



נובמבר 2022

רופא/ה רוקח/ת נכבד/ה,

חברת פאדאגיס מבקשת ליידע אתכם על עדכון העלון לרופא של התכשיר:

**פורי-נתול טבליות 50 מ"ג / Puri-Nethol Tablets 50mg**

החומר הפעיל בתכשיר וחוזקו: Mercaptopurine 50mg

**התוויה הרשומה לתכשיר בישראל :**

For the treatment of acute Leukemia and also in cases of chronic myelogenous Leukemia.

**מהות העדכון:**

בהודעה זו מצוינים ומסומנים ברקע צהוב עדכוני בטיחות ושינויים מהותיים בלבד. העלונים כוללים גם עדכונים נוספים אשר אינם נחשבים כמהותיים.

העלונים לצרכו ולרופא המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://israeldrugs.health.gov.il>

בברכה,

פאדאגיס ישראל סוכנויות בע"מ

### 4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.  
Lactation.

~~In view of the seriousness of the indications there are no other absolute contraindications.~~  
Concomitant use with yellow fever vaccine (see section 4.5)

### 4.4 Special warnings and precautions for use

\*\*\*

Monitoring

\*\*\*

Cytotoxicity and haematological monitoring

Treatment with mercaptopurine causes bone marrow suppression leading to leucopenia and thrombocytopenia and, less frequently, to anaemia. Careful monitoring of haematological parameters should be conducted during therapy. The leucocyte and platelet counts continue to fall after treatment is stopped, so at the first sign of an abnormally large fall in the counts, treatment should be interrupted immediately. Bone marrow suppression is reversible if mercaptopurine is withdrawn early enough.

\*\*\*

Substantial dose reductions are generally required for homozygous-TPMT deficiency patients to avoid the development of life-threatening bone marrow suppression.

\*\*\*

Renal toxicity

During remission induction when rapid cell lysis is occurring, uric acid levels in blood and urine should be monitored as hyperuricaemia and/or hyperuricosuria may develop, with the risk of uric acid nephropathy. Hydration and urine alkalinisation may minimize potential renal complications.

\*\*\*

**Renal and/or hepatic impairment**

\*\*\*

Pancreatitis in off-label treatment of patients with inflammatory bowel disease

Pancreatitis has been reported to occur at a frequency of  $\geq 1/100$  to  $< 1/10$  ("common") in patients treated for the unlicensed indication inflammatory bowel disease.

Mutagenicity and carcinogenicity

\*\*\*

In view of its action on cellular deoxyribonucleic acid (DNA) mercaptopurine is potentially carcinogenic and consideration should be given to the theoretical risk of carcinogenesis with this treatment.

\*\*\*

~~Reports of hepatosplenic~~ Hepatosplenic T-cell lymphoma has in the inflammatory bowel disease (IBD) population have been reported in patients with inflammatory bowel disease\* treated with azathioprine (the prodrug to mercaptopurine) or mercaptopurine, either with or without concomitant treatment received when mercaptopurine is used in combination with anti-TNF alpha antibody. This rare type of T cell lymphoma has an aggressive disease course and is usually fatal agents (see also section 4.8 Undesirable Effects).

\*inflammatory bowel disease (IBD) is an unlicensed indication.

\*\*\*

**Infections**

\*\*\*

If the patient is infected during treatment appropriate measures should be taken, which may include appropriate antimicrobial therapy and supportive care.

\*\*\*

### **Anticoagulants**

When oral anticoagulants are co-administered with mercaptopurine, a reinforced monitoring of INR (International Normalised Ratio) is recommended (see section 4.5)

\*\*\*

## **4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction**

\*\*\*

### **Effects of mercaptopurine on other medicinal products**

Concomitant administration of yellow fever vaccine is contraindicated, due to the risk of fatal disease in immunocompromised patients (see section 4.3)

\*\*\*

### **Anticoagulants**

Inhibition of the anticoagulant effect of warfarin, and acenocoumarol has been reported when co-administered given with mercaptopurine has been reported; therefore higher doses of the anticoagulant may be needed (see section 4.5). Monitoring of the INR (International Normalised Ratio) value is recommended during concomitant administration with oral anticoagulants.

### **Antiepileptics**

Cytotoxic agents may decrease the intestinal absorption of phenytoin. Careful monitoring of the phenytoin serum levels is recommended. It is possible that the levels of other anti-epileptic medicinal products may also be altered. Serum antiepileptic levels should be closely monitored during treatment with mercaptopurine, making dose adjustments as necessary.

\*\*\*

### **Infliximab**

\*\*\*

Therefore, close monitoring of haematological parameters is necessary if mercaptopurine is administered with concomitant Infliximab therapy.

\*\*\*

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### **Contraception in males and females**

Evidence of the teratogenicity of mercaptopurine in humans is equivocal. Both sexually active men and women should use effective methods of contraception during treatment and for at least three months after receiving the last dose. Animal studies indicate embryotoxic and embryolethal effects (see section 5.3).

### **Pregnancy**

Mercaptopurine should not be given to patients who are pregnant or likely to become pregnant without careful assessment of risk versus benefit.

\*\*\*

There have been reports of premature birth and low birth weight following maternal exposure to mercaptopurine. There have also been reports of congenital abnormalities and spontaneous abortion following either maternal or paternal exposure. Multiple congenital abnormalities have been reported following maternal mercaptopurine treatment in combination with other chemotherapy agents.

A more recent epidemiological report suggests that there is no increased risk of preterm births, low birth weight at term, or congenital abnormalities in women exposed to mercaptopurine during pregnancy.

It is recommended that newborns of women exposed to mercaptopurine during pregnancy are monitored for haematological and immune system disturbances.

### Breast-feeding

Mercaptopurine has been ~~detected~~ identified in the **colostrum** and breast milk of ~~transplant patients receiving immunosuppressive therapy with a pro-drug of mercaptopurine~~ **women receiving azathioprine treatment and thus women receiving mercaptopurine should not breast-feed.**

### Fertility

\*\*\*

Transient profound oligospermia has been reported following exposure to mercaptopurine **in combination with corticosteroids**

### Pregnancy

~~The use of mercaptopurine should be avoided whenever possible during pregnancy, particularly during the first trimester. In any individual case the potential hazard to the foetus must be balanced against the expected benefit to the mother.~~

~~As with all cytotoxic chemotherapy, adequate contraceptive precautions should be advised if either partner is receiving mercaptopurine tablets, during treatment and for at least three months after receiving the last dose.~~

~~Studies of mercaptopurine in animals have shown reproductive toxicity (See section 5.3 Preclinical safety data). The potential risk for humans is largely unknown.~~

\*\*\*

## 4.8 Undesirable Effects

\*\*\*

Body System		Side effects
***		
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (including cysts and polyps)	<b>Unknown</b> <del>Very Rare</del>	Hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease (IBD) (an unlicensed indication) when used in combination with anti-TNF agents (see Section 4.4.)
***		
Blood and Lymphatic System Disorders	<b>Common</b> <del>Uncommon</del>	Anaemia
***		
Immune System Disorders	<b>Uncommon</b> <del>Rare</del>	Hypersensitivity reactions with the following manifestations have been reported: Arthralgia; skin rash; drug fever.
	<b>Rare</b>	Hypersensitivity reactions with

	Very rare	the following manifestations have been reported: Facial oedema
Metabolism and nutrition disorders	Common <del>Uncommon</del>	Anorexia
***		
Gastrointestinal Disorders	Common	Nausea; vomiting; pancreatitis in the IBD population (an unlicensed indication), stomatitis
***		
Hepatobiliary Disorders	Uncommon <del>Rare</del>	Hepatic necrosis
***		
Reproductive system and breast disorders	Rare <del>Very Rare</del>	Transient oligospermia

\*\*\*

### 5.3 Preclinical safety data

#### Genotoxicity

#### Carcinogenesis, mutagenesis

Mercaptopurine in common with other antimetabolites, is potentially mutagenic in man and causes chromosome chromosomal damage has been reported aberrations in vitro and in vivo in mice and rats and man.

\*\*\*

### 6.6 Instructions for Use/Handling

\*\*\*

#### Safe handling

\*\*\*

Anyone handling Puri-Nethol should wash their hands before and after administering a dose. To decrease the risk of exposure, parents and care givers should wear disposable gloves when handling Puri-Nethol.

Puri-Nethol contact with skin or mucous membrane must be avoided. If Puri-Nethol comes into contact with skin or mucosa, it should be washed immediately and thoroughly with soap and water.

Women who are pregnant, planning to be or breast-feeding should not handle Puri-Nethol. (See section 4.6).

Parents / care givers and patients should be advised to keep Puri-Nethol out of the reach and sight of children, preferably in a locked cupboard. Accidental ingestion can be lethal for children.

#### Disposal

Puri-Nethol is cytotoxic. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

**1. לפני השימוש בתרופה**

**אין להשתמש בתרופה אם:**

- אם אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה סעיף 6).
- אם הינך מניקה.

**אין להתחסן בחיסון נגד קדחת צהובה שהינך נוטל פרי-נתול מאחר שזה עלול להיות קטלני.**

**אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה לפני הטיפול בפרי-נתול ספר לרופא אם:**

- חוסנת לאחרונה או אם הנך עומד לקבל חיסון. **אם חוסנת בחיסון לקדחת צהובה.**

\*\*\*

- את/ה מתכננת להביא ילד. אזהרה זו חלה על גברים ונשים כאחד. פרי-נתול עלול לפגוע בזרע או בביציות שלך (ראה סעיף "הריון, הנקה ופוריות" בעלון).

\*\*\*

נטילת פרי-נתול עלולה להגביר את הסיכון שלך ל:

\*\*\*

- חלק מהמטופלים שיש להם מחלה דלקתית של המעי וקיבלו פרי-נתול פיתחו סוג נדיר ותוקפני של סרטן הנקרא הפטוספלניק לימפומה של תאי T - (Hepatosplenic T-cell Lymphoma) (ראה סעיף 4 "תופעות לוואי"). שימוש בפרי-נתול לטיפול במחלה דלקתית של המעי (IBD) הינו התוויה לא רשומה.

\*\*\*

**שמש ואור אולטרה-סגול (UV)**

במהלך נטילת פרי-נתול, הינך רגיש יותר לשמש ולאור אולטרה-סגול (UV). יש לוודא שאתה מגביל את חשיפתך לשמש ולאור אולטרה-סגול (UV), לבש ביגוד מגן והשתמש בקרם הגנה עם מקדם הגנה גבוה.

\*\*\*

**אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות**

\*\*\*

- תרופות נוגדות-פירוסים כגון פניטואין, קארבאמאזפין. ייתכן שיהיה צורך בניטור הרמות של תרופות נוגדות-פירוסים בדם והתאמת המינון שלהן אם ידרש.

**שימוש בחיסונים בעת נטילת פרי-נתול**

אם הנך עומד להתחסן, היוועץ קודם ברופא או באחות. כאשר אתה נוטל פרי-נתול אין להתחסן בחיסונים חיים מוחלשים (כגון שפעת, BCG כגון: פוליו, חצבת, חזרת ואדמת) עד שרופא יאשר שזה בטוח עבורך, מכיוון שחיסונים מסוימים עלולים לגרום לזיהומים במהלך הטיפול בפרי-נתול.

\*\*\*

**הריון, הנקה ופוריות**

אם הרית, או אם הינך מניקה, חושבת שאולי הרית או שאת מתכננת הריון עתידי, יש להיוועץ ברופא לפני השימוש בפרי-נתול.

**הריון**

הטיפול בפרי-נתול אינו מומלץ במהלך ההריון. במיוחד בשליש הראשון, כי הוא עלול לגרום לנזק לעובר. אם הרית הרופא שלך ישקול את הסיכונים והתועלת בשבילך ובשביל העובר לפני המלצה על פרי-נתול.

**הנקה**

אין להניק בזמן השימוש בפרי-נתול. פני להתייעצות עם הרופא.

**פוריות**

השתמש באמצעי מניעה אמין בכדי למנוע הריון אם אתה או בת זוגך נוטלים פרי-נתול, למשך כל תקופת הטיפול ולפחות 3 חודשים לאחר נטילת המנה האחרונה. אזהרה זו חלה גם על גברים וגם על נשים.

- אם את/ה מתכנת להביא ילד, אין ליטול פרי-נתול ללא התייעצות תחילה עם הרופא שלך. אזהרה זו חלה על גברים ונשים כאחד. פרי-נתול עלול לפגוע בזרע או בביציות שלך.

השתמש באמצעי מניעה מהימן בכדי למנוע הריון אם אתה או בת זוגך נוטלים פרי-נתול. על גברים ונשים כאחד להמשיך להשתמש באמצעי מניעה יעיל למשך 3 חודשים לפחות לאחר סיום הטיפול. אם הינך כבר בהריון, עלייך לדבר עם הרופא שלך לפני נטילת פרי-נתול. על אישה בהריון או אישה שמתכננת הריון או מניקה לא לבוא במגע עם התכשיר פרי-נתול.

אין להניק בזמן השימוש בפרי-נתול. התייעצי עם הרופא, הרוקח או המיילדת שלך.

\*\*\*

**4. תופעות לוואי**

\*\*\*

יש לפנות מיד לרופא המומחה שלך או לבית החולים אם מופיע כל אחד מהתסמינים הבאים:

\*\*\*

- אם אתה מרגיש לא טוב באופן פתאומי (אפילו אם חום גופך תקין) ויש לך כאב בטן ובחילה מאחר שזה עלול להיות סימן של דלקת בלבלב.

\*\*\*

**תופעות לוואי שכיחות (common) - מופיעות ב- 1-10 משתמשים מתוך 100**

- בחילות או הקאות
- פגיעה בכבד, ייתכן שתופיע בבדיקות דם
- ירידה במספר תאי הדם האדומים שעלולה לגרום לך להיות עייף, חלש או עם קושי בנשימה (נקרא אנמיה)
- אובדן תאבון
- דלקת בפה (סטומטיטיס)
- ספירה נמוכה של תאי הדם האדומים (אנמיה)

**תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) - מופיעות ב- 1-10 משתמשים מתוך 1,000**

- אובדן תיאבון

- כיבים בפה
- דלקת בלבלב (פנקראטיטיס)
- כאבי מפרקים
- פריחה בעור
- חום
- נזק בלתי הפיך לכבד (נמק של הכבד)

**תופעות לוואי נדירות (rare) - מופיעות ב- 1-10 משתמשים מתוך 10,000**

- כיבים בפה
- דלקת בלבלב אשר יכולה לגרום לכאבי בטן או בחילות
- נשירת שיער
- בגברים: ירידה זמנית בספירת הזרע
- התנפחות של הפנים
- פגיעה בתאי כבד (נמק של הכבד)

- סוגים שונים של סרטן כולל סרטן הדם, לימפה ועור.

**תופעות לוואי נדירות מאוד (very rare) - מופיעות בפחות ממשתמש אחד מתוך 10,000**

- סרטן הדם (לוקמיה)
- סוג שונה של סרטן הדם (לוקמיה) מזה המטופל
- סרטן הטחול והכבד [בחולים הסובלים ממחלת מעי דלקתי (IBD)]
- כיבים במעי, הסימפטומים עשויים לכלול כאבי בטן ודימום
- בגברים: ירידה בספירת הזרע

**תופעות לוואי שכיחות אינה ידועה (תופעות שכיחותן טרם נקבעה)**

- סוג נדיר של סרטן - הפטוספלניק לימפומה של תאי T (Hepatosplenic T-cell Lymphoma) (ראה סעיף 2 - אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה)

- רגישות מוגברת לאור השמש ולאור אולטרה-סגול (UV) הגורמת לתגובות בעור