enzimi tarafından metilasyona (metilleme) uğrayabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

14 pediyatrik hastada, ortalama plazma doruk konsantrasyonlarına ulaşma saati 2.2 saattir(0.5-4 saat)6-merkaptopürinin serebrospinal sıvıya geçişi düşüktür.

6-merkaptopürinin sitotoksik etkisi kırmızı kan hücrelerinin sayısına bağlı olabilir.

Emilim:

Oral 6-merkaptopürinin biyoyararlanımı bireyler arasında önemli ölçüde değişkenlik gösterir. 7 pediyatrik hastaya 75 mg/m²'lık dozda verildiğinde, biyoyararlanımı ortalama olarak uygulanan dozun %16'sıdır(%5-37). Değişken biyoyararlanım muhtemelen, 6-merkaptopürinin karaciğerde ilk geçiş etkisine uğramasının sonucudur.

Dağılım:

6-merkaptopürinin i.v. infüzyonu (100 mg/m²/h) sonrasındaki 1 ile 4 saatte, serebrospinal sıvı seviyeleri, plazma seviyelerine tekabül eden miktarın %10-25 arasıdır. 50-165 mg/m² arasındaki oral uygulama sonrasındaki serebrospinal sıvı seviyeleri algılanamamıştır.

Biyotransformasyon:

Büyük ölçüde metabolize edilir.

Eliminasyon:

7 pediyatrik hastada, 6-merkaptopürinin eliminasyon yarılanma ömrü 90 ± 30 dakikadır, fakat aktif metabolitlerinin yarılanma ömrü daha uzundur (yaklaşık olarak 5 saat) ve total klerensi 719 ± 610 ml/min/m²'dir. 6-merkaptopürinin esas eliminasyon yolu metabolik değişimdir. Uygulanan ilacın %7'si 12 saat içinde böbreklerden elimine edilir. Ksantin oksidaz, 6-merkaptopürini inaktif metabolite (6-tiyourik asit) dönüştürür. Bu metabolit idrarla atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite, mutajenite

Diğer antimetabolitler ile yaygın kullanımda 6-merkaptopürin insanlarda potansiyel olarak mutajeniktir ve insanlarda, farelerde ve sıçanlarda kromozom hasarı rapor edilmiştir. Hüresel DNA üzerine olan etkisine bakıldığında, 6-merkaptopürin potansiyel olarak karsinojeniktir ve bu tedavi ile teorik karsinojenite riskine önem verilmelidir.

Teratojenite

6-merkaptopürin, toksik olmayan dozlarda, tavşanlarda, hamsterlarda, sıçanlarda ve farelerde embriyo ölümüne neden olmuştur. Bütün türlerde, embriyotoksisite derecesi ve malformasyon türü, doza ve uygulama zamanındaki gebelik durumuna bağlıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mısır Nişastası
Hidrojenize 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.
Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

PURİ-NETHOL 50 mg tablet, 25 adet, ŐiŐede

6.6 Beşeri tıbbi ũrũnden arta kalan maddelerin imhası ve diğer Özel Önlemler

Tũm kullanılmayan ũrũn ve atık maddeler ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolũ YŐnetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolũ YŐnetmeliđi’’ ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VLD DanıŐmanlık, Tıbbi ũrũnler ve Tanıtım Hizmetleri Ltd Őti.
Bũyũkdere Cad. No. 127 Astoria İŐ Merkezi A Blok K9 Esentepe 34394 İstanbul
Tel: 0212 340 76 84
Faks: 0212 340 76 01
e-posta: info@validtr.com

8. RUHSAT NUMARASI

132/13

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

04.10.2011

10. KŪB ‘ũn YENİLEME TARİHİ