

נובמבר 2020

רופא/ה רוקח/ת נכבד/ה,

חברת פריגו מבקשת ליידע אתכם על עדכון העלון לצרכן ועלון לרופא של התכשיר:

פורי-נטול טבליות PURI-NETHOL TABLETS

הרכב התכשיר וחוזקו: mercaptopurine 50 mg

התוויה הרשומה לתכשיר בישראל :

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

בהודעה זו מצוינים רק השינויים המהותיים המוגדרים כעדכוני בטיחות על רקע צהוב. קיימים עדכונים נוספים שאינם מהותיים ואינם נכללים בהודעה זו. העלון לצרכן מפורסם במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלו מודפס על ידי פניה לבעל הרישום בטלפון 03-5773700.

בברכה,
פריגו ישראל סוכנויות בע"מ

עדכונים מהותיים בעלון לצרכן

2. לפני שימוש בתרופה

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

לפני הטיפול בפורינטול ספר לרופא אם:

- ידוע לך על רגישות לתרופה בשם אזאתיופורין, (משמשת גם לטיפול בסרטן).
- ספר לרופא אם חלית או לא חלית באבעבועות רוח, שלבקת חוגרת או דלקת כבד נגיפית מסוג B (מחלת כבד הנגרמת ע"י נגיף הפטיטיס B).
- ידוע לך הפרעה גנטית בשם תסמונת לש-נייהאן (Lesch-Nyhan Syndrome)

אם הנך מקבל טיפול לדיכוי מערכת החיסון, פורינטול עשוי להגביר את הסיכון שלך ל:

- גידולים, כולל סרטן העור. לכן, במהלך הטיפול בתרופה הימנע מחשיפה ממושכת לאור השמש, לבש ביגוד מגן והשתמש בקרם הגנה עם מקדם הגנה גבוה.
- הפרעות ריבוי תאי הדם הלבנים (lymphoproliferative disorders):
 - הטיפול בפורינטול מגביר את הסיכון לסוג סרטן מסוים הנקרא לימפופרוליפרטיב דיסאורדר (lymphoproliferative disorder). כאשר הטיפול כולל מספר תרופות המדכאות את מערכת החיסון (כולל תיופורין), מצב זה עלול להוביל למוות.
 - שילוב של מספר תרופות לדיכוי מערכת החיסון הניתנות יחד, מעלה את הסיכון להפרעות במערכת הלימפה עקב זיהום נגיפי [הפרעות ריבוי לימפוציטים הקשורות בנגיף אפשטיין-בר (EBV)].

פריגו ישראל סוכנויות בע"מ
רחוב רקפת 1, שוהם 6083705
ת.ד. 944, שוהם 6085001
טל: 03-5773545
פקס: 03-5773730

נטילת פורינטול עשויה להגביר את הסיכון שלך ל:

- התפתחות של מצב מסוכן הנקרא תסמונת שפעול מקרופאג (Macrophage Activation Syndrome) (הפעלה יתרה של תאי דם לבנים הקשורים בתהליכי דלקת) אשר בדרך כלל מתרחש באנשים הסובלים מסוגים מסוימים של דלקת מפרקים.

ילדים ומתבגרים

ערכים נמוכים של סוכר בדם (הזעה יותר מהרגיל, בחילה, סחרחורת, בלבול וכו') דווחו במספר ילדים המקבלים פורינטול, אך מרבית מהילדים היו מתחת לגיל 6 והיו בעלי משקל נמוך.

אם אינך בטוח אם זה נוגע עליך, היוועץ ברופא או ברוקח לפני נטילת פורינטול.

בדיקות דם (ראה גם סעיף 3 בעלון "כיצד תשתמש בתרופה?")

טיפול בפורינטול עלול להשפיע על מח העצם. זה אומר שיתכן ויהיה בדמך מספר קטן יותר מהרגיל של תאי דם לבנים, טסיות ותאי דם אדומים (פחות נפוח). בתחילת הטיפול הרופא יפנה אותך לבצע בדיקת דם יומית ובמהלך הטיפול לפחות בדיקה שבועית. זאת על מנת לנטר את רמות תאים אלו בדמך. אם הינך מפסיק את הטיפול מספיק מוקדם, רמות תאי הדם יחזרו לערכים נורמליים.

תפקודי כבד

לפורינטול השפעה רעילה על הכבד. לכן, הרופא יפנה אותך לבדיקות תפקודי כבד שבועיות במהלך הטיפול בפורינטול. במידה וכבר יש לך מחלת כבד או אם אתה לוקח תרופות נוספות שלהן השפעה על הכבד, תדירות הבדיקות תעלה. אם אתה שם לב להצהבה של הלבן בעיניים או של העור (צהבת) יש לדווח על כך מיידית לרופא, מאחר ויתכן שיהיה צורך בהפסקה מיידית של הטיפול בפורינטול.

תגובות בין תרופתיות

- אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם, תרופות צמחיות ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם אתה לוקח:
- אלופורינול, טיפופורינול, אוקסיפורינול, או פבוקסוסטאט – (לטיפול בשיגדון). אולסאלזין (לטיפול בדלקת כיבית של המעי הגס).
 - אינפליקסימאב (לטיפול במחלת קרוהן או בדלקת כיבית של המעי הגס, בדלקת מפרקים שגרנית (ראומטואידית), בדלקת חוליות מקשחת או בספחת (פסוריאזיס) קשה).
 - ווארפרין או אסנוקומרול (acenocoumarol) נוגדי קרישה (לדילול הדם).

הריון

הטיפול בפורינטול 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 פורינטול.

פוריות

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

4. תופעות לוואי

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

- תגובה אלרגית הכוללת התנפחות הפנים או לפעמים הפה והגרון (תופעה נדירה מאוד).
- הצהבת העור או האזור הלבן של העין. יש להפסיק מיד את הטיפול בפורינטול אם זה קורה.

התייעץ עם הרופא אם אחת מתופעות הלוואי הבאות מופיעה אצלך:

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

- ספירה נמוכה של תאי הדם האדומים (אנמיה).

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

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

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

- סרטן הטחול והכבד [בחולים הסובלים ממחלת מעי דלקתי (IBD)]
- תופעות לוואי בתדירות שאינה ידועה (התדירות לא ניתנת לכימות מהמידע הקיים)
- רגישות מוגברת לאור השמש ולאור אולטרה-סגול (UV).

עדכונים מהותיים בעלון לרופא

4.2 Posology and Method of Administration

Medicinal product interaction:

When xanthine oxidase inhibitors, such as allopurinol, oxipurinol or thiopurinol and mercaptopurine are administered concomitantly it is essential that only 25 % of the usual dose of mercaptopurine is given since these agents decreases the rate of catabolism of mercaptopurine. Concomitant administration of other xanthine oxidase inhibitors, such as febuxostat, should be avoided (see section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interactions).

4.3 Contraindications

Lactation.

4.4 Special warnings and precautions for use

Immunisation using a live organism vaccine has the potential to cause infection in immunocompromised hosts. Therefore, immunisations with live organism vaccines are not recommended in patients with ALL or AML. In all cases, patients in remission should not receive live organism vaccines until the patient is deemed to be able to respond to the vaccine. The interval between discontinuation of chemotherapy and restoration of the patient's ability to respond to the vaccine depends on the intensity and type of immunosuppression-causing medications used, the underlying disease, and other factors.

Monitoring

Bone marrow suppression

Treatment with mercaptopurine causes bone marrow suppression leading to leukopenia and thrombocytopenia and, less frequently, to anaemia. Full blood counts must be taken frequently during remission induction. During maintenance therapy, complete blood counts, including platelets, should be regularly monitored and more frequently if high dosage is used or if severe renal and/or hepatic disorder is present.

Increased haematological monitoring of the patient is advised when switching between different pharmaceutical formulations of mercaptopurine.

The dosage of mercaptopurine may need to be reduced when this agent is combined with other drugs whose primary or secondary toxicity is myelosuppression (see section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interactions: Myelosuppressive agents). Hepatotoxicity mercaptopurine is hepatotoxic and liver function tests should be monitored weekly during treatment. Gamma glutamyl transferase (GGT) levels in plasma may be particularly predictive of withdrawal due to hepatotoxicity. More frequent monitoring may be advisable in those with pre-existing liver disease or receiving other potentially hepatotoxic therapy. The patient should be instructed to discontinue mercaptopurine immediately if jaundice becomes apparent.

TPMT Deficiency

There are individuals with an inherited deficiency of the enzyme thiopurine methyltransferase (TPMT) who may be unusually sensitive to the myelosuppressive effect of mercaptopurine and prone to developing rapid bone marrow depression following the initiation of treatment with mercaptopurine. This problem could be exacerbated by co-administration with medicinal products that inhibit TPMT, such as olsalazine, mesalazine or sulfasalazine. Also a possible association between decreased TPMT activity and secondary leukaemias and myelodysplasia has been reported in individuals receiving mercaptopurine in combination with other cytotoxics (see section 4.8 Undesirable effects). Approximately 0.3% (1:300) of patients have little or no detectable enzyme activity. Approximately 10% of patients have low or intermediate TPMT activity and 90% of individuals have normal TPMT activity. There may also be a group of approximately 2% who have very high TPMT activity. Some laboratories offer testing for TPMT deficiency, although these tests have not been shown to identify all patients at risk of severe toxicity. Therefore close monitoring of blood counts is still necessary.

Hypersensitivity

Patients suspected to have previously presented with a hypersensitivity reaction to mercaptopurine should not be recommended to use its pro-drug azathioprine, unless the patient has been confirmed as hypersensitive to mercaptopurine with allergological tests, and tested negative for azathioprine. As azathioprine is a pro-drug of mercaptopurine, patients with a previous history of hypersensitivity to azathioprine must be assessed for hypersensitivity to mercaptopurine prior to initiating treatment.

Mutagenicity and carcinogenicity

Patients receiving immunosuppressive therapy, including Puri-Nethol are at an increased risk of developing lymphoproliferative disorders and other malignancies, notably skin cancers (melanoma and non-melanoma), sarcomas (Kaposi's and non-Kaposi's) and uterine cervical cancer in situ. The increased risk appears to be related to the degree and duration of immunosuppression. It has been reported that discontinuation of immunosuppression may provide partial regression of the lymphoproliferative disorder.

A treatment regimen containing multiple immunosuppressants (including thiopurines) should therefore be used with caution as this could lead to lymphoproliferative disorders, some with reported fatalities. A combination of multiple immunosuppressants, given concomitantly increases the risk of Epstein-Barr virus (EBV)-associated lymphoproliferative disorders.

Macrophage activation syndrome

Macrophage activation syndrome (MAS) is a known, life-threatening disorder that may develop in patients with autoimmune conditions, in particular with inflammatory bowel disease (IBD) (unlicensed indication), and there could potentially be an increased susceptibility for developing the condition with the use of mercaptopurine. If MAS occurs, or is suspected, evaluation and treatment should be started as early as possible, and treatment with mercaptopurine should be discontinued. Physicians should be attentive to symptoms of infection such as EBV and cytomegalovirus (CMV), as these are known triggers for MAS.

Paediatric population

Cases of symptomatic hypoglycaemia have been reported in children with ALL receiving mercaptopurine (see Section 4.8 Undesirable Effects). The majority of reported cases were in children under the age of six or with a low body mass index.

Infections

Patients treated with mercaptopurine alone or in combination with other immunosuppressive agents, including corticosteroids, have shown increased

susceptibility to viral, fungal and bacterial infections, including severe or atypical infection, and viral reactivation. The infectious disease and complications may be more severe in these patients than in non-treated patients.

Prior exposure to or infection with varicella zoster virus should be taken into consideration prior to starting treatment. Local guidelines may be considered, including prophylactic therapy if necessary. Serologic testing prior to starting treatment should be considered with respect to hepatitis B. Local guidelines may be considered, including prophylactic therapy for cases which have been confirmed positive by serologic testing. Cases of neutropenic sepsis have been reported in patients receiving mercaptopurine for ALL.

Lesch-Nyhan syndrome

Limited evidence suggests that neither mercaptopurine nor its pro-drug azathioprine are effective in patients with the rare inherited condition complete hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase deficiency (Lesch-Nyhan syndrome). The use of mercaptopurine or azathioprine is not recommended in these patients.

UV exposure

Patients treated with mercaptopurine are more sensitive to the sun. Exposure to sunlight and UV light should be limited, and patients should be recommended to wear protective clothing and to use a sunscreen with a high protection factor.

Xanthine oxidase inhibitors

Patients treated with the xanthine oxidase inhibitors allopurinol, oxipurinol or thiopurinol, and mercaptopurine should only receive 25 % of the usual dose of mercaptopurine since allopurinol decreases the rate of catabolism of mercaptopurine (see Section 4.2 Posology and method of administration and Section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction).

Anticoagulants

Inhibition of the anticoagulant effect of warfarin and acenocoumarol has been reported when co-administered with mercaptopurine; therefore higher doses of the anticoagulant may be needed (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Vaccinations with live organism vaccines are not recommended in immunocompromised individuals (see section 4.4 Special warnings and precautions for use).

The administration of mercaptopurine with food may decrease systemic exposure slightly. Mercaptopurine may be taken with food or on an empty stomach, but patients should standardise the method of administration to avoid large variability in exposure. The dose should not be taken with milk or dairy products since they contain xanthine oxidase, an enzyme which metabolises mercaptopurine and might therefore lead to reduced plasma concentrations of mercaptopurine.

Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol and other xanthine oxidase inhibitors

Other xanthine oxidase inhibitors, such as febuxostat, may decrease the metabolism of mercaptopurine. Concomitant administration is not recommended as data are insufficient to determine an adequate dose reduction.

Infliximab

Interactions have been observed between azathioprine, a pro-drug of mercaptopurine, and infliximab. Patients receiving ongoing azathioprine experienced transient increases in 6-TGN (6-thioguanine nucleotide, an active metabolite of azathioprine) levels and decreases in the mean leukocyte count in the initial weeks following infliximab infusion, which returned to previous levels after 3 months.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

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
Infections and infestations	Uncommon	Bacterial and viral infections, infections associated with neutropenia

<u>Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (including cysts and polyps)</u>	Rare	Neoplasms including lymphoproliferative disorders, skin cancers (melanomas and non-melanomas), sarcomas (Kaposi's and non-Kaposi's) and uterine cervical cancer in situ (see section 4.4).
	Very Rare	Secondary Leukaemia and myelodysplasia (see section 4.4 Special warnings and precautions for use); hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with IBD (an unlicensed indication) when used in combination with anti-TNF agents (see section 4.4. Special warnings and precautions for use).
<u>Blood and Lymphatic System Disorders</u>	Very common	Bone marrow suppression; leucopenia and thrombocytopenia.
	Uncommon	Anaemia
Immune System Disorders	Rare	Hypersensitivity reactions with the following manifestations have been reported: Arthralgia; skin rash; drug fever.
	Very rare	Hypersensitivity reactions with the following manifestations have been reported: Facial oedema
<u>Metabolism and nutrition disorders</u>	Uncommon	Anorexia
	Not known	Hypoglycaemia#
Gastrointestinal Disorders	Common	Nausea; vomiting; pancreatitis in the IBD population (an unlicensed indication)
	Rare	Oral ulceration; pancreatitis (in the licensed indications)
	Very rare	Intestinal ulceration
<u>Hepatobiliary Disorders</u>	Common	Biliary stasis; hepatotoxicity
	Rare	Hepatic necrosis
<u>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</u>	Rare	Alopecia
	Not known	Photosensitivity
<u>Reproductive system and breast disorders</u>	Very Rare	Transient oligospermia



פריגו ישראל סוכנויות בע"מ
רחוב רקפת 1, שוהם 6083705
ת.ד. 944, שוהם 6085001
טל: 03-5773545
פקס: 03-5773730