

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Purimmun 50 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg merkaptopuriinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

– Laktoosi: 59 mg per tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Pyöreä 6 mm:n kellertävä tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Purimmun on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja lapsille akuutin promyelosyyttileukemian (APL) / akuutin myeloisen leukemian alalajin M3 (AML M3) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Purimmun-hoito on annettava akuuttia promyelosyyttileukemiaa (AML M3) sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa.

Annostus

Annostusta ohjaa hematologisen toksisuuden tarkka seuranta, ja potilaan annos pitää sovittaa tarkoin yksilöllisesti käytettävän hoito-ohjelman mukaisesti.

Aloitusannoksen tai tavoiteannoksen pitää hoitovaiheesta riippuen olla pienempi, jos potilaalla on vähentynyt tai puuttuva TPMT-entsyymi (tiopuriinimetyylitransferaasientsyymi) aktiivisuus (ks. kohta 4.4).

Antotapa

6-merkaptopuriini voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjän mahaan, mutta antotavan pitää olla aina sama. 6-merkaptopuriinia ei saa ottaa maidon tai meijerituotteiden kanssa (ks. kohta 4.5). 6-merkaptopuriini pitää ottaa vähintään 1 tunti ennen maidon tai meijerituotteiden käyttöä tai 2 tuntia sen jälkeen.

6-merkaptopuriinin farmakokinetiikassa ja tehossa on vuorokausivaihtelua. Valmisteen ottamiseen iltaisin saattaa liittyä pienempi relapsin riski kuin sen ottamiseen aamuisin. Sen vuoksi 6-merkaptopuriinin vuorokausiannos pitää ottaa iltaisin.

Potilasryhmät

Aikuiset ja lapset

Tavanomainen annos aikuisille ja lapsille on 2,5 mg/painokg/vrk tai kehon pinta-alan perusteella 50–75 mg/m²/vrk, mutta annos ja hoidon kesto riippuvat Purimmun-hoidon yhteydessä käytettävien muiden solunsalpaajien tyypistä ja annostuksesta.

Annostus on säädettävä tarkoin kullekin potilaalle yksilöllisesti.

6-merkaptopuriinia on käytetty akuutin leukemian hoitoon osana erilaisia yhdistelmähoitoja, joten tiedot pitää tarkistaa kirjallisuudesta.

Iäkkäät

Tähän potilasryhmään kuuluvien potilaiden munuaisten ja maksan toimintaa kehoitetaan seuraamaan. Jos vajaatoimintaa havaitaan, suositellaan harkitsemaan Purimmun-annoksen pienentämistä.

Munuaisten vajaatoiminta

6-merkaptopuriinin farmakokinetiikkaa ei ole varsinaisesti tutkittu munuaisten vajaatoiminnassa, joten erityisiä annossuosituksia ei voida antaa. Munuaisten vajaatoiminta voi johtaa 6-merkaptopuriinin ja sen metaboliittien hitaampaan eliminaatioon ja siten voimakkaampaan kumulatiiviseen vaikutukseen, joten munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on harkittava pienempää aloitusannosta (ks. kohta 5.2). Potilaita pitää seurata tarkoin annokseen liittyvien hättävien vaikutusten havaitsemiseksi.

Maksan vajaatoiminta

6-merkaptopuriinin farmakokinetiikkaa ei ole varsinaisesti tutkittu maksan vajaatoiminnassa, joten erityisiä annossuosituksia ei voida antaa. 6-merkaptopuriinin eliminaation vähenemisen riski on tällöin olemassa, joten maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on harkittava pienempää aloitusannosta. Potilaita pitää seurata tarkoin annokseen liittyvien hättävien vaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Vaihto tableteista oraalisuspensioon ja toisin päin

6-merkaptopuriinia on saatavana myös oraalisuspensiona. 6-merkaptopuriinioraalisuspensio ja -tabletit eivät ole bioekvivalentteja plasman huippupitoisuuden suhteen, joten lääkemuodosta toiseen siirtyvän potilaan tehostettu hematologinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 5.2).

Käyttö yhdistelmänä ksantiinioksidaasin estäjien kanssa

Ksantiinioksidaasin estäjien, allopurinolin, oksipurinolin tai tiopurinolin ja 6-merkaptopuriinin samanaikaisessa käytössä on tärkeää, että 6-merkaptopuriinia annetaan vain neljännes (25 %) suositellusta annoksesta, sillä nämä lääkeaineet vähentävät 6-merkaptopuriinin kataboliaa. Muiden ksantiinioksidaasin estäjien, kuten febuksostaatin, samanaikaista käyttöä pitää välttää (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on TPMT-entsyymin puutos

6-merkaptopuriini metaboloituu polymorfisen TPMT-entsyymin välityksellä. Jos potilaalla on perinnöllinen tiopuriini-S-metyylitransferaasientsyymin (TPMT) vähentynyt aktiivisuus tai aktiivisuuden täydellinen puuttuminen, 6-merkaptopuriinin vaikea-asteisen toksisuuden riski on 6-merkaptopuriinin tavanomaisilla annoksilla tavallista suurempi, joten annosta on yleensä tarpeen pienentää huomattavasti.

Optimaalista aloitusannosta potilaille, joilla on homotsygoottinen puutos, ei ole määritetty.

Potilaat, joilla ei ole TPMT:n aktiivisuutta tai joilla sen aktiivisuus on vähentynyt, voidaan tunnistaa TPMT:n genotyypauksella tai fenotyypauksella. TPMT:n testaaminen ei voi korvata 6-merkaptopuriinia saavien potilaiden hematologista seuranta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on NUDT15-geenivariantti

Jos potilaalla on perinnöllinen mutatoitunut NUDT15-geeni, 6-merkaptopuriinin vaikean toksisuuden riski on tavallista suurempi (ks. kohta 4.4). Näiden potilaiden annosta on yleensä tarpeen pienentää, etenkin jos potilaalla on homotsygoottinen NUDT15-variantti (ks. kohta 4.4). Ennen 6-merkaptopuriinihoidon aloittamista voidaan harkita NUDT15-varianttien genotyypitystä. Veren kuvan tarkka seuranta on joka tapauksessa välttämätöntä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Samanaikainen käyttö keltakuumerokotteen kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

6-merkaptopuriini on aktiivinen solunsalpaaja, joka on tarkoitettu käytettäväksi vain tällaisten lääkeaineiden käyttöön perehtyneen lääkärin ohjauksessa.

Immunosuppressio

Rokotukset eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla voivat aiheuttaa immuunipuutteiselle potilaalle infektion. Rokotuksia eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla ei siten suositella.

Remissiossa oleville potilaille ei pidä milloinkaan antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ennen kuin potilas voi saada rokotteeseen vasteen. Aika solunsalpaajahoidon loppumisesta siihen, että potilaan kyky saada vaste rokotteeseen on palautunut, riippuu annettujen immunosuppressiivisten valmisteiden voimakkuudesta ja tyypistä, perussairaudesta ja muista tekijöistä.

Purimmun-tablettien turvallinen käsittely

Ks. kohta 6.6.

Ribaviriinin ja 6-merkaptopuriinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Ribaviriini voi vähentää 6-merkaptopuriinin tehoa ja lisätä sen toksisuutta (ks. kohta 4.5).

Seuranta

6-merkaptopuriini on luuytimen toimintaa voimakkaasti lamaava aine, joten täydellinen verenkuvasta on määritettävä remission induktion aikana päivittäin. Potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana.

Sytotoksisuus ja hematologinen seuranta

Hoito 6-merkaptopuriinilla aiheuttaa luuydinlaman, josta aiheutuu leukopeniaa ja trombosytopeniaa ja harvinaisemmissa tapauksissa anemia. Hematologisia parametreja pitää seurata tarkoin hoidon aikana. Leukosyytti- ja trombosyyttimäärät vähenevät edelleen hoidon lopettamisen jälkeen, joten hoito pitää keskeyttää välittömästi niiden määrien poikkeavan suureen vähenemiseen viittaavien ensimmäisten merkkien ilmetessä. Jos 6-merkaptopuriinihoito lopetetaan riittävän ajoissa, luuydinlama korjautuu.

Henkilöt, joilla on perinnöllinen TPMT-entsyymin aktiivisuuden puutos, ovat hyvin herkkiä 6-merkaptopuriinin luuydintä lamaavalle vaikutukselle, ja heillä on alttius luuydinlaman nopealle kehittymiselle 6-merkaptopuriinihoidon aloittamisen jälkeen. TPMT:tä estävien vaikuttavien aineiden, kuten olsalatsiinin, mesalatsiinin tai sulfasalatsiinin, samanaikainen käyttö voi pahentaa sitä. TPMT:n puutos voidaan testata joissakin laboratorioissa, mutta on osoitettu, ettei tällaisilla testeillä voida

tunnistaa kaikkia potilaita, joilla on vakavan toksisuuden riski. Näin ollen verenkuvan tarkka seuranta on välttämätöntä. Jos potilaalla on homotsygoottinen TPMT:n puutos, annosta on yleensä tarpeen pienentää huomattavasti, jotta vältetään henkeä uhkaavan luumydinlaman kehittyminen.

6-merkaptopuriinia ja muita sytostaatteja yhdistelmänä saaneilla henkilöillä on raportoitu mahdollinen yhteys TPMT:n vähentyneen aktiivisuuden ja sekundaaristen leukemioiden sekä myelodysplasian välillä (ks. kohta 4.8).

Tehostettua hematologista seurantaa suositellaan vaihdettaessa hoito 6-merkaptopuriinin lääkemuodosta toiseen.

Potilaalla saattaa esiintyä akuutin myeloosin leukemian remission induktion aikana usein suhteellisen luumydinplasian jakso. Tällöin on tärkeää, että riittävät tukitoimenpiteet ovat saatavissa.

Purimmun-annostusta saattaa olla tarpeen pienentää, jos samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, joiden ensi- tai toissijainen toksisuus on luumydinloma (ks. kohta 4.5).

Maksatoksisuus

Purimmun on maksatoksinen, joten maksan toimintakokeita pitää seurata hoidon aikana viikoittain. Gammaglutamyyli transferaasipitoisuus (gamma-GT) plasmassa voi erityisesti ennakoita hoidon keskeyttämistä maksatoksisuuden vuoksi. Jos potilaalla on ennestään maksasairaus tai hän saa muuta mahdollisesti maksatoksista hoitoa, tiheämpi seuranta voi olla suositeltavaa. Potilasta pitää neuvoa lopettamaan Purimmun-hoito heti, jos hänelle ilmenee ikterusta (ks. kohta 4.8).

Munuaistoksisuus

Kun remission induktion aikana tapahtuu nopea solulyysi, veren ja virtsan virtsahappopitoisuutta on seurattava, sillä potilaalle saattaa kehittyä hyperurikemia ja/tai hyperurikosuria, joihin liittyy virtsahapponefropatian riski. Nesteytys ja virtsan alkalisointi voivat minimoida mahdolliset munuaiskomplikaatiot.

TPMT-entsyymin puutos

Henkilöt, joilla on perinnöllinen tiopuriini-S-metyylitransferaasientsyymin (TPMT) puutos, saattavat olla epätavallisen herkkiä 6-merkaptopuriinin luumydinlomaa aiheuttavalle vaikutukselle, ja heille voi kehittyä luumydinloma nopeasti 6-merkaptopuriinihoidon aloittamisen jälkeen. Muiden TPMT-entsyymiä estävien lääkkeiden, kuten olsalatsiinin, mesalatsiinin tai sulfasalatsiinin, samanaikainen käyttö voi pahentaa tätä. Vähentyneen TPMT-entsyymin aktiivisuuden ja sekundaaristen leukemioiden välillä voi myös olla yhteys, ja 6-merkaptopuriinin käytössä yhdistelmänä muiden solunsalpaajien kanssa on raportoitu myelodysplasiaa (ks. kohta 4.8).

Noin 0,3 %:lla (1:300) potilaista entsyymin aktiivisuus on vähäistä tai sitä ei ole havaittavissa. TPMT:n aktiivisuus on noin 10 %:lla potilaista vähäistä tai kohtalaista, ja 90 %:lla TPMT:n aktiivisuus on normaali. Noin 2 %:lla potilaista TPMT-entsyymin aktiivisuus saattaa olla hyvin suuri. Jotkut laboratoriot voivat testata TPMT-entsyymin puutoksen, mutta näistä testeistä on todettu, etteivät ne tunnista kaikkia potilaita, joilla on vaikea-asteisen toksisuuden riski. Verenkuvan tarkka seuranta on siis edelleen välttämätöntä.

Ristiresistenssi

6-merkaptopuriinin ja 6-tioguaaniinin välillä esiintyy tavallisesti ristiresistenssiä.

Yliherkkyys

Jos potilaalla epäillään olleen yliherkkyysreaktio 6-merkaptopuriinille, sen aihiolääke atsatiopriinin käyttöä ei suositella, paitsi jos allergiatesteillä on varmistettu, että potilas on yliherkkä 6-merkaptopuriinille, mutta atsatiopriinittesti on negatiivinen. Atsatiopriini on merkaptopuriinimonohydraatin aihiolääke, joten potilailta, joilla on anamneesissa yliherkkyys atsatiopriinille, on tutkittava ennen hoidon aloittamista yliherkkyys merkaptopuriinimonohydraatille.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

6-merkaptopuriinin käytössä munuaisten vajaatoimintaa ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on oltava varovainen. Näiden potilaiden annostuksen pienentämistä on harkittava, ja hematologista vastetta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.2 ja kohta 5.2 Farmakokinetiikka).

Haimatulehdus hyväksytystä käyttöaiheesta poikkeavassa käytössä tulehduksellisen suolistosairauden hoitoon

Potilailla, jotka ovat saaneet hyväksytystä käyttöaiheesta poikkeavasti hoitoa tulehdukselliseen suolistosairauteen, on raportoitu haimatulehdusta, jonka esiintyvyys on ollut yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Immunosuppressiivista hoitoa, mukaan lukien merkaptopuriinia, saavilla potilailla on muita suurempi lymfoproliferatiivisten sairauksien ja muiden syöpien, etenkin ihosyöpien (melanooma ja ei-melanootinen ihosyöpä), sarkoomien (Kaposin sarkooman ja muun kuin Kaposin sarkooman) sekä kohdunkaulan syövän *in situ* riski. Lisääntynyt riski näyttää liittyvän immunosuppression asteeseen ja kestoon. On raportoitu, että immunosuppression päättyminen saattaa saada lymfoproliferatiivisen sairauden osittaiseen regressioon.

Useita immunosuppressiivisia aineita (tiopuriineja mukaan lukien) sisältävien hoito-ohjelmien käytössä pitää siksi olla varovainen, sillä seurauksena voi olla lymfoproliferatiivisia sairauksia, joista osan on raportoitu johtaneen potilaan kuolemaan. Useiden immunosuppressiivisten aineiden yhdistelmän samanaikainen käyttö lisää Epstein–Barrin virukseen (EBV) liittyvien lymfoproliferatiivisten sairauksien riskiä.

Leukemiaa sairastavien potilaiden, mainitsemattoman suuruisen 6-merkaptopuriiniannoksen saaneen hypernefroomapotilaan ja annoksia 0,4–1,0 mg/kg/vrk saaneiden kroonista munuaissairautta sairastavien potilaiden perifeerisissä lymfosyyteissä havaittiin kromosomipoikkeavuuksien lisääntymistä.

6-merkaptopuriini vaikuttaa solujen deoksiribonukleinihappoon (DNA:han) ja voi siten olla karsinogeeninen, joten tämän hoidon karsinogeenisuuden teoreettinen riski pitää ottaa huomioon.

Kahdessa tapauksessa on dokumentoitu, että 6-merkaptopuriinia yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa saaneilla akuuttia ei-lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla esiintyi kasvaimiin liittymättömiä sairauksia. Yhdessä tapauksessa on raportoitu, että 6-merkaptopuriinia märkäisen ihotulehduksen (*pyoderma gangrenosum*) hoitoon saaneelle potilaalle kehittyi myöhemmin akuutti ei-lymfaattinen leukemia. Ei kuitenkaan ole selvää, oliko kyseessä sairauden luonnollinen kulku vai oliko 6-merkaptopuriinilla syy-yhteys tapahtumaan.

6-merkaptopuriinia ja useita muita solunsalpaajia Hodgkinin taudin hoitoon saaneelle potilaalle kehittyi akuutti myelogeeninen leukemia.

Kun eräs naispotilas oli saanut 6-merkaptopuriinia kaksitoista ja puoli vuotta myasthenia gravisin hoitoon, hänelle kehittyi krooninen myeloinen leukemia.

Tulehduksellista suolistosairautta* sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet hoitona atsatiopriinia (merkaptopuriinin aihiolääke) tai 6-merkaptopuriinia yhdistelmänä TNF-alfan estäjien kanssa tai ilman niitä, on raportoitu hepatospleenistä T-solulymfoomia. Tämän T-solulymfooman harvinaisen tyyppin taudinkulku on aggressiivinen ja se johtaa tavallisesti potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8).

*tulehduksellinen suolistosairaus ei ole hyväksytty käyttöaihe.

Infektiot

6-merkaptopuriinia monoterapiana tai yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden, mukaan lukien kortikosteroidien, kanssa käytävillä potilailla on osoitettu lisääntynyttä herkkyyttä virus-, sieni- ja bakteeri-infektioille, myös vaikea-asteisille tai epätyypillisille infektioille ja viruksen

reaktiivatiolle. Infektiosairaudet ja -komplikaatiot voivat olla vakavampia näillä potilailla kuin potilailla, jotka eivät saa hoitoa.

Aiempi vesirokkovirusaltistus tai -infektio pitää ottaa huomioon ennen hoidon aloittamista. Paikalliset ohjeistot voidaan huomioida, mukaan lukien estohoito tarvittaessa. Ennen hoidon aloittamista pitää harkita hepatiitti B:n serologista testausta. Jos serologisten testien tulos varmistuu positiiviseksi, paikalliset ohjeistot voidaan huomioida, mukaan lukien estohoito. 6-merkaptopuriinia saaneilla potilailla on raportoitu infektioita, joihin on liittynyt neutropeniaa. Jos potilaalla on hoidon aikana infektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, joihin voi kuulua viruslääkehoito ja tukihoido.

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä on tunnettu hengenvaarallinen sairaus, joka saattaa kehittyä autoimmunisairauksia, etenkin tulehduksellista suolistosairautta (ei hyväksytyt käyttöaiheet) sairastaville potilaille. Merkaptopuriinin käyttö voi lisätä alttiutta makrofagiaktivaatio-oireyhtymän kehittymiseen. Jos makrofagiaktivaatio-oireyhtymä kehittyy tai sitä epäillään, tutkimukset ja hoito pitää aloittaa mahdollisimman pian, ja merkaptopuriinihoito pitää lopettaa. Lääkärin pitää tarkkailla infektioiden, kuten Epstein–Barrin viruksen (EBV) ja sytomegaloviruksen (CMV), oireita, koska näiden tiedetään laukaisevan makrofagiaktivaatio-oireyhtymän.

Lesch–Nyhanin oireyhtymä

Suppea näyttö viittaa siihen, etteivät 6-merkaptopuriini tai sen aihiolääke atsatiopriini tehoa, jos potilaalla on harvinainen perinnöllinen hypoksantiinin täydellinen puutos (Lesch–Nyhanin oireyhtymä). Tälle potilasryhmälle ei suositella 6-merkaptopuriinin eikä atsatiopriinin käyttöä.

Altistus UV-valolle

Purimmun-hoitoa saavat potilaat ovat herkempiä auringonvalolle. Altistumista auringonvalolle ja UV-valolle pitää rajoittaa. Potilaita kehoitetaan käyttämään suojaavaa vaatekappausta sekä auringonsuojavoidetta, jossa on korkea suojakerroin.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Yhteisvaikutukset

Ksantiinioksidaasin estäjät

Ksantiinioksidaasin estäjien, kuten allopurinolin, oksipurinolin tai tiopurinolin, ja 6-merkaptopuriinin samanaikaisessa käytössä on tärkeää, että 6-merkaptopuriinia annetaan vain neljännes (25 %) tavanomaisesta annoksesta, sillä allopurinoli vähentää 6-merkaptopuriinin kataboliaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Antikoagulantit

Käytettäessä suun kautta otettavia antikoagulantteja yhdessä 6-merkaptopuriinin kanssa INR-arvon (International Normalised Ratio) tehostettu seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on NUDT15-geenivariantti

Potilailla, joilla on perinnöllinen mutatoitunut NUDT15-geeni, on tavanomaisia tiopuriiniannoksia käytettäessä tavallista suurempi vaikea-asteisen 6-merkaptopuriinitoksisuuden, kuten varhaisvaiheen leukopenian ja alopesian, riski. Näiden potilaiden annosta on yleensä tarpeen pienentää, etenkin jos potilaalla on homotsygoottinen NUDT15-variantti (ks. kohta 4.2). NUDT15 c.415C>T-variantin esiintyvyys vaihtelee etnisen taustan mukaan siten, että itäaasialaisilla esiintyvyys on noin 10 %, latinalaisamerikkalaisilla 4 %, eurooppalaisilla 0,2 % ja afrikkalaisilla 0 %. Veren kuvan tarkka seuranta on joka tapauksessa välttämätöntä.

Pediatriset potilaat

6-merkaptopuriinia saaneilla akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastavilla lapsilla on raportoitu oireista hypoglykemiaa (ks. kohta 4.8). Valtaosa raportoiduista tapauksista koski alle 6-vuotiaita lapsia tai lapsia, joiden painoindeksi oli pieni.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

6-merkaptopuriinin ottaminen ruokailun yhteydessä saattaa hieman vähentää systeemistä altistusta. Purimmun voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan, mutta suurten altistusvaihteluiden välttämiseksi pitää aina noudattaa samaa antotapaa. Annosta ei saa ottaa maidon tai meijerituotteiden kanssa, koska ne sisältävät ksantiinioksidaasia, joka on 6-merkaptopuriinia metaboloiva entsyymi, ja saattaa siten johtaa merkaptopuriinipitoisuuksien pienenemiseen plasmassa.

Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus 6-merkaptopuriiniin:

Keltakuumerokotteen samanaikainen anto on vasta-aiheista, koska siihen liittyy immuunipuutteisilla potilailla kuolemaan johtavan sairauden riski (ks. kohta 4.3).

Rokotuksia muita eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla ei suositella, jos potilaan immuunivaste on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Antikogulantit

Käytettäessä varfariinia yhdessä merkaptopuriinimonohydraatin kanssa on raportoitu varfariinin antikoagulanttivaikutuksen estymistä. Suun kautta otettavien antikoagulanttien samanaikaisen käytön aikana suositellaan INR-arvon (International Normalised Ratio) seuranta.

Epilepsialääkkeet

Sytoksiset aineet voivat vähentää fenytoiinin imeytymistä suolistossa. Seerumin fenytoiinipitoisuuden tarkkaa seuranta suositellaan. Myös muiden epilepsialääkevalmisteiden pitoisuuksien muutokset ovat mahdollisia. Epilepsialääkkeiden pitoisuutta seerumissa pitää seurata tarkoin 6-merkaptopuriinihoidon aikana ja säätää annosta tarvittaessa.

Ribaviriini

Ribaviriini estää inosiinimonofosfaattidehydrogenaasia (IMPDH-entsyymi) ja vähentää siten aktiivisten 6-tioguaaniinukleotidien muodostumista. 6-merkaptopuriinin aiholiäkkeen ja ribaviriinin samanaikaisessa käytössä on raportoitu vaikea-asteista luuydinlammaa. Ribaviriinin ja 6-merkaptopuriinin samanaikaista käyttöä ei siksi suositella (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Luuydintä lamaavat aineet

6-merkaptopuriinin käytössä yhdistelmänä muiden luuydintä lamaavien aineiden kanssa on oltava varovainen. Annosta voi olla tarpeen pienentää hematologisen seurannan perusteella (ks. kohta 4.4).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset 6-merkaptopuriiniin

Allopurinoli, oksipurinoli, tiopurinoli ja muut ksantiinioksidaasin estäjät

Allopurinoli, oksipurinoli ja tiopurinoli estävät ksantiinioksidaasin aktiivisuutta, mikä vähentää biologisesti aktiivisen 6-tioinosiinihapon muuntumista biologisesti inaktiiviseksi 6-tiovirtahapoksi. Kun allopurinolia ja merkaptopuriinimonohydraattia annetaan samanaikaisesti, on erittäin tärkeää, että 6-merkaptopuriinia annetaan vain neljännes tavanomaisesta annoksesta, sillä allopurinoli hidastaa ksantiinioksidaasin välityksellä tapahtuvaa 6-merkaptopuriinin metaboliaa (ks. kohta 4.2). Muut ksantiinioksidaasin estäjät, kuten febuksostaatti, vähentävät 6-merkaptopuriinin metaboliaa. Samanaikaista käyttöä ei suositella, koska annoksen riittävästä pienentämisestä ei ole riittävästi tietoja.

Aminosalisylaattit

In vitro- ja *in vivo* -näyttö osoittaa, että aminosalisylaattijohdokset (esim. olsalatsiini, mesalatsiini tai sulfasalatsiini) estävät TPMT-entsyymiä. Näin ollen aminosalisylaattijohdosten samanaikaisessa käytössä saattaa olla tarpeen harkita pienempiä 6-merkaptopuriiniannoksia (ks. kohta 4.4).

Metotreksaatti

Metotreksaatti (20 mg/m² suun kautta) suurensi 6-merkaptopuriinin AUC-arvoa noin 31 %, ja metotreksaatti (2 tai 5 g/m² laskimoon) suurensi 6-merkaptopuriinin AUC-arvoa 69 % (2 g/m²) ja 93 % (5 g/m²). Näin ollen, jos 6-merkaptopuriinia annetaan samanaikaisesti suurten metotreksaattiansosten kanssa, annosta pitää säätää ja veren valkosolumäärää pitää seurata erittäin tarkoin.

Infliksiimabi

Atsatiopriinin ja infliksiimabin välillä on havaittu yhteisvaikutuksia. Atsatiopriinihoitoa saaneiden potilaiden 6-TGN-pitoisuus (atsatiopriinin aktiivisen metaboliitin 6-tioguaaniinukleotidin pitoisuus) suureni ohimenevästi, ja keskimääräinen leukosyyttimäärä väheni ensimmäisinä viikkoina infliksiimabi-infuusion jälkeen, mutta palautui aiemmalle tasolle 3 kuukauden kuluttua. Sen vuoksi hematologisten parametrien tarkka seuranta on välttämätöntä, jos 6-merkaptopuriinia annetaan samanaikaisesti infliksiimabihoidon kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Näyttö 6-merkaptopuriinin teratogeenisuudesta ihmisellä on ristiriitaista. Seksuaalisesti aktiivisten sekä miesten että naisten pitää käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Eläinkokeet viittaavat alkiotoksiin ja alkiokuolleisuutta aiheuttaviin vaikutuksiin (ks. kohta 5.3).

Raskaus

6-merkaptopuriinia ei pidä antaa raskaana oleville tai todennäköisesti raskaaksi tuleville potilaille ilman huolellista riski-hyötyarviota.

6-merkaptopuriinin ja sen metaboliittien huomattavaa siirtymistä äidistä sikiöön istukan läpi ja lapsiveden välityksellä on todettu.

Äidin 6-merkaptopuriinialtistuksen jälkeen on raportoitu keskossynnytyksiä ja matalia syntymäpainoja. Myös synnynnäisiä poikkeavuuksia ja keskenmenoja on raportoitu joko äidin tai isän altistumisen jälkeen. Äidin saatua 6-merkaptopuriinia yhdistelmänä muiden solunsalpaajien kanssa on raportoitu monenlaisia synnynnäisiä epämuodostumia.

Uudemmat epidemiologiset raportit viittaavat siihen, että keskossynnytysten, täysiaikaisten vauvojen matalan syntymäpainon tai synnynnäisten poikkeavuuksien riski ei ole lisääntynyt naisen altistuttua 6-merkaptopuriinille raskauden aikana.

6-merkaptopuriinille raskauden aikana altistuneille naisille syntyneitä vastasyntyneitä suositellaan seuraamaan hematologisten ja immuunijärjestelmän häiriöiden havaitsemiseksi.

Imetys

Atsatiopriinihoitoa saaneiden naisten ternimaidossa ja rintamaidossa on havaittu 6-merkaptopuriinia, joten merkaptopuriinimonohydraattia saavat naiset eivät saa imettää.

Hedelmällisyys

Merkaptopuriinihoidon vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tiedetä, mutta lapsuus- tai nuoruusiässä saadun hoidon jälkeen miesten ja naisten on raportoitu saaneen lapsia.

Ohimenevää selkeää oligospermiaa on raportoitu 6-merkaptopuriinin ja kortikosteroidien yhdistelmähoidolle altistumisen jälkeen.

Äidin altistus: 6-merkaptopuriinihoidon jälkeen, kun sitä on käytetty ainoana solunsalpaajana raskauden aikana, etenkin jos hoito on annettu ennen hedelmöitymistä tai ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen, on raportoitu normaalien jälkeläisten syntyviä.

Äidin altistuksen jälkeen on raportoitu keskenmenoja ja keskossynnytyksiä. Käytettäessä 6-merkaptopuriinia yhdistelmänä muiden solunsalpaajien kanssa on raportoitu useita synnynnäisiä poikkeavuuksia.

Isän altistus: Isän altistuttua 6-merkaptopuriinille on raportoitu synnynnäisiä poikkeavuuksia ja keskenmenoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

6-merkaptopuriinin vaikutuksista ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tietoja. Purimmun 50 mg:n tablettien farmakologisiin ominaisuuksiin ei liity tällaisia vaikutuksia.

4.8 Haittavaikutukset

6-merkaptopuriinista ei ole uutta kliinistä dokumentaatiota, joka tukisi haittavaikutusten esiintyvyyden tarkkaa määrittystä. Jäljempänä olevassa taulukossa mainitut haittavaikutusten yleisyysluokat ovat arvioita, sillä useimmista haittavaikutuksista ei ole saatavissa ilmaantuvuuden laskemiseen soveltuvia tietoja. Haittavaikutusten ilmaantuvuus voi vaihdella annostuksen sekä samanaikaisesti käytettyjen muiden lääkkeiden mukaan.

6-merkaptopuriinihoidon pääasiallinen haittavaikutus on luuydinloma, josta aiheutuu leukopeniaa ja trombosytopeniaa.

Esiintyvyydestä käytetään seuraavia määritelmiä:

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 esiintyvyyden arviointiin.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot	Melko harvinainen	Bakteeri- ja virusinfektiot, infektiot, joihin liittyy neutropeniaa
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Harvinainen	Kasvaimet, mukaan lukien lymfoproliferatiiviset sairaudet, ihosyövät (melanoomat ja ei-melanoottiset ihosyövät), sarkoomat (Kaposin sarkooma ja muut kuin Kaposin sarkooma) ja kohdunkaulan syöpä <i>in situ</i> (ks. kohta 4.4).
	Hyvin harvinainen	Sekundaarinen leukemia ja myelodysplasia (ks. kohta 4.4).
	Tuntematon	Hepatospleeninen T-solulyymfooma tulehduksellista suolistosairautta (ei hyväksytty käyttöaihe) sairastavilla potilailla

		yhdistelmänä TNF:n estäjien kanssa käytettäessä (ks. kohta 4.4.).
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Luuydinlama, leukopenia ja trombosytopenia.
	Yleinen	Anemia.
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Ilmenemismuodoltaan seuraavan tyyppisiä yliherkkyysoireita on raportoitu: nivelkipu, ihottuma, lääkeaineen laukaisema kuume.
	Harvinainen	Ilmenemismuodoltaan seuraavan tyyppisiä yliherkkyysoireita on raportoitu: kasvojen turvotus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahaluttomuus
	Tuntematon	Hypoglykemia*
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla potilailla (ei hyväksyty käyttöaihe) haimatulehdus, stomatiitti
	Harvinainen	Suun haavaumat, haimatulehdus (hyväksytyissä käyttöaiheissa).
	Hyvin harvinainen	Suoliston haavaumat
Maksa ja sappi	Yleinen	Kolestaasi, maksatoksisuus
	Melko harvinainen	Maksanekroosi
Iho ja ihonalainen kudos	Harvinainen	Alopesia
	Tuntematon	Valoyliherkkyys, erythema nodosum
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	Ohimenevä oligospermia

6-merkaptopuriinin yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat annosriippuvainen luuydinlama sekä siitä aiheutuva leukopenia ja trombosytopenia.

* Pediatriisilla potilailla

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

Maha-suolikanavan vaikutukset, mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu ja ripuli sekä ruokahaluttomuus, voivat olla yliannoksen varhaisvaiheen oireita. Pääasiallinen toksinen vaikutus kohdistuu luuytimeen ja aiheuttaa luuydinlammaa. Hematologinen toksisuus on todennäköisesti vaikea-asteisempaa kroonisen yliannostuksen yhteydessä kuin Purimmun-valmisteen kerta-annoksen yhteydessä. Maksan toimintahäiriöitä ja gastroenteriittia voi myös esiintyä.

Yliannoksen riski on tavanomaista suurempi myös, jos 6-merkaptopuriinin kanssa annetaan samanaikaisesti ksantiinioksidaasin estäjä (ks. kohta 4.5).

Hoito:

Tunnettua vasta-ainetta ei ole, joten verenkuvaa pitää seurata tarkoin, ja ryhtyä yleisiin tukitoimiin sekä aloittaa tarvittaessa asianmukaiset verensiirrot. Aktiiviset toimenpiteet (kuten lääkehiilen anto) eivät välttämättä tehoa 6-merkaptopuriiniyliannoksen yhteydessä, paitsi jos toimenpide voidaan aloittaa 60 minuutin kuluessa lääkkeen nielemisestä.

Muihin hoitotoimiin pitää ryhtyä kliinisen tarpeen mukaan tai kansallisen Myrkytystietokeskuksen suositusten mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat. ATC-koodi: L01BB02.

Vaikutusmekanismi

Merktopuriinimonohydraatti on puriiniemästen adeniinin ja hypoksantiinin sulfhydryylianalogi, ja se toimii sytotoksisena antimetaboliittina.

6-merkaptopuriini on inaktiivinen aihiolääke, jolla on soluun siirtymisen jälkeen puriiniantagonistinen vaikutus ja joka muuntuu solussa sytotoksiset vaikutukset tuottaviksi tioguaaniinukleotideiksi.

6-merkaptopuriinimetaboliitit supresseoivat puriinin *de novo* -synteesiä ja puriininukleotidien muodostumista. Tioguaaniinukleotidit myös liittyvät nukleiinihappoon, mikä saa aikaan lääkkeen sytotoksisen vaikutuksen.

6-merkaptopuriinin ja 6-tioguaaniinin välillä esiintyy ristiresistenssiä.

Farmakodynaaminen vaikutus

6-merkaptopuriinin sytotoksinen vaikutus saattaa liittyä tioguaaniinukleotidien määrään veren punasoluissa, mutta ei 6-merkaptopuriinin pitoisuuteen plasmassa.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun 6-merkaptopuriinin biologisessa hyötyosuudessa on huomattavaa vaihtelua yksilöiden välillä, mikä johtuu todennäköisesti ensikierron metaboliasta. Kun seitsemälle pediatriselle potilaalle annettiin annos 75 mg/m², keskimääräinen biologinen hyötyosuus oli 16 % annetusta annoksesta ja vaihteluväli oli 5–37 %.

6-merkaptopuriinin suhteellisen biologisen hyötyosuuden keskiarvo oli noin 26 % pienempi, kun se otettiin ruoan ja maidon kanssa verrattuna paastoamiseen yön yli. 6-merkaptopuriini ei ole stabiili maidossa, koska siinä on ksantiinioksidaasia (30 % hajooa 30 minuutin kuluessa) (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa).

Jakautuminen

Laskimoon annetun tai suun kautta otetun 6-merkaptopuriinin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on pieni tai merkityksetön (aivo-selkäydinneste-plasmasuhde 0,05–0,27). Intratekaalisen annon jälkeen pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on suurempi.

Biotransformaatio

6-merkaptopuriini metaboloituu laajasti useiden monivaiheisten reittien kautta aktiiviseksi ja inaktiiviseksi metaboliiteiksi, joista yksikään entsyymi ei ole vallitseva. Metabolia on mutkikas, joten yhden entsyymin estyminen ei selitä kaikkia tehon puuttumista ja/tai voimakasta luuydinlammaa koskevia tapauksia. 6-merkaptopuriinin metaboliasta vastaavat vallitsevat entsyymit tai muodostuneet metaboliitit ovat: polymorfinen entsyymi tiopuriini-S-metyylitransferaasi (TPMT), ksantiinioksidaasi, inosiinimonofosfaattidehydrogenaasi (IMPDH) ja hypoksantiiniguaniinifosforibosyyliitransferaasi (HPRT). Muita aktiivisten ja inaktiivisten metaboliittien muodostumiseen osallistuvia entsyymejä ovat guanosiinimonofosfaattisyntetaasi (GMPS, joka muodostaa tioguaaniinukleotidit) ja inosiinifosfaattipyrofosfaatti (ITPaasi). Myös muiden reittien kautta muodostuu monia inaktiivisia metaboliitteja.

Siitä on näyttöä, että 6-merkaptopuriinin metaboliaan osallistuvien eri entsyymijärjestelmiä koodaavien geenien polymorfismi saattaa ennakoida 6-merkaptopuriinihoidosta aiheutuvia haittavaikutuksia. Jos henkilöllä on esimerkiksi tiopuriini-S-metyylitransferaasientsyymin (TPMT:n) puutos, sytotoksiset tioguaaniinukleotidipitoisuudet kehittyvät hyvin suuriksi (ks. kohta 4.4).

Eliminaatio

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 22 potilasta, 6-merkaptopuriinin puhdistuman keskiarvo oli 864 ml/min/m² ja puoliintumisaika laskimoinfuusion jälkeen oli 0,9 tuntia. Näistä 16 potilaalla munuaispuhdistuman keskiarvoksi raportoitiin 191 ml/min/m². Laskimoon annetusta lääkkeestä vain noin 20 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana lääkeaineena. Tutkimuksessa, jossa oli mukana 7 lapsipotilasta, 6-merkaptopuriinin puhdistuman keskiarvo oli 719 (+/- 610) ml/min/m² ja puoliintumisaika laskimoinfuusion jälkeen oli 0,9 (+/- 0,3) tuntia.

Erityis potilas ryhmät

Vanhemmat potilas ryhmät

Iäkkäillä ei ole tehty erityisiä tutkimuksia (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa).

Munuaisten vajaatoiminta

6-merkaptopuriinin aiholääkkeellä tehdyt tutkimukset eivät osoittaneet 6-merkaptopuriinin farmakokinetiikassa eroja ureemisten potilaiden ja munuaisensiirtopotilaiden välillä. 6-merkaptopuriinin aktiivisista metaboliiteista on munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä vähän tietoja, joten munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen pienentämistä pitää harkita (ks. kohta 4.2).

6-merkaptopuriini ja/tai sen metaboliitit eliminoituvat hemodialyysissä; 8 tunnin dialyysin aikana eliminoitui noin 45 % radioaktiivisista metaboliiteista.

Maksan vajaatoiminta

6-merkaptopuriinin aiholääkkeellä tehtiin tutkimus kolmessa munuaisensiirtopotilaiden ryhmässä, joissa potilailla ei ollut maksasairautta tai oli maksan vajaatoimintaa (mutta ei kirroosia) tai oli maksan vajaatoimintaa ja kirroosi. Tutkimus osoitti, että 6-merkaptopuriinialtistus oli maksan vajaatoimintaa (mutta ei kirroosia) sairastavilla potilailla 1,6-kertainen ja maksan vajaatoimintaa sekä kirroosia sairastavilla potilailla 6-kertainen verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut maksasairautta (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuus

6-merkaptopuriini, samoin kuin muut antimetaboliitit, on mutageeninen ja aiheuttaa hiirille ja rotille kromosomipolkeavuuksia *in vitro* ja *in vivo*.

Karsinogeenisuus

6-merkaptopuriini on genotoksisuutensa vuoksi mahdollisesti karsinogeeninen.

Teratogeenisuus

6-merkaptopuriini aiheuttaa hiirelle, rotalle, hamsterille ja kaniinille alkiokuolleisuutta ja vaikeasteisia teratogeenisiä vaikutuksia annoksilla, jotka eivät ole emolle toksisia. Alkiotoksisuuden aste ja epämuodostumien tyyppi ovat kaikilla lajeilla riippuvaisia annoksesta sekä gestaatiovaiheesta antoajankohtana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi
Maissitärkkelys
Maltodekstriini
Steariinihappo
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäisessä lasipurkissa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Purimmun 50 mg:n tabletit on pakattu ruskeaan lasipurkkiin, jossa on propeenista valmistettu turvakorkki sekä silikageeliä.

25 tablettia ruskeassa lasipurkissa.

25 tablettia/pakkaus
50 (2x25) tablettia/pakkaus

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Turvallinen käsittely:

Purimmun-tablettien käsittelyssä suositellaan noudattamaan solunsalpaajien käsittelyä ja hävittämistä koskevia voimassa olevia paikallisia suosituksia ja/tai määräyksiä.

Purimmun-tabletteja käsittelevän henkilön on pestävä kädet ennen annoksen antamista ja sen jälkeen. Potilaan vanhempien ja potilasta hoitavien henkilöiden on altistusriskin vähentämiseksi käytettävä kertakäyttökäsineitä Purimmun-tabletteja käsitellessään.

Purimmun-valmisteen pääsyä kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa on vältettävä. Jos Purimmun pääsee kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa, altistunut kohta on pestävä heti huolellisesti vedellä ja saippualla.

Raskaana olevat, raskautta suunnittelevat ja imettävät naiset eivät saa käsitellä Purimmun-tabletteja.

Potilaan vanhempia tai potilasta hoitavia henkilöitä ja potilaita on kehoitettava pitämään Purimmun-tabletit poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta, mieluiten lukitussa kaapissa. Tablettien tahaton nieleminen voi aiheuttaa lapsen kuoleman.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä solunsalpaajia koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
6710 Esbjerg V
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34800

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.09.2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.9.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Purimmun 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 50 mg merkaptopurin.

Hjälpämne med känd effekt

– Laktos: 59 mg per tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Rund, gulaktig tablett, 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Purimmun är avsett för behandling av akut promyelocytisk leukemi (APL) / akut myeloisk leukemi M3 (AML M3) hos vuxna, ungdomar och barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Purimmun ska ske under överinseende av läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av patienter med APL (AML M3).

Dosering

Dosen styrs av uppmärksamt övervakad hematotoxicitet och dosen bör noggrant justeras för att passa den enskilda patienten i enlighet med det behandlingsprotokoll som används.

Beroende på behandlingsfas bör start- eller måldoserna vara lägre hos patienter med reducerad eller ingen aktivitet hos enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT) (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

6-merkaptopurin kan tas tillsammans med mat eller på fastande mage, men patienten bör hålla sig till ett administreringsätt. 6-merkaptopurin bör inte tas tillsammans med mjölk eller mjölkprodukter (se avsnitt 4.5). 6-merkaptopurin bör tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter intag av mjölk eller mjölkprodukter.

6-merkaptopurin uppvisar dygnsvariation i farmakokinetik och effekt. Administrering på kvällen kan minska risken för återfall jämfört med administrering på morgonen. Därför ska den dagliga dosen av 6-merkaptopurin tas på kvällen.

Populationer

Vuxna och barn

Den vanliga dosen för vuxna och barn är 2,5 mg/kg kroppsvikt per dygn eller 50 till 75 mg/m² kroppsytta per dygn, men dosen och behandlingstidens längd är beroende av typ och dosering av andra cytotoxiska medel som ges i kombination med Purimmun.

Dosen ska noggrant justeras för att anpassas till den enskilda patienten.

6-merkaptopurin har använts vid kombinationsbehandling för akut leukemi med varierande scheman. Litteratur bör konsulteras för ytterligare information.

Äldre

Njur- och leverfunktion bör övervakas hos dessa patienter, och vid eventuell nedsättning av funktionen bör man överväga reduktion av Purimmundosen.

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 6-merkaptopurin och dess metaboliter och därmed en ökad kumulativ effekt, bör man överväga att reducera startdoserna hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Patienterna ska noggrant övervakas med avseende på dosrelaterade biverkningar.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom farmakokinetiken för 6-merkaptopurin inte formellt har studerats vid nedsatt leverfunktion kan inga specifika dosrekommendationer ges. Eftersom det finns risk för reducerad eliminering av 6-merkaptopurin, bör man överväga att reducera startdosen hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienterna ska noggrant övervakas med avseende på dosrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Byte från tablett till oral suspension och vice versa

6-merkaptopurin finns även i form av oral suspension. 6-merkaptopurin oral suspension och tablett är inte bioekvivalenta med avseende på maximal plasmakoncentration och därför rekommenderas intensifierad hematologisk övervakning av patienten vid byte av formulering (se avsnitt 5.2).

Kombination med xantinoxidashämmare

Vid samtidig administrering av xantinoxidashämmarna allopurinol, oxipurinol eller tiopurinol med 6-merkaptopurin, är det viktigt att endast ge 25 % av den rekommenderade dosen av 6-merkaptopurin, eftersom dessa läkemedel minskar nedbrytningen av 6-merkaptopurin. Samtidig administrering av andra xantinoxidashämmare, till exempel febuxostat, bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Patienter med TPMT-brist

6-merkaptopurin metaboliseras av det polymorfa TPMT-enzymet. Patienter med låg eller ingen medfödd tiopurin-S-metyltransferas-aktivitet (TPMT) löper ökad risk för svår 6-merkaptopurintoxicitet vid konventionella doser av 6-merkaptopurin och kräver i allmänhet kraftig dosreduktion. Optimal startdos för patienter med homozygot brist har inte fastställts. TPMT-genotypning eller -fenotypning kan användas för att identifiera patienter som saknar eller som har reducerad TPMT-aktivitet. TPMT-test kan inte ersätta hematologisk övervakning av patienter som får 6-merkaptopurin (se avsnitt 4.4. och 5.2).

Patienter med NUDT15-variant

Patienter med ärftlig muterad NUDT15-gen löper ökad risk för svår 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.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Samtidig vaccinering med vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

6-merkaptopurin är ett aktivt cytotoxiskt medel som endast är avsett för användning under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling med sådana medel.

Immunsuppression

Immunisering med levande vaccin kan potentiellt orsaka infektion hos immunsupprimerade patienter. Med anledning av detta rekommenderas inte immunisering med levande vacciner.

Patienter i remission ska aldrig ges levande vacciner förrän patienten anses kunna svara på vaccinet. Tidsintervallet mellan utsättande av kemoterapi och återställande av patientens förmåga att svara på vaccinet beror på intensiteten och typen av den immunsuppressiva behandlingen som används, den underliggande sjukdomen och andra faktorer.

Säker hantering av Purimmun

Se avsnitt 6.6.

Samtidig administrering av ribavirin och 6-merkaptopurin rekommenderas inte. Ribavirin kan ge minskad effekt och ökad toxicitet av 6-merkaptopurin (se avsnitt 4.5).

Övervakning

Då 6-merkaptopurin är kraftigt myelosuppressivt måste fullständig blodstatus tas dagligen under remissionsinduktion. Patienten måste övervakas noggrant under behandlingen.

Cytotoxicitet och hematologisk övervakning

Behandling med 6-merkaptopurin orsakar benmärgssuppression som leder till leukopeni och trombocytopeni och, mindre ofta, till anemi. Noggrann övervakning av hematologiska parametrar ska ske under behandling. 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.

Det finns individer med medfödd brist på TPMT-enzymaktivitet som är mycket känsliga för den myelosuppressiva effekten av 6-merkaptopurin och snabbt kan utveckla benmärgsdepression när behandling med 6-merkaptopurin påbörjas. Detta problem kan förvärras av samtidig administrering av aktiva substanser som hämmar TPMT, såsom olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin. Vissa laboratorier erbjuder test av TPMT-brist, även om det har visat sig att dessa tester inte identifierar alla patienter med risk för allvarlig toxicitet. Det är därför nödvändigt med noggrann övervakning av blodstatus. Betydande dosreduktioner krävs i allmänhet för patienter med homozygot TPMT-brist för att undvika utveckling av livshotande benmärgssuppression.

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

Ökad hematologisk uppföljning av patienten rekommenderas vid byte mellan olika läkemedelsformer av 6-merkaptopurin.

Under remissionsinduktion vid akut myeloisk leukemi kan patienten drabbas av frekventa perioder av relativ benmärgsaplasi och det är viktigt att adekvata stödjande resurser finns tillgängliga.

Purimmundosen kan behöva reduceras när detta läkemedel kombineras med andra läkemedel vars primära eller sekundära toxicitet är myelosuppression (se avsnitt 4.5).

Hepatotoxicitet

Purimmun är hepatotoxiskt och leverfunksionsprover bör följas upp varje vecka under behandlingen. Nivån av gammaglutamyltransferas (GT) i plasma kan vara särskilt prediktivt för utsättande på grund av hepatotoxicitet. Mer frekvent uppföljning kan vara tillrådligt hos patienter med preexisterande leversjukdom eller som behandlas med ett annat potentiellt hepatotoxiskt läkemedel. Patienten bör informeras om att sätta ut Purimmun omedelbart vid tecken på ikterus (se avsnitt 4.8).

Njurtoxicitet

Under remissionsinduktion när snabb celllys sker, bör nivån av urinsyra i blod och urin följas upp, eftersom hyperurikemi och/eller hyperurikosuri kan utvecklas, med risk för urinsyranefropati. Hydrering och alkalisering av urin kan minimera risken för njurkomplikationer.

TPMT-brist

Det finns individer med en nedärvd brist på enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT) som kan vara särskilt känsliga för 6-merkaptopurins myelosuppressiva effekt och benägna att utveckla snabb benmärgsdepression efter insättande av behandling med 6-merkaptopurin. Detta besvär kan förvärras vid samtidig administrering av läkemedel som hämmar TPMT, till exempel olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin. Dessutom har ett möjligt samband mellan minskad TPMT-aktivitet och sekundära leukemier och myelodysplasi rapporterats hos patienter som behandlats med 6-merkaptopurin i kombination med andra cytotoxiska medel (se avsnitt 4.8).

Cirka 0,3 % (1:300) av patienterna har låg eller ingen spårbar enzymaktivitet. Cirka 10 % av patienterna har låg eller intermediär TPMT-aktivitet och 90 % av patienterna har normal TPMT-aktivitet. Det kan även finnas en grupp på cirka 2 % med mycket hög TPMT-aktivitet. Vissa laboratorier erbjuder tester för TPMT-brist, men dessa tester har inte påvisats identifiera samtliga patienter som löper risk för svår toxicitet. Med anledning av detta är noggrann uppföljning av blodstatus fortfarande nödvändig.

Korsresistens

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

Överkänslighet

Patienter som misstänks ha drabbats av en överkänslighetsreaktion mot 6-merkaptopurin tidigare ska inte rekommenderas att använda dess prodrug azatioprin, såvida inte patienten har bekräftats vara överkänslig mot 6-merkaptopurin genom allergologiska tester och testats negativt för azatioprin. Då azatioprin är en prodrug till 6-merkaptopurin, måste patienter med överkänslighet mot azatioprin i anamnesen bedömas gällande överkänslighet mot 6-merkaptopurin före insättande av behandling.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

Försiktighet rekommenderas vid administrering av 6-merkaptopurin till patienter med nedsatt njurfunktion och/eller nedsatt leverfunktion. Dosreducering bör övervägas hos dessa patienter och hematologisk respons bör följas upp noggrant (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Pankreatit i behandling utanför godkänd indikation (off-label) av patienter med inflammatorisk tarmsjukdom

Pankreatit har rapporterats förekomma med en frekvens på $\geq 1/100$ till $< 1/10$ ("vanliga") hos patienter som behandlas för off label-indikationen inflammatorisk tarmsjukdom.

Mutagenicitet och karcinogenicitet

Patienter som genomgår immunsuppressiv behandling, inräknat 6-merkaptopurin, löper högre risk för att utveckla lymfoproliferativa störningar och andra maligniteter, särskilt hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och uterin livmoderhalscancer *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 behandlingskur med flera immunsuppressiva medel (inräknat tiopuriner) bör därför användas med försiktighet eftersom den kan leda till lymfoproliferativa störningar, där dödsfall i vissa fall har rapporterats. En kombination av flera och samtidigt administrerade immunsuppressiva läkemedel ökar risken för Epstein-Barrvirus (EBV)-associerade lymfoproliferativa störningar.

Ökningar av kromosomavvikelser har observerats i de perifera lymfocyterna hos leukemipatienter, hos en patient med hypernefrom som behandlades med en icke-angiven dos av 6-merkaptopurin samt hos patienter med kronisk njursjukdom som behandlades med doser på 0,4 till 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 cancer med denna behandling.

Två fall med utveckling av akut icke-lymfatisk leukemi har dokumenterats hos patienter som behandlats med 6-merkaptopurin, i kombination med andra läkemedel, för icke-neoplastiska sjukdomar. Ett enskilt fall har rapporterats där en patient behandlades med 6-merkaptopurin för pyoderma gangrenosum och senare utvecklade akut icke-lymfatisk leukemi. Det är dock inte klarlagt om detta var en del av sjukdomens naturliga utveckling eller om 6-merkaptopurin varit en bidragande orsak.

En patient med Hodgkins sjukdom som behandlades med 6-merkaptopurin och flera andra cytotoxiska medel utvecklade akut myeloisk leukemi.

En kvinnlig patient som behandlats med 6-merkaptopurin för myasthenia gravis, utvecklade kronisk myeloisk leukemi 12,5 år efter behandlingen.

Rapporter om hepatosplenärt T-cellslymfom har förekommit bland patientpopulationen med inflammatorisk tarmsjukdom* som behandlats med azatioprin (prodrug till merkaptopurin) eller merkaptopurin, antingen med eller utan samtidig behandling med antikroppar mot TNF-alfa. Denna sällsynta typ av T-cellslymfom har ett aggressivt sjukdomsförlopp och är vanligtvis dödlig (se avsnitt 4.8).

* inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) är inte en godkänd indikation

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 komplikationer kan vara svårare hos dessa patienter än hos icke-behandlade patienter.

Tidigare exponering för eller infektion med varicella zoster-virus bör beaktas innan behandling inleds. Lokala riktlinjer kan beaktas, inklusive profylaktisk behandling vid behov. Serologisk testning innan behandling inleds bör övervägas när det gäller hepatit B. Lokala riktlinjer kan beaktas, inklusive profylaktisk behandling för fall som har bekräftats positiva med serologisk testning. Fall av infektioner i samband med neutropeni har rapporterats bland patienter som fått 6-merkaptopurin. Om patienten får en infektion under behandlingen ska nödvändiga åtgärder vidtas. Dessa kan innefatta antiviral behandling och stödjande behandling.

Makrofagaktiveringssyndrom

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

Lesch-Nyhans syndrom

Begränsad evidens tyder på att varken 6-merkaptopurin eller dess prodrug azatioprin är effektiva hos patienter med den sällsynta nedärvda sjukdomen total hypoxantinbrist (Lesch-Nyhans syndrom). Användning av 6-merkaptopurin eller azatioprin rekommenderas inte hos dessa patienter.

UV-exponering

Patienter som behandlas med Purimmun är mer känsliga för solljus. Exponering för solljus och UV-ljus bör begränsas, och patienten bör rekommenderas att bära skyddande kläder samt att använda solskyddskräm med hög skyddsfaktor.

Laktos

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

Interaktioner

Xantinoxidashämmare

Patienter som behandlas med xantinoxidashämmare, såsom allopurinol, oxipurinol eller tiopurinol och 6-merkaptopurin bör endast ges 25 % av den vanliga dosen av 6-merkaptopurin, då allopurinol minskar nedbrytningen av 6-merkaptopurin (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Antikoagulantia

När orala antikoagulantia administreras tillsammans med 6-merkaptopurin rekommenderas utökad kontroll av INR (International Normalised Ratio) (se avsnitt 4.5).

Patienter med NUDT15-variant

Patienter med ärftlig muterad NUDT15-gen löper ökad risk för svår 6-merkaptopurintoxicitet, såsom tidig leukopeni och alopeci, efter behandling med tiopurin i vanliga doser. De kräver i allmänhet dosreduktion, särskilt de med homozygot NUDT15-variant (se avsnitt 4.2). Frekvensen av NUDT15 c.415C>T har en etnisk variabilitet på 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 ALL som har fått 6-merkaptopurin (se avsnitt 4.8). De flesta av de rapporterade fallen var barn som var under sex år eller hade ett lågt Kroppsmasseindex (BMI).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Intag av 6-merkaptopurin tillsammans med mat kan minska den systemiska exponeringen något. Purimmun kan tas tillsammans med mat eller på fastande mage, men patienten bör hålla sig till ett administreringssätt för att undvika stora variationer i exponeringen. Dosen bör inte tas tillsammans med mjölk eller mjölkprodukter eftersom dessa innehåller xantinoxidas, ett enzym som metaboliserar 6-merkaptopurin och som därför kan leda till minskade plasmakoncentrationer av 6-merkaptopurin.

Effekten på 6-merkaptopurin av samtidig behandling med andra läkemedel:

Samtidig administrering av vaccin mot gula febern är kontraindicerat på grund av risken för dödlig sjukdom hos patienter med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.3).

Vaccination med andra levande vacciner rekommenderas inte hos immunsupprimerade patienter (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia

Hämning av warfarins antikoagulationseffekt när det ges tillsammans med 6-merkaptopurin har rapporterats. Övervakning av INR-värdet (International Normalised Ratio) rekommenderas vid samtidig behandling med orala antikoagulantia.

Antiepileptika

Cytotoxiska medel kan minska den intestinala absorptionen av fenytoin. Noggrann övervakning av fenytoinnivåerna i serum rekommenderas. Det är möjligt att nivåerna av andra antiepileptiska läkemedel också kan förändras. Serumnivåer av antiepileptika bör noggrant övervakas vid behandling med 6-merkaptopurin och dosjusteringar bör göras vid behov.

Ribavirin

Ribavirin hämmar enzymet inosin-monofosfat-dehydrogenas (IMPDH), vilket leder till minskad produktion av aktiva 6-tioguaninnukleotider. Svår myelosuppression har rapporterats efter samtidig administrering av en prodrug till 6-merkaptopurin och ribavirin och därför rekommenderas inte samtidig administrering av ribavirin och 6-merkaptopurin (se avsnitt 4.4. och 5.2).

Myelosuppressiva läkemedel

Försiktighet bör iaktas vid kombination av 6-merkaptopurin och andra myelosuppressiva läkemedel. Dosreducering kan bli nödvändigt baserat på hematologisk uppföljning (se avsnitt 4.4).

Andra läkemedels effekter på 6-merkaptopurin

Allopurinol/oxipurinol/tiopurinol och övriga xantinoxidashämmare

Xantinoxidasaktiviteten hämmas av allopurinol, oxipurinol och tiopurinol, vilket leder till minskad omvandling av biologiskt aktiv 6-tiinosinsyra till biologiskt inaktiv 6-tiourinsyra. När allopurinol och 6-merkaptopurin administreras samtidigt är det viktigt att endast en fjärdedel av den normala dosen av 6-merkaptopurin ges, eftersom allopurinol minskar hastigheten för 6-merkaptopurins metabolism via xantinoxidas (se avsnitt 4.2). Övriga xantinoxidashämmare, till exempel febuxostat, kan minska metabolismen av 6-merkaptopurin. Samtidig administrering rekommenderas inte, då data inte är tillräckliga för att fastställa en lämplig dosreducering.

Aminosalicylater

Det finns *in vitro*- och *in vivo*-evidens som visar att aminosalicylatderivat (t.ex. olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin) hämmar enzymet TPMT. Med anledning av detta kan man behöva överväga lägre doser av 6-merkaptopurin vid samtidig administrering av aminosalicylatderivat (se avsnitt 4.4).

Metotrexat

Metotrexat (20 mg/m² peroralt) ökade AUC för 6-merkaptopurin med cirka 31 % och metotrexat (2 eller 5 g/m² intravenöst) ökade AUC för 6-merkaptopurin med 69 % respektive 93 %. Då 6-merkaptopurin administreras i kombination med metotrexat i hög dos, bör dosen justeras och antalet vita blodkroppar bör övervakas noggrant.

Infliximab

Interaktioner har observerats mellan azatioprin och infliximab. Patienter som behandlades med azatioprin drabbades av övergående ökning i nivåerna av 6-TGN (6-tioguaninnukleotid, en aktiv metabolit av azatioprin) och minskningar i det genomsnittliga antalet leukocyter under de första veckorna efter infusion av infliximab, vilka återgick till tidigare nivåer efter 3 månader. Därför är noggrann övervakning av hematologiska parametrar nödvändig om 6-merkaptopurin administreras samtidigt med infliximab-behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Bevisen på 6-merkaptopurins teratogenicitet hos människa är tvetydiga. Både sexuellt aktiva män och kvinnor ska använda effektiva preventivmetoder under behandling och i minst tre månader efter den sista dosen. Djurstudier visar embryotoxiska och embryoletala effekter (se avsnitt 5.3).

Graviditet

6-merkaptopurin ska inte ges till patienter som är gravida eller som kan bli gravida utan noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet.

Omfattande överföring av 6-merkaptopurin och dess metaboliter från moder till foster genom placenta och amnion har påvisats.

Det har förekommit rapporter om prematur födsel och låg födelsevikt efter att modern exponerats för merkaptopurin. Det har också förekommit rapporter om medfödda missbildningar och spontan abort efter att antingen modern eller fadern exponerats. Flera medfödda missbildningar har rapporterats efter att modern exponerats för 6-merkaptopurin i kombination med andra kemoterapeutika.

En nyare epidemiologisk rapport antyder att det inte finns någon ökad risk för prematura födslar, låg födelsevikt vid fullgångenhet eller medfödda missbildningar hos barn till kvinnor som exponerats för 6-merkaptopurin under graviditeten.

Det rekommenderas att nyfödda barn till kvinnor som exponerats för 6-merkaptopurin under graviditet övervakas med avseende på hematologiska störningar och störningar i immunsystemet.

Amning

6-merkaptopurin har identifierats i kolostrum och bröstmjölk hos kvinnor som får behandling med azatioprin och därför ska kvinnor som får 6-merkaptopurin inte amma.

Fertilitet

Effekten av behandling med 6-merkaptopurin på fertiliteten hos människa är i okänd, men det finns rapporter om lyckat faderskap/moderskap efter behandling under barndomen eller ungdomstiden. Övergående uttalad oligospermi har rapporterats efter exponering för 6-merkaptopurin i kombination med kortikosteroider.

Moderns exponering: Friska barn har fötts efter behandling med 6-merkaptopurin som enda cytostatika under graviditet hos människa, i synnerhet vid behandling före befruktning eller efter den första trimestern.

Det har förekommit rapporter om aborter och prematuritet efter moderns exponering. Flertalet kongenitala missbildningar har rapporterats efter att modern behandlats med 6-merkaptopurin i kombination med andra cytostatika.

Faderns exponering: Det har förekommit rapporter om kongenitala missbildningar och spontana aborter efter faderns exponering för 6-merkaptopurin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga data gällande 6-merkaptopurins effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. De farmakologiska egenskaperna hos Purimmun 50 mg tabletter förknippas inte med sådana effekter.

4.8 Biverkningar

Det finns inte tillräckligt med modern klinisk dokumentation gällande 6-merkaptopurin, som kan fungera som stöd för exakt fastställande av frekvensen av biverkningar. De frekvenskategorier som tilldelats nedanstående biverkningar är uppskattningar: för de flesta reaktioner finns inga tillgängliga, lämpliga data för beräkning av incidens. Biverkningar kan variera i incidens beroende på given dos samt även vid behandling i kombination med andra läkemedel.

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

Följande definitioner av frekvenser används:

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	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Bakterie- och virusinfektioner, infektioner associerade med neutropeni.
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Sällsynta	Neoplasier inräknat lymfoproliferativa störningar, hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposis och icke-Kaposis) och uterin livmodershalscancer <i>in situ</i> . (se avsnitt 4.4).
	Mycket sällsynta	Sekundär leukemi och myelodysplasi (se avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Hepatosplenärt T-cellslymfom hos patienter med IBD (en icke godkänd indikation) vid användning i kombination med läkemedel mot TNF (se avsnitt 4.4).
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Benmärgssuppression, leukopeni och trombocytopeni.
	Vanliga	Anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner med följande manifestationer har rapporterats: artralgi, hudutslag, läkemedelsutlöst feber.
	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner med följande manifestationer har rapporterats: ansiktsödem.
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi
	Ingen känd frekvens	Hypoglykemi*
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, kräkningar, pankreatit hos IBD-populationen (en icke-godkänd indikation), stomatit.

	Sällsynta	Orala sår, pankreatit (vid godkända indikationer).
	Mycket sällsynta	Intestinala sår
Lever och gallvägar	Vanliga	Gallvägsstas, hepatotoxicitet
	Mindre vanliga	Levernekros
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Alopeci
	Ingen känd frekvens	Ljuskänslighet, erythema nodosum
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Övergående oligospermi

Den mest frekventa biverkningen av 6-merkaptopurin är dosberoende myelosuppression som leder till leukopeni och trombocytopeni.

*I den pediatrika populationen

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 överdosering. Den huvudsakliga toxiska effekten drabbar benmärgen, vilket leder till myelosuppression. Hematologisk toxicitet är sannolikt mer uttalad vid kronisk överdosering jämfört med ett enskilt intag av Purimmun. Även nedsatt leverfunktion och gastroenterit kan förekomma.

Risken för överdosering är även förhöjd vid samtidig behandling med xantinoxidashämmare och 6-merkaptopurin (se avsnitt 4.5).

Behandling:

Då det inte finns någon känd antidot, bör blodstatus följas noggrant och allmänna stödjande åtgärder, tillsammans med tillämplig blodtransfusion, sättas in vid behov. Aktiva åtgärder (till exempel användning av aktivt kol) kanske inte är effektiva vid överdosering av 6-merkaptopurin, såvida inte åtgärden kan vidtas inom 60 minuter efter intag.

Ytterligare behandling sätts in efter klinisk indikation eller enligt rekommendationer från Giftinformationscentralen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Merkaptopurin är en sulfhydrylanalog av purinbaserna adenin och hypoxantin, och verkar som en cytotoxisk antimetabolit.

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

6-merkaptopurins metaboliter hämmar *de novo*-purinsyntes och omvandling av purinnukleotider. TGN finns även i nukleinsyror och detta bidrar till läkemedlets cytotoxiska effekter.

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

Farmakodynamisk effekt

6-merkaptopurins cytotoxiska effekt kan relateras till nivån av 6-merkaptopurinrelaterade tioguaninnukleotider i röda blodkroppar, men inte till plasmakoncentrationen av 6-merkaptopurin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik

Absorption

Biotillgängligheten för oralt 6-merkaptopurin visar betydande interindividuell variation som troligen är ett resultat av dess första-passagemetabolism. Vid administrering av en dos på 75 mg/m² till sju pediatrika patienter, var den genomsnittliga biotillgängligheten 16 % av den administrerade dosen, med ett intervall på 5 till 37 %.

6-merkaptopurins genomsnittliga relativa biotillgänglighet var cirka 26 % lägre efter administrering tillsammans med mat och mjölk, jämfört med på fastande mage över natten. 6-merkaptopurin är inte stabilt i mjölk på grund av förekomsten av xantinoxidas (30 % nedbrytning inom 30 minuter) (se avsnitt 4.2).

Distribution

Koncentrationen av 6-merkaptopurin i cerebrospinalvätska (CSV) är låg eller försumbar efter intravenös eller peroral administrering (CSV/plasmakvoter på 0,05 till 0,27). Koncentrationen i CSV är högre efter intratekal administrering.

Metabolism

6-merkaptopurin metaboliseras i stor utsträckning genom många vägar i flera steg till aktiva och inaktiva metaboliter utan något dominerande enzym. På grund av den komplexa metabolismen ger hämningen av ett enzym ingen förklaring till alla fall av bristande effekt och/eller uttalad myelosuppression. De dominerande enzymer som ansvarar för metabolismen av 6-merkaptopurin eller dess senare metaboliter är: det polymorfa enzymet tiopurin-S-metyltransferas (TPMT), xantinoxidas, inosin-monofosfat-dehydrogenas (IMPDH) samt hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferas (HPRT). Ytterligare enzymer som är involverade i bildningen av aktiva och inaktiva metaboliter är: guanosin-monofosfat-syntetas (GMPS, som bildar TGN) samt inosin-trifosfat-pyrofosfatas (ITPase). Det finns även flera inaktiva metaboliter som bildas via andra vägar.

Det finns evidens som tyder på att polymorfism i de gener som kodar de olika enzymssystem som är involverade i metabolismen av 6-merkaptopurin, kan vara prediktiva för läkemedelsbiverkningar vid behandling med 6-merkaptopurin. Individer med TPMT-brist utvecklar till exempel mycket höga, cytotoxiska koncentrationer av tioguaninnukleotider (se avsnitt 4.4).

Eliminering

I en studie på 22 patienter var 6-merkaptopurins genomsnittliga clearance och halveringstid efter intravenös infusion 864 ml/min/m² respektive 0,9 timmar. Den genomsnittliga njurclearance som rapporterades hos 16 av dessa patienter var 191 ml/min/m². Endast cirka 20 % av dosen utsöndrades i urinen som oförändrat läkemedel efter intravenös administrering. I en studie på 7 pediatrika patienter

var 6-merkaptopurins genomsnittliga clearance och halveringstid efter intravenös infusion 719 (+/- 610) ml/min/m² respektive 0,9 (+/- 0,3) timmar.

Särskilda patientpopulationer

Äldre

Inga specifika studier på äldre har utförts (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt).

Nedsatt njurfunktion

Studier med en prodrug till 6-merkaptopurin har inte påvisat någon skillnad i 6-merkaptopurins farmakokinetik hos patienter med uremi jämfört med njurtransplanterade patienter. Lite är känt om 6-merkaptopurins aktiva metaboliter vid nedsatt njurfunktion, för patienter med nedsatt njurfunktion bör man överväga reducering av dosen (se *Dosering och administreringssätt*).

6-merkaptopurin och/eller dess metaboliter elimineras genom hemodialys, där cirka 45 % av radioaktiva metaboliter elimineras under dialys på 8 timmar.

Nedsatt leverfunktion

En studie med en prodrug till 6-merkaptopurin har utförts på tre grupper av njurtransplanterade patienter: patienter utan leversjukdom, patienter med nedsatt leverfunktion (men utan cirros) och patienter med nedsatt leverfunktion och cirros. Studien påvisade att exponeringen av 6-merkaptopurin var 1,6 gånger högre hos patienter med nedsatt leverfunktion (utan cirros) och 6 gånger högre hos patienter med nedsatt leverfunktion och cirros, jämfört med patienter utan leversjukdom (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gentoxicitet

6-merkaptopurin är liksom andra antimetaboliter, mutagent och orsakar kromosomskador hos mus och råtta *in vitro* och *in vivo*.

Karcinogenicitet

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

Teratogenicitet

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos
Majsstärkelse
Maltodextrin
Stearinsyra
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i original glasburk. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Purimmun 50 mg tabletter är förpackade i brun glasburk med barnskyddande propenförslutning och kiselgel.

25 tabletter i brun glasburk.

25 tabletter/förpackning

50 (2x25) tabletter/förpackning

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Säker hantering:

Purimmutabletter ska hanteras i enlighet med gällande lokala rekommendationer och/eller föreskrifter för hantering och destruktion av cytotoxiska medel.

Alla som hanterar Purimmun 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 Purimmun.

Kontakt med hud och slemhinnor måste undvikas. Om Purimmun kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska området omedelbart tvättas noggrant med tvål och vatten.

Kvinnor som är gravida, planerar graviditet eller ammar ska inte hantera Purimmun.

Föräldrar/vårdgivare och patienter ska uppmanas att förvara Purimmun utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för hantering och destruktion av cytotoxiska läkemedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34800

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.9.2019

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.9.2023