

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mercaptopurin Orion 50 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg merkaptopuriinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 89,4 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Vaaleankeltainen, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, jonka halkaisija on 9 mm. Tabletin toisella puolella on merkintä ”ORN 71”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vakava tai melko vakava tulehduksellinen suolistosairaus (IBD) (Crohnin tauti tai haavainen paksunsuolentulehdus) potilailla, jotka tarvitsevat kortikosteroidihoitoa; potilailla, jotka eivät siedä kortikosteroidihoitoa tai potilailla, joilla ei saada vastetta tavanomaisilla ensisijaishoitona käytettävillä lääkkeillä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Molemmissa käyttöaiheissa annostus on 1–1,5 mg painokiloa kohti päivässä.

Hoito voidaan aloittaa annoksella 50 mg päivässä ensimmäisen viikon ajan. Annos voidaan nostaa tämän jälkeen tarvittavalle tasolle, mikäli potilaalla ei esiinny haittavaikutuksia.

Merkaptopuriini metaboloituu tiopuriinimetyylitransferaasin (TPMT) välityksellä. Potilailla, joilla on perinnöllinen osittain pienentynyt tai matala TPMT-aktiivisuus, on suurentunut riski saada vakavia haittavaikutuksia tavanomaisilla 6-merkaptopuriiniannoksilla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Jos merkaptopuriinin metabolanopeus on osittain pienentynyt, on hoidossa käytettävä normaalia pienempää annosta. Jos metabolanopeus on matala, potilaalla on huomattavasti suurentunut riski saada vakavia haittavaikutuksia, ja merkaptopuriini on korvattava muulla lääkkeellä. Potilaat, joilla on vähentynyt TPMT:n aktiivisuus, voidaan tunnistaa genotyypityksen tai fenotyypityksen avulla. TPMT-testillä ei voi korvata merkaptopuriinihoitoa saavien potilaiden turvallisuusseurantaa (ks. kohta 4.4).

Täydellinen verenkuva ja maksan toimintaa mittaavat kokeet (ALAT, AFOS) on syytä tarkistaa ennen hoidon aloitusta, kahden viikon välein ensimmäisen kahden kuukauden ajan ja tämän jälkeen kolmen kuukauden välein (ks. kohta 4.4).

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

2–17 vuotiaille lapsille annos on 1–1,5 mg painokiloa kohti kerran päivässä.

Annostus iäkkäille potilaille

Iäkkäiden potilaiden hoidosta on rajallisesti tutkimustietoa. Yleensä annos valitaan varovaisemmin, esim. annostusalueen alkupäästä. On suositeltavaa seurata näiden potilaiden munuaisten ja maksan toimintaa, ja jos vajaatoimintaa ilmenee, Mercaptopurin Orion -annoksen pienentämistä on harkittava.

Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

6-merkaptopuriiniin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu virallisesti munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Tämän vuoksi erityisiä annossuosituksia ei voida antaa. Munuaisten vajaatoiminta saattaa hidastaa merkaptopuriiniin ja sen metaboliittien poistumista ja siten suurentaa kumulatiivista vaikutusta. Tämän vuoksi aloitusannoksen pienentämistä on harkittava potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Potilaita on seurattava jatkuvasti annokseen liittyvien haittavaikutusten varalta.

Annostus maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

6-merkaptopuriiniin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu virallisesti maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Tämän vuoksi erityisiä annossuosituksia ei voida antaa. Merkaptopuriiniin poistuminen elimistöstä saattaa hidastua. Siksi aloitusannoksen pienentämistä on harkittava potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Potilaita on seurattava jatkuvasti annokseen liittyvien haittavaikutusten varalta. Merkaptopuriini on maksatoksisista, minkä takia maksan toiminnan seuraaminen on suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Yhdistelmä ksantiinioksidaasin estäjien kanssa

Allopurinoli ja muut ksantiinioksidaasin estäjät vähentävät 6-merkaptopuriiniin kataboloitumista. Kun allopurinolia ja 6-merkaptopuriinia annetaan samanaikaisesti, on äärimmäisen tärkeää, että potilaalle annetaan vain neljännes normaalista 6-merkaptopuriiniannoksesta. Muita ksantiinioksidaasin estäjiä tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on NUDT15-variantti

Potilailla, joilla on periytynyt mutatoitunut NUDT15-geeni, on suurempi vakavan 6-merkaptopuriinitoksisuuden riski (ks. kohta 4.4). Näillä potilailla annosta on yleensä vähennettävä, ja annosta on pienennettävä erityisesti niiden potilaiden tapauksessa, jotka ovat NUDT15-variantin homotsygootteja (ks. kohta 4.4). NUDT15-varianttien genotyyppitestausta voidaan harkita ennen 6-merkaptopuriinihoidon aloittamista. Kaikissa tapauksissa on tarkkailtava tarkasti verenkuva.

Antotapa

Mercaptopurin Orion voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan, mutta potilaan on otettava lääke aina samalla tavalla. Annosta ei pidä ottaa maidon tai muiden maitotuotteiden kanssa (ks. kohta 4.5). Mercaptopurin Orion on otettava vähintään tunti ennen maidon tai maitotuotteiden nauttimista tai kaksi tuntia niiden nauttimisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö keltakuumerokotteen kanssa (ks. kohta 4.5).

Matala TPMT-entsyymien aktiivisuus (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sytotoksisuus ja hematologinen seuranta

Hoito 6-merkaptopuriinilla aiheuttaa luuydinsuppression, joka aiheuttaa leukopeniaa ja trombosytopeniaa sekä harvinaisemmissa tapauksissa anemiaa. Hematologisia parametreja on seurattava huolellisesti hoidon aikana. Veren hemoglobiini, leukosyytit, neutrofiilit, lymfosyytit ja trombosyytit on syytä tarkistaa ennen hoidon aloitusta, kahden viikon välein ensimmäisen kahden kuukauden ajan ja tämän jälkeen kolmen kuukauden välein. Leukosyyttien ja verihiutaleiden määrät laskevat vielä hoidon loputtuakin, joten hoito on keskeytettävä heti, kun ilmaantuu ensimmäinen merkki epänormaalin suuresta arvojen laskemisesta. Luuydinsuppressio on palautuva, jos 6-merkaptopuriinihoito keskeytetään ajoissa.

Merkaptopuriini metaboloituu TPMT-entsyymien välityksellä. Perinnöllisesti puuttuva tai vähäinen TPMT:n aktiivisuus lisää riskiä merkaptopuriinin aiheuttamiin haittavaikutuksiin (myelosuppressio, pansytopenia ja mahdollisesti sekundaariset neoplasiat). Ongelma voi pahentua entisestään, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti merkaptopuriinin metaboliaa estäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.5). TPMT-puutteisilla (arviolta 0,3 % väestöstä) vaikea luuydinloma on väistämätön tavanomaisia tiopuriiniannoksia käytettäessä.

TPMT-aktiivisuus on geneettisesti määräytyvä ominaisuus. TPMT-geenin alleelit johtavat erityisesti homotsygoottisena esiintyessään matalaan TPMT-entsyymiaktiivisuuteen. Potilaat voidaan jakaa TPMT-entsyymiaktiivisuuden suhteen niihin, joilla merkaptopuriinin metaboloitumisnopeus on normaali, osittain pienentynyt tai matala. Jos merkaptopuriinin metabolanopeus on osittain pienentynyt, potilaalla on suurentunut riski saada merkaptopuriinin aiheuttamia haittavaikutuksia ja hoidossa on käytettävä normaalia pienempää merkaptopuriinin annosta (ks. kohta 4.2). Jos potilaan TPMT-entsyymiaktiivisuus on matala, potilaalla on huomattavasti suurentunut riski saada merkaptopuriinin aiheuttamia haittavaikutuksia, ja merkaptopuriini on korvattava muulla lääkkeellä (ks. kohta 4.3).

Suuri osa TPMT:n vähentyneestä aktiivisuudesta aiheuttavista polymorfioista löydetään yleensä luotettavasti geenitestillä, mutta näiden kokeiden ei ole osoitettu voivan tunnistaa kaikkia potilaita, joilla on vakavan toksisuuden riski. Vaikka geenitutkimukset helpottavat verisoluihin kohdistuvan riskin ennaltaehkäisyä (ks. kohdat 4.2 ja 4.3), ne eivät poista huolellisen verenkuvan- ja turvallisuusseurannan tarvetta eivätkä auta ennakoimaan lääkkeen muita haittoja, kuten maksatoksisuutta.

Mahdollisesta yhteydestä vähentyneen TPMT-aktiivisuuden ja toissijaisten leukemioiden ja myelodysplasian välillä on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet 6-merkaptopuriinia yhdistettynä muihin solunsalpaajiin (ks. kohta 4.8).

Immuunivasteen heikkeneminen

Immunisointi eläviä organismeja sisältävällä rokotteella saattaa aiheuttaa infektion immuunipuutteisilla potilailla. Tämän vuoksi immunisointia eläviä organismeja sisältävillä rokotteilla ei suositella.

Immunosuppressiivista hoitoa, myös merkaptopuriinia, saavilla potilailla on muita suurempi riski lymfoproliferatiivisten sairauksien ja muiden pahanlaatuisten sairauksien, etenkin ihosyöprien (melanooma ja muu kuin melanooma), sarkoomien (Kaposin ja muu kuin Kaposin sarkooma) ja kohdunkaulan *in situ* -karsinooman kehittymisestä. Lisääntynyt riski vaikuttaa liittyvän immunosuppression asteeseen ja keston. On ilmoitettu, että immunosuppression lopettaminen saattaa johtaa lymfoproliferatiivisen sairauden osittaiseen regressoitumiseen.

Useita immunosuppressantteja (myös tiopuriineja) sisältävää hoito-ohjelmaa on toteutettava varovasti, koska se voi aiheuttaa lymfoproliferatiivisia sairauksia, myös sellaisia, joiden on ilmoitettu johtaneen kuolemaan. Usean samanaikaisesti annettavan immunosuppressantin yhdistelmä lisää Epstein–Barrin virukseen (EBV:hen) liittyvien lymfoproliferatiivisten sairauksien kehittymistä.

Hepatotoksisuus

Mercaptopurin Orion on hepatotoksinen, ja potilasta on seurattava hoidon aikana maksan toimintaa mittaavilla kokeilla (seerumin ALAT ja AFOS) ennen hoidon aloitusta, kahden viikon välein ensimmäisen kahden kuukauden ajan ja tämän jälkeen kolmen kuukauden välein. Potilasta on kehoitettava lopettamaan Mercaptopurin Orion -hoito välittömästi, jos tällä havaitaan merkkejä keltaisuudesta (ks. kohta 4.8).

Haimatulehdus potilailla, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus

Haimatulehdistusta on ilmoitettu esiintyvän potilailla, jotka saavat hoitoa tulehdukselliseen suolistosairauteen.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Kromosomipoikkeamien lisääntymistä havaittiin leukemiapotilaiden perifeerisissä lymfosyyteissä, munuaissolukarsinoomaa sairastavalla potilaalla, joka sai ilmoittamattoman annoksen 6-merkaptopuriinia, sekä potilailla, joilla on krooninen munuaissairaus ja joita hoidettiin annoksella 0,4–1,0 mg/kg/vuorokausi.

6-merkaptopuriini vaikuttaa solujen deoksiribonukleiinihappoon (DNA), mikä tekee siitä mahdollisesti karsinogeenisen. Tämän vuoksi hoidon yhteydessä tulee ottaa huomioon karsinogeneesin teoreettinen riski.

Hepatospleenistä T-solulymfoomaa on raportoitu potilaissa, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus ja joita hoidetaan atsatiopriinilla (6-merkaptopuriinin aihiolääke) tai 6-merkaptopuriinilla riippumatta siitä, hoidetaanko potilasta samanaikaisesti TNF-salpaajilla. Tällä harvinaisella T-solulymfoomatyypillä on aggressiivinen taudinkulku ja se johtaa yleensä kuolemaan (ks. myös kohta 4.8).

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS) on tunnettu hengenvaarallinen sairaus, joka voi kehittyä autoimmunisairauksista, etenkin tulehduksellisesta suolistosairaudesta (IBD:stä) kärsiville potilaille. Alttius sairauden kehittymiselle saattaa lisääntyä merkaptopuriinin käytön yhteydessä. Jos makrofagiaktivaatio-oireyhtymä kehittyy tai jos sitä epäillään, sen arviointi ja hoito on aloitettava mahdollisimman varhain, ja merkaptopuriinihoito on lopetettava. Lääkäreiden on tarkkailtava potilaita esimerkiksi EBV:n ja sytomegaloviruksen aiheuttamien infektiioireiden varalta, sillä niiden tiedetään aiheuttavan makrofagiaktivaatio-oireyhtymää.

Infektiot

Pelkkää 6-merkaptopuriinia tai 6-merkaptopuriinia toisten immunosuppressiivisten aineiden, mukaan lukien kortikosteroidit, kanssa saaneilla potilailla on havaittu virus-, sieni- ja bakteeri-infektioille alttiuden lisääntymistä, mukaan lukien vakava tai ei-tyypillinen infektio, sekä virusten uudelleenaktivoitumista. Infektiosairaudet ja komplikaatiot voivat olla vakavampia näillä potilailla kuin hoitamattomilla potilailla.

Aiempi varicella zoster-virukselle altistuminen tai -infektio on otettava huomioon, ennen kuin mitään hoitoa aloitetaan. Paikalliset ohjeet voidaan tarvittaessa ottaa huomioon, mukaan lukien ennalta ehkäisevä hoito. Hepatiitti B:n serologista testausta on harkittava ennen hoidon aloittamista. Paikalliset ohjeet voidaan tarvittaessa ottaa huomioon, mukaan lukien ennalta ehkäisevä hoito tapauksissa, joissa positiivisuus on vahvistettu serologisella testauksella. Neutropeenistä sepsistä on ilmoitettu ilmenneen 6-merkaptopuriinia saaneilla potilailla, joilla on akuutti lymfoblastileukemia (ALL).

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

PML on JC-viruksen aiheuttama opportunistinen infektio, jota on raportoitu tiopuriineja muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa saaneilla potilailla. Immunosuppressiivinen hoito tulee keskeyttää ensimmäisten PML-infektioon viittaavien merkkien tai oireiden ilmetessä, ja diagnoosi tulee määrittää asianmukaisten arviointien perusteella.

Potilaat, joilla on NUDT15-variantti

Potilailla, joilla on periytynyt mutatoitunut NUDT15-geeni, on suurempi vakavan 6-merkaptopuriinitoksisuuden, kuten varhaisen leukopenian ja hiustenlähdön, riski tavallisilla tiopuriinihoidossa käytetyillä annoksilla. Näillä potilailla annosta on yleensä vähennettävä, ja annosta on pienennettävä erityisesti niiden potilaiden tapauksessa, jotka ovat NUDT15-variantin homotsygootteja (ks. kohta 4.2). NUDT15 c.415C>T:n esiintymistiheys vaihtelee etnisesti: sitä esiintyy noin 10 prosentilla itäaasialaisista, 4 prosentilla latinalaisamerikkalaisista, 0,2 prosentilla eurooppalaisista ja 0 prosentilla afrikkalaisista. Kaikissa tapauksissa on tarkkailtava tarkasti verenkuvaa.

Pediatriset potilaat

Symptomaattista hypoglykemiaa on raportoitu akuuttia lymfoblastileukemiaa (ALL:ää) sairastavilla lapsilla, jotka saivat 6-merkaptopuriinia (ks. kohta 4.8). Suurimassa osassa tapauksista lapset olivat alle kuusivuotiaita tai heillä oli alhainen painoindeksi.

Yhteisvaikutukset

INR-seurantavälejä (International Normalised Ratio) on suositeltavaa tihentää, kun potilaalle annetaan samanaikaisesti suun kautta otettavia antikoagulantteja (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

6-merkaptopuriinin antaminen aterian yhteydessä voi vähentää systeemistä altistumista hieman, muttei todennäköisesti ole kliinisesti merkitsevää. Tämän vuoksi Mercaptopurin Orion voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan, mutta potilaan on otettava lääke aina samalla tavalla. Annosta ei pidä ottaa maidon tai maitotuotteiden kanssa, sillä ne sisältävät ksantiinioksidaasia, joka on 6-merkaptopuriinia metaboloiva entsyymi ja saattaa siksi alentaa merkaptopuriinin pitoisuutta plasmassa.

Merkaptopuriinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Samanaikainen antaminen keltakuumerokotteen kanssa on vasta-aiheista kuolemaan johtavan sairauden riskin vuoksi immuunipuutteisilla potilailla (ks. kohta 4.3).

Rokotteita, jotka sisältävät eläviä organismeja, ei suositella immuunipuutteisille potilaille (ks. kohta 4.4) infektoriskin vuoksi. Immuunipuutos voi myös heikentää immuunivasteen kehittymistä rokotteelle.

Merkaptopuriini voi heikentää varfariinin sekä muiden suun kautta otettavien antikoagulanttien veren hyytymistä estäviä vaikutuksia. INR seurantavälejä (International Normalised Ratio) on suositeltavaa tihentää, kun potilaalle annetaan samanaikaisesti suun kautta otettavia antikoagulantteja (ks. kohta 4.4) ja tarvittaessa muuttaa antikoagulantin annosta tarpeen mukaan.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset merkaptopuriiniin

Kun allopurinolia ja Mercaptopurin Orion -tabletteja annetaan samanaikaisesti, on äärimmäisen tärkeää, että potilaalle annetaan vain neljännes normaalista Mercaptopurin Orion -annoksesta, sillä allopurinoli hidastaa 6-merkaptopuriinin metaboliaa ksantiinioksidaasin kautta. Tarkka hematologinen seuranta on tärkeää yhteiskäytön aikana. Myös muut ksantiinioksidaasin estäjät, kuten febuksostaatti, voivat vähentää merkaptopuriinin metaboloitumista, eikä samanaikaista antamista suositella, sillä käytettävissä ei ole riittäviä tietoja annoksen asianmukaista pienentämistä varten.

Merkaptopuriinin annosta voidaan joutua vähentämään myös, jos annetaan muita myelosuppressiivisiä lääkkeitä. Samanaikainen käyttö trimetopriimi-sulfametoksatsolin kanssa lisää riskiä luuydinlamaan/-toksisuuteen.

Klotsapiinin samanaikainen käyttö lisää riskiä agranulosytoosiin ja samanaikaista käyttöä merkaptopuriinin kanssa on syytä välttää.

Ribaviriini on IMPDH-entsyymien (inosiini-6-fosfaattidehydrogenaasi) estäjä, minkä seurauksena aktiivisten 6-tioguaaniinukleotidien tuotanto on vähäisempää. Merkaptopuriinin ja ribaviriinin samanaikaisen käytön jälkeen on raportoitu vakavaa myelosuppressiota, minkä vuoksi samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.

Aminosäilylaattijohdannaisien (esimerkiksi olsalatsiini, mesalatsiini tai sulfasalatsiini) on *in vitro* todettu estävän TPMT-entsyymiä, joka on 6-merkaptopuriinia metabolisoiva. Tämän vuoksi aminosäilylaattijohdannaisia tulee antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti Mercaptopurin Orion -hoitoa (ks. kohta 4.4).

Metotreksaatti voi nostaa merkaptopuriinin pitoisuutta plasmassa. Tämän vuoksi yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaudenehkäisy miehillä ja naisilla

6-merkaptopuriinin teratogeenisuutta ihmisissä koskeva tieto on epäselvää. Seksuaalisesti aktiivisten miesten ja naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisykeinoa hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Eläinkokeissa on havaittu sikiötoksisia ja alkiokuoleman aiheuttavia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Merkaptopuriini läpäisee istukan vähäisissä määrin. Tutkimustulokset merkaptopuriinin vaikutuksista sikiöön ja raskauden kulkuun ovat osin ristiriitaisia, mutta selkeää viitettä teratogeenisesta vaikutuksesta ei ole tullut esiin. Riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti ennen kuin merkaptopuriinia annetaan raskaana oleville potilaille tai sellaisille potilaille, jotka voivat todennäköisesti tulla raskaaksi.

Käytettäessä merkaptopuriinia raskauden aikana Crohnin taudin tai colitis ulcerosan hoitoon ei ole havaittu lisääntyneitä riskiä ennenaikaiseen synnytykseen, synnyntäisiin epämuodostumiin tai matalaan syntymäpainoon.

Merkaptopuriinille raskauden aikana altistuneiden naisten vastasyntyneitä lapsia on suositeltavaa seurata hematologisten ja immuunijärjestelmän häiriöiden varalta.

Imetys

Merkaptopuriinia erittyy äidinmaitoon vähäisiä määriä. Toistaiseksi kirjallisuudessa ei ole kuvattu äidin merkaptopuriinilääkitykseen liittyviä haittavaikutuksia rintaruokituilla imeväisillä. Mahdollisia haittoja voidaan joka tapauksessa vähentää pitämällä imettämisen 3–4 tunnin tauko lääkkeen ottamisen

jälkeen. Mikäli äidille aloitetaan imetyksen aikana merkaptopuriini ensimmäistä kertaa, on suositeltavaa tehdä TPMT-aktiivisuuden tutkimus, koska matala TPMT:n aktiivisuus altistaa sekä äidin että imeväisen tiopuriinilääkkeiden aiheuttamille haittavaikutuksille. Mikäli äiti on kantaja hitaan metabolian polymorfismin osalta, niin siinä tapauksessa lapsenkin genotyyppi tulee selvittää. Rutiinomaista verenkuva- ja maksa-arvojen seuranta ei imeväisen kohdalla tarvita.

Hedelmällisyys

Tutkimukset osoittavat, että käytettäessä 6-merkaptopuriinia Crohnin taudin tai colitis ulcerosan hoitoon naisen tai miehen hedelmällisyys ei heikkene. Sikiövaurioita ja raskauskomplikaatioita on raportoitu kun hedelmöittyminen on tapahtunut 6-merkaptopuriinihoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Haitallisia vaikutuksia näihin toimii ei voida ennustaa vaikuttavan aineen farmakologian perusteella.

4.8 Haittavaikutukset

6-merkaptopuriinihoidon tärkein haittavaikutus on luuydinsuppressio, joka aiheuttaa leukopeniaa ja trombosytopeniaa.

Merkaptopuriinista ei ole käytettävissä tuoreita kliinisiä tutkimuksia, joiden perusteella voitaisiin määrittellä haittavaikutusten yleisyys.

Haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot ja loistartunnat			Bakteeri- ja virusinfektiot, infektiot, joihin liittyy neutropenia.			
Hyvän ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)				Kasvaimet sekä lymfoproliferatiiviset sairaudet, ihosyövät (melanoomat ja muut kuin melanoomat), sarkoomat (Kaposin sarkooma ja muut kuin Kaposin sarkoomat) ja kohdunkaulan <i>in situ</i> -karsinooma (ks. kohta 4.4).	Sekundaari-leukemia ja myelodysplasia	Hepatospleeninen T-solulyymfooma* (ks. kohta 4.4),
Veri ja imukudos	Luuydin-suppressio;	Anemia				Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä

	leukopenia ja trombosytopenia					
Immuunijärjestelmä			Nivelkipu, ihottuma, lääkekuume	Kasvojen turvotus		
Umpieritys						
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia				Hypoglykemia†
Ruuansulatuselimistö		Stomatiitti, ripuli, oksentelu, pahoinvointi	Pankreatiitti, suun haavaumat		Suoliston haavaumat	
Maksa ja sappi		Sappistaasi, hepatotoksisuus	Maksanekroosi			Portahypertensio*, nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia*, sinusoidaalinen obstruktiivinen oireyhtymä
Iho ja ihonalainen kudus				Kaljuuntuminen		Valoherkkyys-reaktio
Sukupuolielimet ja rinnat				Ohimenevä oligospermia		

* Potilailla, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus (IBD).

† Pediatriisilla potilailla.

6-merkaptopuriini on hepatotoksinen eläimillä ja ihmisillä. Ihmisiä koskevissa histologisissa havainnoissa on ilmoitettu maksanekroosista ja sappistaasista.

Hepatotoksisuuden esiintyvyys vaihtelee huomattavasti, ja sitä voi ilmetä millä tahansa annoksella, mutta yleisemmin silloin, kun suositeltu annos ylitetään.

Hepatotoksisuus voidaan havaita varhaisessa vaiheessa, jos maksan toimintaa seurataan kokein.

Hepatotoksisuus on yleensä palautuva, mikäli 6-merkaptopuriinihoito lopetetaan ajoissa, mutta kuolemaan johtaneitakin maksavaurioita on tapahtunut.

JC-virukseen liittyviä PML-tapauksia on raportoitu käytettäessä tiopuriineja yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Mahasuolikanavaan liittyvät vaikutukset, mukaan luettuina pahoinvointi, oksentelu ja ripuli sekä anoreksia voivat olla yliannoksen varhaisia oireita. Tärkein toksinen vaikutus kohdistuu luuytimeen ja aiheuttaa luuydinsuppression. Hematologinen toksisuus liittyy todennäköisemmin krooniseen yliannokseen kuin yksittäiseen Mercaptopurin Orion -annokseen. Myös maksan vajaatoimintaa ja gastroenteriittiä voi ilmetä.

Yliannoksen riski lisääntyy myös silloin, kun ksantiinioksidaasin estäjiä annetaan samanaikaisesti 6-merkaptopuriinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Yliannostuksen hoito

Tunnettua vastalääkettä ei ole, minkä vuoksi verenkuvaa on seurattava tiiviisti ja yleisiin tukihoidotoimenpiteisiin tulee ryhtyä ja asianmukainen verensiirto tulee tehdä tarvittaessa. Aktiiviset toimenpiteet (kuten aktiivihien käyttö tai vatsahuuhtelu) eivät välttämättä tehoa merkaptopuriinin yliannostukseen ellei toimenpiteisiin ryhdytä 60 minuutin kuluessa lääkevalmisteen ottamisesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, Puriinianalogit, ATC-koodi: L01BB02

Vaikutusmekanismi

6-merkaptopuriini on inaktiivinen aihiolääke (pro-drug), joka vaikuttaa puriiniantagonistina, mutta sen sytotoksisuus vaatii soluun tunkeutumisen ja solunsisäisen anabolian tioguaaniinukleotidiksi. 6-merkaptopuriinin metaboliitit estävät puriinisynteesin ja puriininukleotidi-interkonversiot *de novo*. Tioguaaniinukleotideja on myös nukleiinihapoissa ja tämä aiheuttaa vaikuttavan aineen soluja tuhoavat vaikutukset. 6-merkaptopuriinin ja 6-tioguaaniinin välillä on yleensä ristiresistenssi.

Tiopuriinien vaikutukset tulehduksellisen suolistosairauden hoidossa välittyvät usealla eri mekanismilla. Tutkimustiedon mukaan tiopuriinien pro-apoptoottisella ja suolen epiteelisolujen kasvua inhiboivalla vaikutuksella on tärkeä rooli.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Suun kautta otettavan 6-merkaptopuriinin hyötyosuudessa on osoitettu huomattavaa vaihtelua yksilöiden välillä, ja tämä vaihtelu johtuu todennäköisesti sen alkureitin metaboliasta. Kun sitä annettiin seitsemälle lapsipotilaalle suun kautta 75 mg/m²:n annoksena, sen keskimääräinen hyötyosuus oli 16 prosenttia annetusta annoksesta ja hyötyosuus vaihteli 5–37 prosentin välillä.

6-merkaptopuriinin siirtyminen aivo-selkäydinnesteeseen on vähäistä.

Eliminaatio

6-merkaptopuriinin eliminaation puoliintumisaika on 90 ± 30 minuuttia, mutta aktiivisten metaboliittien puoliintumisaika on huomattavasti pitempi (noin 5 tuntia) kuin kanta-aineen. Näennäinen puhdistuma elimistöstä on 4 832 ± 2 562 ml/min/m².

6-merkaptopuriinin pääeliminaatioreitti on metabolian kautta. 6-merkaptopuriinin solunsisäistä anaboliaa katalysoivat useat entsyymit, ja siitä voi muodostua 6-tioguaaniinukleotideja (TGN), mutta erilaisia tilapäisiä TGN-aineita muodostuu TGN-muuttumisen aikana. Ensimmäisen vaiheen katalysoi hypoksantiiniguaniinifosforibosyyliinifosfaatti, joka tuottaa tioguaaniinimonofosfaattia (TIMP).

6-merkaptopuriini on altis myös S-metylaatiolle tiopuriini-S-metyyliinifosfaatti (TPMT) -entsyymin vaikutuksesta, joka tuottaa inaktiivista metyyliinifosfaattia. TPMT katalysoi kuitenkin myös

S-metylaatiota päänukleotidimetaboliitista (TIMP) ja muodostaa metyyliitioinosiinimonofosfaattia (mTIMP). Sekä TIMP että mTIMP ovat fosforibosyylipyrofosfaattiamidotransferaasin estäjiä, joka on tärkeä entsyymi *de novo* puriinisynteesissä. Ksantiinioksidaasi on katabolinen pääentsyymi ja se muuntaa 6-merkaptopuriinin inaktiiviseksi metaboliitiksi, 6-tiovirtsahepoksi. Tämä erittyy virtsaan. Noin 7 prosenttia suun kautta annettavasta annoksesta erittyy muuttumattomana 6-merkaptopuriinina 12 tunnin kuluessa lääkevalmisteen antamisen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuus

Muiden antimetaboliittien tapaan myös 6-merkaptopuriini on mutageeninen ja aiheuttaa kromosomipoikkeamia *in vitro* ja *in vivo* hiirillä ja rotilla.

Karsinogeenisuus

Mahdollisen genotoksisuuden perusteella 6-merkaptopuriini on mahdollisesti karsinogeeninen.

Teratogeenisuus

6-merkaptopuriini aiheuttaa alkionkuolleisuutta ja vakavia teratogeenisiä vaikutuksia hiirillä, rotilla, hamstereilla ja kaneilla annoksilla, jotka eivät ole toksisia emälle. Alkionkuolleisuus ja epämuodostumien tyyppi määräytyy kaikilla lajeilla annoksen ja raskauden vaiheen mukaan lääkevalmisteen antamisajankohtana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

HDPE-muovipullo, jossa on polypropyleenikierraturvasuljin.
Pakkaus koot: 60, 100 tai 250 tablettia. Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Turvallinen käsittely

Tabletteja puolitettaessa ja käsiteltäessä on vältettävä lääkeaineen joutumista iholle tai hengitysteihin. Jokaisen Mercaptopurin Orion -tabletteja käsittelevän tulee pestä kädet ennen annoksen antamista ja sen jälkeen. Altistumisriskin vähentämiseksi vanhempien ja hoitajien tulee käyttää kertakäyttöisiä käsineitä Mercaptopurin Orion -tabletteja käsitellessään.

Raskaana olevien, raskautta suunnittelevien tai imettävien naisten ei pidä käsitellä Mercaptopurin Orion -tabletteja.

Vanhempia tai hoitajia ja potilaita on neuvottava säilyttämään Mercaptopurin Orion -tabletit poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä, mieluiten lukittavassa kaapissa. Tahaton nieleminen saattaa olla hengenvaarallista lapsille.

Hävittäminen

Soluille myrkyllinen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34848

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.11.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mercaptopurin Orion 50 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 50 mg merkaptopurin.

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 89,4 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Ljusgul, rund, konvex tablett med brytskåra. Diameter 9 mm. Märkt med ”ORN71” på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av allvarlig eller ganska allvarlig inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) hos patienter som behöver kortikosteroidbehandling; patienter som inte tål kortikosteroidbehandling eller patienter som inte svarar på konventionella förstahandsläkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen är 1–1,5 mg/kg kroppsvikt per dag för båda indikationerna.

Behandlingen kan inledas med en dos om 50 mg per dag under den första veckan. Om patienten inte får några biverkningar kan dosen därefter ökas till lämplig nivå.

Merkaptopurin metaboliseras av tiopurinmetyltransferas (TPMT). Patienter med ärftlig något minskad eller låg TPMT-aktivitet har ökad risk för allvarliga biverkningar vid konventionella doser av 6-merkaptopurin (se avsnitt 4.3 och 4.4). Patienter med något minskad metabolismhastighet för merkaptopurin ska ges en mindre dos än vanligt. Patienter med låg metabolismhastighet löper avsevärt högre risk för allvarliga biverkningar och ska ge ett annat läkemedel i stället för merkaptopurin. Genotypning eller fenotypning kan användas för att identifiera patienter med reducerad TPMT-aktivitet. TPMT-test kan inte ersätta säkerhetsövervakning av patienter som får merkaptopurin (se avsnitt 4.4).

Fullständig blodstatus och leverfunktionsprover (ALAT, AFOS) ska kontrolleras innan behandlingen inleds, med två veckors mellanrum under de två första månaderna och därefter med tre månaders mellanrum (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Hos barn i åldern 2–17 år är dosen 1–1,5 mg/kg kroppsvikt en gång per dag.

Dosering hos äldre patienter

Forskningsdata avseende behandling av äldre patienter är begränsade. Dosen ska i allmänhet väljas med särskild försiktighet, t.ex. nedre delen av doseringsintervallet. Det är tillrådligt att övervaka njur- och leverfunktionen hos dessa patienter, och om det sker någon försämring ska man överväga att minska dosen av Mercaptopurin Orion.

Dosering hos patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken för 6-merkaptopurin inte formellt har studerats vid nedsatt njurfunktion kan inga specifika dosrekommendationer ges. Eftersom nedsatt njurfunktion kan leda till långsammare eliminering av merkaptopurin och dess metaboliter och därmed en ökad kumulativ effekt, ska man överväga att minska startdosen hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienterna ska övervakas kontinuerligt med avseende på dosrelaterade biverkningar.

Dosering hos patienter med nedsatt leverfunktion

Eftersom farmakokinetiken för 6-merkaptopurin inte formellt har studerats vid nedsatt leverfunktion kan inga specifika dosrekommendationer ges. Eftersom det finns risk för fördröjd eliminering av merkaptopurin, ska man överväga att minska startdosen hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienterna ska övervakas kontinuerligt med avseende på dosrelaterade biverkningar. Eftersom merkaptopurin är levertoxiskt rekommenderas övervakning av leverfunktionen (se avsnitt 4.4).

Kombination med xantinoxidashämmare

Allopurinol och andra xantinoxidashämmare minskar katabolismen av 6-merkaptopurin. När allopurinol och 6-merkaptopurin administreras samtidigt är det ytterst viktigt att endast en fjärdedel av den vanliga dosen av 6-merkaptopurin ges. Andra xantinoxidashämmare ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Patienter med NUDT15-variant

Patienter med ärftlig muterad NUDT15-gen löper ökad risk för allvarlig 6-merkaptopurintoxicitet (se avsnitt 4.4). Dessa patienter kräver i allmänhet en dosreduktion; särskilt de med homozygot NUDT15-variant (se avsnitt 4.4). Genotypbestämning av NUDT15-varianter kan övervägas innan behandling med 6-merkaptopurin inleds. I samtliga fall är noggrann övervakning av blodstatus nödvändig.

Administreringssätt

Mercaptopurin Orion kan tas tillsammans med mat eller på fastande mage, men patienten ska alltid ta läkemedlet på samma sätt. Dosen ska inte tas tillsammans med mjölk eller mjölkprodukter (se avsnitt 4.5). Mercaptopurin Orion ska tas minst en timme före eller två timmar efter intag av mjölk eller mjölkprodukter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning av vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5).

Låg aktivitet hos enzymet TPMT (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Cytotoxicitet och hematologisk övervakning

Behandling med 6-merkaptopurin orsakar benmärgssuppression som leder till leukopeni och trombocytopeni och, i mer sällsynta fall, till anemi. Noggrann övervakning av hematologiska parametrar ska ske under behandling. Hemoglobinvärdet i blodet samt antalet leukocyter, neutrofiler, lymfocyter och trombocyter ska kontrolleras innan behandlingen inleds, med två veckors mellanrum under de två första månaderna och därefter med tre månaders mellanrum. Leukocyt- och trombocytantalet fortsätter att sjunka efter avslutad behandling, så vid första tecknet på en onormalt stor minskning av antalet ska behandlingen omedelbart avbrytas. Benmärgssuppressionen är reversibel om behandlingen med 6-merkaptopurin avbryts i tid.

Merkaptopurin metaboliseras av enzymet TPMT. Patienter med ärftlig brist på eller låg TPMT-aktivitet löper ökad risk för biverkningar av merkaptopurin (myelosuppression, pancytopeni och eventuellt sekundära neoplasier). Detta problem kan förvärras av samtidig administrering av läkemedel som hämmar metabolismen av merkaptopurin (se avsnitt 4.5). Hos personer med TPMT-brist (cirka 0,3 % av befolkningen) är svår benmärgsdepression oundvikligt vid användning av tiopurin i vanliga doser.

Patientens TPMT-aktivitet är en genetisk egenskap. TPMT-genens alleler resulterar i låg TPMT-enzymaktivitet, särskilt vid homozygoti. Beroende på TPMT-enzymaktivitet kan patienterna delas in i patienter med normal, något minskad eller låg metabolismhastighet för merkaptopurin. Patienter med något minskad metabolismhastighet för merkaptopurin löper ökad risk för biverkningar av merkaptopurin och ska ges en mindre dos av merkaptopurin (se avsnitt 4.2). Patienter med låg TPMT-enzymaktivitet löper avsevärt högre risk för biverkningar av merkaptopurin och ska ge ett annat läkemedel i stället för merkaptopurin (se avsnitt 4.3).

En stor del av polymorfierna som orsakar minskad TPMT-aktivitet kan oftast upptäckas på ett tillförlitligt sätt med hjälp av gentest, men dessa test har inte visats identifiera alla patienter som löper risk för allvarlig toxicitet. Gentester hjälper till att förebygga risken avseende blodkroppar (se avsnitt 4.2 och 4.3), men utesluter inte behovet av noggrann övervakning av blodstatus och säkerhet och hjälper inte till att förutsäga andra läkemedelsbiverkningar såsom levertoxicitet.

Ett möjligt samband mellan minskad TPMT-aktivitet och sekundär leukemi och myelodysplasi har rapporterats hos patienter som fått 6-merkaptopurin i kombination med andra cytostatika (se avsnitt 4.8).

Immunsuppression

Immunisering med vaccin som innehåller levande organismer kan orsaka infektion hos patienter med nedsatt immunförsvar. Därför rekommenderas inte immunisering med vacciner som innehåller levande organismer.

Patienter som genomgår immunsuppressiv behandling, inräknat merkaptopurin, löper högre risk för att utveckla lymfoproliferativa störningar och andra maligniteter, särskilt hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och livmodershalscancer *in situ*. Den högre risken verkar vara relaterad till immunsuppressionens grad och duration. Det har rapporterats att avbrott av immunsuppressionen kan ge partiell regression av den lymfoproliferativa störningen.

En behandlingsregim med flera immunsuppressiva medel (inräknat tiopuriner) ska därför användas med försiktighet eftersom den kan leda till lymfoproliferativa störningar, där dödsfall i vissa fall har rapporterats. En kombination av flera samtidigt administrerade immunsuppressiva läkemedel ökar risken för Epstein-Barrvirus (EBV)-associerade lymfoproliferativa störningar.

Levertoxicitet

Mercaptopurin Orion är levertoxiskt och leverfunksionsprover (ALAT och AFOS i serum) ska kontrolleras innan behandlingen inleds, med två veckors mellanrum under de två första månaderna och därefter med tre månaders mellanrum. Patienten ska instrueras att omedelbart avbryta behandlingen med Mercaptopurin Orion om tecken på ikterus uppstår (se avsnitt 4.8).

Pankreatit hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom

Pankreatit har rapporterats förekomma hos patienter som behandlas för inflammatorisk tarmsjukdom.

Mutagenicitet och karcinogenicitet

Ökningar av kromosomförändringar observerades i de perifera lymfocyterna hos leukemipatienter, hos en patient med njurcellscancer som fick en icke angiven dos av 6-merkaptopurin och hos patienter med kronisk njursjukdom som behandlades med doser på 0,4–1,0 mg/kg/dygn.

Med tanke på dess effekt på cellulär deoxiribonukleinsyra (DNA) är 6-merkaptopurin potentiellt cancerframkallande och hänsyn ska tas till den teoretiska risken för karcinogenes med denna behandling.

Hepatosplenärt T-cellslymfom har rapporterats hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom som behandlats med azatioprin (prodrug till 6-merkaptopurin) eller 6-merkaptopurin, antingen med eller utan samtidig behandling med TNF-hämmare. Denna sällsynta typ av T-cellslymfom har ett aggressivt sjukdomsförlopp och är vanligtvis dödlig (se även avsnitt 4.8).

Makrofagaktiveringssyndrom

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) är en känd, livshotande sjukdom som kan utvecklas hos patienter med autoimmuna sjukdomar, särskilt vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), och det kan potentiellt finnas en ökad mottaglighet för utveckling av sjukdomen när merkaptopurin används. Om MAS inträffar, eller misstänks, ska utvärdering och behandling inledas så tidigt som möjligt, och behandling med merkaptopurin avbrytas. Läkare ska vara uppmärksamma på symtom på infektion såsom EBV och cytomegalovirus (CMV), eftersom dessa är kända utlösande faktorer för MAS.

Infektioner

Patienter som behandlas med 6-merkaptopurin som monoterapi eller i kombination med andra immunsuppressiva medel, inklusive kortikosteroider, har visat ökad känslighet för infektioner med virus, svamp och bakterier, inklusive svår eller atypisk infektion, och viral reaktivering. Den infektiösa sjukdomen och komplikationerna kan vara allvarligare hos dessa patienter än hos icke-behandlade patienter.

Tidigare exponering för eller infektion med varicella zoster-virus ska beaktas innan någon behandling inleds. Lokala riktlinjer kan vid behov beaktas, inklusive profylaktisk behandling. Serologisk testning innan behandling inleds ska övervägas när det gäller hepatit B. Lokala riktlinjer kan vid behov beaktas, inklusive profylaktisk behandling för fall som har bekräftats positiva med serologisk testning. Fall av neutropen sepsis har rapporterats bland patienter som fått 6-merkaptopurin för akut lymfoblastisk leukemi (ALL).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML, en opportunistisk infektion orsakad av JC-virus, har rapporterats hos patienter som fått tiopuriner tillsammans med andra immunsuppressiva medel. Immunsuppressiv behandling ska sättas ut vid första tecken eller symtom som tyder på PML och lämplig utvärdering ska företas för att ställa diagnos.

Patienter med NUDT15-variant

Patienter med ärftlig muterad NUDT15-gen löper ökad risk för allvarlig 6-merkaptopurintoxicitet, såsom tidig leukopeni och alopeci, efter behandling med tiopurin i vanliga doser. Dessa patienter kräver i allmänhet dosreduktion, särskilt de med homozygot NUDT15-variant (se avsnitt 4.2). Frekvensen av

NUDT15 c.415C>T varierar beroende på etnicitet och är cirka 10 % hos östasiater, 4 % hos latinamerikaner, 0,2 % hos européer och 0 % hos afrikaner. I samtliga fall är noggrann övervakning av blodstatus nödvändig.

Pediatrik population

Fall av symtomatisk hypoglykemi har rapporterats hos barn med akut lymfoblastisk leukemi (ALL) som har fått 6-merkaptopurin (se avsnitt 4.8). I de flesta av de rapporterade fallen var barnen under sex år eller hade ett lågt kroppsmasseindex.

Interaktioner

Vid samtidig användning av orala antikoagulantia rekommenderas tätare kontroll av INR (International Normalised Ratio) (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Intag av 6-merkaptopurin tillsammans med mat kan minska den systemiska exponeringen något, men denna effekt saknar sannolikt klinisk relevans. Mercaptopurin Orion kan därför tas tillsammans med mat eller på fastande mage, men patienten ska alltid ta läkemedlet på samma sätt. Dosen ska inte tas tillsammans med mjölk eller mjölkprodukter eftersom dessa innehåller xantinoxidas, ett enzym som metaboliserar 6-merkaptopurin och som därför kan leda till minskad koncentration av merkaptopurin i plasma.

Effekten av merkaptopurin på andra läkemedel

Samtidig användning av vaccin mot gula febern är kontraindicerat på grund av risk för livshotande sjukdom hos immunsupprimerade patienter (se avsnitt 4.3).

Vacciner som innehåller levande organismer rekommenderas inte till immunsupprimerade patienter (se avsnitt 4.4) på grund av infektionsrisken. Immunsuppressionen kan även leda till nedsatt immunrespons vid vaccination.

Merkaptopurin kan minska den antikoagulerande effekten av warfarin och andra orala antikoagulantia. Vid samtidig behandling med orala antikoagulantia rekommenderas tätare övervakning av INR (International Normalised Ratio) (se avsnitt 4.4) och justering av dosen av antikoagulantia enligt behov.

Påverkan av andra läkemedel på merkaptopurin

Vid samtidig administrering av allopurinol och Mercaptopurin Orion är det ytterst viktigt att patienten endast ges en fjärdedel av den vanliga dosen av Mercaptopurin Orion, eftersom allopurinol fördröjer metabolismen av 6-merkaptopurin via xantinoxidas. Noggrann hematologisk övervakning är viktigt vid samtidig administrering. Övriga xantinoxidashämmare, till exempel febuxostat, kan också minska metabolismen av merkaptopurin. Samtidig administrering rekommenderas inte, då data inte är tillräckliga för att fastställa en lämplig dosreduktion.

Minskning av merkaptopurindosen kan dessutom vara nödvändigt om patienten får andra myelosuppressiva läkemedel. Samtidig användning med trimetoprim-sulfametoxazol ökar risken för benmärgsdepression/-toxicitet.

Samtidig användning av klozapin ökar risken för agranulocytos och samtidig användning med merkaptopurin ska undvikas.

Ribavirin hämmar enzymet IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenas), vilket leder till minskad produktion av aktiva 6-tioguaninnukleotider. Allvarlig myelosuppression har rapporterats efter samtidig administrering av merkaptopurin och ribavirin, och därför rekommenderas inte samtidig administrering.

Det finns *in vitro*-evidens som visar att aminosalicylatderivat (t.ex. olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin) hämmar enzymet TPMT, som metaboliserar 6-merkaptopurin. Med anledning av detta ska försiktighet iaktas vid administrering av aminosalicylatderivat hos patienter som behandlas med Mercaptopurin Orion (se avsnitt 4.4).

Metotrexat kan öka koncentrationen av merkaptopurin i plasma. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig användning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel hos män och kvinnor

Data gällande teratogenicitet av 6-merkaptopurin hos människa är oklara. Sexuellt aktiva män och kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst tre månader efter den sista dosen. Djurstudier har visat fostertoxiska och embryofetala effekter (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Merkaptopurin passerar placenta i små mängder. Forskningsdata gällande effekten av merkaptopurin på fostret och graviditetsförloppet är delvis motstridiga, men inga tydliga tecken på teratogenicitet har observerats. En noggrann bedömning av nytta och risker ska utföras innan merkaptopurin ges till patienter som är gravida eller som sannolikt kan bli gravida.

Ingen ökad risk för prematura födslar, medfödda missbildningar eller låg födelsevikt har observerats då merkaptopurin använts under graviditet för behandling av Crohns sjukdom eller ulcerös kolit.

Det rekommenderas att nyfödda barn till kvinnor som exponerats för merkaptopurin under graviditet övervakas med avseende på hematologiska störningar och störningar i immunsystemet.

Amning

En liten mängd merkaptopurin utsöndras i bröstmjölk. I litteraturen finns tillsvdare inga rapporter om biverkningar hos ammade spädbarn till följd av merkaptopurinbehandling hos modern. Eventuella biverkningar kan i varje fall minskas genom att avstå från amning i 3–4 timmar efter intag av läkemedlet. Om en ammande kvinna påbörjar behandling med merkaptopurin för första gången rekommenderas undersökning av TPMT-aktivitet, eftersom låg TPMT-aktivitet utsätter både modern och spädbarnet för biverkningar av tiopuriner. Om modern är bärare för polymorfism som orsakar långsam metabolism ska även barnets genotyp fastställas. Det behövs ingen rutinmässig övervakning av spädbarnets blodbild eller levervärden.

Fertilitet

Studier har visat att användning av 6-merkaptopurin för behandling av Crohns sjukdom eller ulcerös kolit inte försämrar fertiliteten hos kvinnor eller män. Fosterskador och graviditetskomplikationer har rapporterats då befruktning inträffat under behandling med 6-merkaptopurin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda av maskiner har utförts. En negativ effekt på dessa aktiviteter kan inte förutsägas utifrån den aktiva substansens farmakologi.

4.8 Biverkningar

Den huvudsakliga biverkningen av behandling med 6-merkaptopurin är benmärgssuppression som leder till leukopeni och trombocytopeni.

Det finns inga färiska kliniska studier för merkaptopurin som kan användas för bestämning av biverkningsfrekvenser.

Biverkningarna presenteras i följande tabell enligt organsystem och frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Bakterie- och virusinfektioner, infektioner associerade med neutropeni.			
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)				Neoplasier inklusive lymfoproliferativa störningar, hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och livmodershalscancer <i>in situ</i> (se avsnitt 4.4).	Sekundär leukemi och myelodysplasi	Hepatosplenärt T-cellslymfom* (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet	Benmärgssuppression, leukopeni och trombocytopeni	Anemi				Makrofagaktiveringssyndrom
Immunsystemet			Artralgi, hudutslag, läkemedelsutlöst feber	Ansiktsödem		
Endokrina						

systemet						
Metabolism och nutrition		Anorexi				Hypoglykemi†
Magtarmkanalen		Stomatit, diarré, kräkningar, illamående	Pankreatit, orala sår		Intestinala sår	
Lever och gallvägar		Gallstas, levertoxicitet	Levernekros			Portahypertension*, nodulär regenerativ hyperplasi*, sinusoidalt obstruktionssyndrom*
Hud och subkutan vävnad				Alopeci		Ljuskänslighetsreaktion
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Övergående oligospermi		

* Hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom (IBD).

† I den pediatrika populationen.

6-mercaptopurin är levertoxiskt hos djur och människa. Histologiska fynd hos människa har visat levernekros och gallstas.

Förekomsten av levertoxicitet varierar betydligt och kan inträffa vid alla doser, men är vanligare när den rekommenderade dosen överskrids.

Övervakning av leverfunktionstester kan möjliggöra tidig upptäckt av levertoxicitet. Denna är vanligtvis reversibel om behandlingen med 6-mercaptopurin avbryts i tid, men även dödlig leverskada har förekommit.

Fall av PML orsakad av JC-virus har rapporterats hos patienter som fått tiopuriner tillsammans med andra immunsuppressiva läkemedel (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Gastrointestinala effekter, inklusive illamående, kräkningar och diarré samt anorexi kan vara tidiga symtom på att överdosering har skett. Den huvudsakliga toxiska effekten riktar sig mot benmärgen och resulterar i myelosuppression. Hematologisk toxicitet är troligare vid kronisk överdosering än vid ett enskilt intag av Mercaptopurin Orion. Nedsatt leverfunktion och gastroenterit kan också förekomma.

Risken för överdosering ökar också när xantinoxidashämmare ges samtidigt som 6-merkaptopurin (se avsnitt 4.5).

Behandling av överdosering

Eftersom det inte finns någon känd antidot, ska blodstatus noggrant följas och allmänt understödjande åtgärder, tillsammans med lämplig blodtransfusion, påbörjas vid behov. Aktiva åtgärder (till exempel användning av aktivt kol eller ventrikelsköljning) kanske inte är effektiva vid överdosering av 6-merkaptopurin om inte åtgärden kan sättas in inom 60 minuter efter intag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, Purinanaloger, ATC-kod: L01BB02

Verkningsmekanism

6-merkaptopurin är en inaktiv prodrug som verkar som en purinantagonist, men som kräver cellulärt upptag och intracellulär anabolism till tioguaninnukleotider för att bli cytotoxisk.

6-merkaptopurinmetaboliterna hämmar *de novo*-syntes av purin och purinnukleotidomvandlingar. Tioguanidnukleotiderna inkorporeras också i nukleinsyror och detta bidrar till den aktiva substansens cytotoxiska effekter.

Korsresistens förekommer oftast mellan 6-merkaptopurin och 6-tioguanin.

Effekten av tiopuriner vid behandling av inflammatoriska tarmsjukdomar uppstår via flera olika mekanismer. Forskningsdata har visat att den pro-apoptotiska och tillväxthämmande effekten på tarmepitelceller spelar en viktig roll.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Biotillgängligheten för oralt 6-merkaptopurin visar betydande interindividuell variation, som troligen är ett resultat av dess förstapassagemetabolism. Vid oral administrering av doser på 75 mg/m² till sju pediatrika patienter var biotillgängligheten i genomsnitt 16 % av den administrerade dosen, med en spridning på 5 till 37 %.

Endast en liten mängd 6-merkaptopurin överförs till cerebrospinalvätska.

Eliminering

Elimineringshalveringstiden för 6-merkaptopurin är 90 ± 30 minuter, men de aktiva metaboliterna har avsevärt längre halveringstid (ungefär 5 timmar) än modersubstansen. Skenbar kroppsclearance är 4 832 ± 2 562 ml/min/m².

6-merkaptopurin elimineras främst genom metabolism. Den intracellulära anabolismen av 6-merkaptopurin katalyseras av flera enzymer för att så småningom bilda 6-tioguaninnukleotider (TGN), men en mängd intermediära TGN bildas på vägen till TGN. Det första steget katalyseras av hypoxantinguaninfosforibosyltransferas och ger tioinosinmonofosfat (TIMP). 6-merkaptopurin genomgår också S-metylering via enzymet tiopurin-S-metyltransferas (TPMT) och bildar metylmerkaptopurin, som är inaktivt. TPMT katalyserar dock även S-metyleringen av den huvudsakliga nukleotidmetaboliten, TIMP, och bildar metyltioinosinmonofosfat (mTIMP). Både TIMP och mTIMP hämmar fosforibosylpyrofosfatamidotransferas, ett enzym som är viktigt vid *de novo*-syntes av purin. Xantinoxidase är det huvudsakliga kataboliska enzymet och omvandlar 6-merkaptopurin till den inaktiva

metaboliten 6-tiourinsyra. Denna utsöndras i urinen. Ungefär 7 % av en oral dos utsöndras som oförändrat 6-merkaptopurin inom 12 timmar efter administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gentoxicitet

I likhet med andra antimetaboliter är 6-merkaptopurin mutagent och orsakar kromosomavvikelse hos mus och råttor *in vitro* och *in vivo*.

Karcinogenicitet

Med tanke på dess gentoxiska potential är 6-merkaptopurin potentiellt karcinogent.

Teratogenicitet

6-merkaptopurin orsakar embryodödighet och allvarliga teratogena effekter hos mus, råttor, hamster och kanin vid doser som inte är toxiska för modern. Hos alla arter beror embryodödigheten och typen av missbildningar på dos och dräktighetsstadium vid tidpunkten för administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-plastburk med barnskyddande skruvförslutning av polypropen.
Förpackningsstorlekar 60, 100 eller 250 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Säker hantering

Kontakt med hud eller andningsvägar ska undvikas vid halvering och hantering av tablettorna. Alla som hanterar Mercaptopurin Orion ska tvätta händerna före och efter administrering av en dos. För att minska risken för exponering ska föräldrar och vårdgivare använda engångshandskar när de hanterar Mercaptopurin Orion.

Kvinnor som är gravida, planerar att bli gravida eller ammar ska inte hantera Mercaptopurin Orion.

Föräldrar eller vårdgivare och patienter ska uppmanas att förvara Mercaptopurin Orion utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara livsfarligt för barn.

Destruktion

Cytotoxiskt. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
02200 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34848

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.11.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.7.2020