PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Purimmun 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 50 mg merkaptopurinmonohydrat.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Laktose: 59 mg pr. tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.
Rund, 6 mm, gulaktig tablett

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Purimmun er indisert til behandling av akutt promyelocytisk leukemi (APL) / akutt myeloid leukemi M3 (AML M3) hos voksne, ungdom og barn.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Purimmun må overvåkes av lege eller annet helsepersonell som har erfaring med behandling av pasienter med akutt promyelocytisk leukemi (AML M3).

Dosering
Dosen styres av nøye overvåket hematotoksisitet og dosen bør justeres nøye for å passe den enkelte pasient i samsvar med den anvendte behandlingsprotokollen.

Avhengig av behandlingsfasen bør start- og måldoser være lavere hos pasienter med redusert eller manglende tiopurinmetyltransferase (TPMT)-enzymaktivitet (se pkt. 4.4).

Populasjoner

Voksne og barn
For voksne og barn er den vanlige dosen 2,5 mg/kg kroppsvekt daglig eller 50 til 75 mg/m^2 kroppsoverflate daglig, men dosen og varigheten av behandlingen er avhengig av typen og doseringen av andre cytotoksiske midler som blir gitt sammen med merkaptopurin.
Dosen skal justeres nøye for å passe til den enkelte pasient.
Merkaptopurin har vært brukt i ulike regimer for kombinasjonsbehandling av akutt leukemi, og litteraturen bør konsulteres for opplysninger.

Eldre
Det anbefales å overvåke nyre- og leverfunksjon hos disse pasientene, og dersom funksjonen er nedsatt, bør reduksjon av merkaptopurin vurderes.

Nedsatt nyrefunksjon

Da farmakokinetikken til merkaptopurin ikke er formelt studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, kan det ikke gis spesifikke doseanbefalinger. Fordi nedsatt nyrefunksjon kan føre til langsommere eliminering av merkaptopurin og dets metabolitter, og dermed en større kumulativ effekt, bør en vurdere å redusere startdosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Pasientene bør overvåkes nøye for doserelaterte bivirkninger.

Nedsatt leverfunksjon
Da farmakokinetikken til merkaptopurin ikke er formelt studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, kan det ikke gis spesifikke doseanbefalinger. Fordi det er et potensial for redusert eliminering av merkaptopurin, bør reduserte startdoser vurderes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasientene bør overvåkes nøye for doserelaterte bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

Bytte mellom tablett og mikstur, oral suspensjon og omvendt
Merkaptopurin er også tilgjengelig som mikstur, oral suspensjon. Merkaptopurin mikstur, oral suspensjon og tablett er ikke bioekvivalente med tanke på maksimal plasmakonsentrasjon, og derfor anbefales grundigere hematologisk overvåking av pasienten ved bytte mellom formuleringer (se pkt. 5.2).

Kombinasjon med xantinoksidasehemmere
Når xantinoksidasehemmerene allopurinol, oksipurinol eller tiopurinol og merkaptopurin administreres samtidig, er det viktig at kun 25 % av den anbefalte dosen av merkaptopurin blir administrert, siden disse midlene reduserer katabolismehastigheten til merkaptopurin. Samtidig administrasjon av andre xantinoksidasehemmere som f.eks. febuksostat bør unngås (se pkt. 4.5).

Pasienter med nedsatt TPMT-funksjon
Merkaptopurin metaboliseres av det polymorfe TPMT-enzymet. Pasienter med arvelig nedsatt eller ingen thiopurin S-metyltransferase (TPMT)-aktivitet har større risiko for alvorlig merkaptopurintoksisitet ved normale doser av merkaptopurin og krever generelt en betydelig dosereduksjon. Den optimale startdosen for pasienter med homozygot TPMT-mangel er ikke fastsatt. TPMT-genotyping eller -fenotyping kan brukes til å identifisere pasienter med fraværende eller redusert TPMT-aktivitet. TPMT-testing kan ikke erstatte hematologisk overvåking hos pasienter som får merkaptopurin (se pkt. 4.4 og 5.2)

Pasienter med NUDT15-variant
Pasienter med nedarvet NUDT15 genmutasjon har økt risiko for merkaptopurintoksisitet (se pkt. 4.4). Hos disse pasientene må vanligvis dosen reduseres, spesielt hos de som er NUDT15-variant-homozygote (se pkt. 4.4). Genotypisk testing av NUDT15-varianter kan vurderes før initiering av behandling med merkaptopurin. I alle tilfeller er det nødvendig med nøye overvåking av blodstatus.

<u>Administrasjonsmåte</u>
Merkaptopurin kan inntas sammen med mat eller på tom mage, men pasienter bør standardisere administrasjonsmåten. Merkaptopurin må ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter (se pkt. 4.5). Merkaptopurin skal tas minst 1 time før eller 2 timer etter inntak av melk eller meieriprodukter.

Merkaptopurin viser døgnvariasjon i farmakokinetikk og effekt. Administrasjon om kvelden sammenlignet med administrasjon om morgenen reduserer risikoen for tilbakefall. Døgndosen av merkaptopurin skal derfor tas om kvelden.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Samtidig bruk av vaksine mot gul feber (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Merkaptopurin er et potent cytotoksisk legemiddel og må bare brukes av leger med erfaring fra slik behandling og administrasjon av slike midler.

Overvåking
Da merkaptopurin er svært myelosuppressivt må det tas full blodstatus daglig under remisjonsinduksjon. Pasientene må overvåkes nøye under behandling.

Cytotoksisitet og hematologisk overvåking
Behandling med merkaptopurin forårsaker benmargssuppresjon som medfører leukopeni og trombocytopeni samt, i sjeldne tilfeller, anemi. Hematologiske parametere bør overvåkes nøye i løpet av behandlingen. Leukocytt- og trombocyttallet fortsetter å falle etter at behandlingen stanses, og ved første tegn på et unormalt stort fall i tallet, bør behandlingen avbrytes umiddelbart. Benmargssuppresjon er reversibel hvis merkaptopurin seponeres tidlig nok.

Det finnes personer med en arvelig mangel på TPMT-enzymaktivitet som er svært sensitive for den myelosuppressive effekten av merkaptopurin og har tendens til å utvikle rask benmargssuppresjon etter igangsatt behandling med merkaptopurin. Dette problemet kan forsterkes ved samtidig administrasjon med virkestoffer som hemmer TPMT, som olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin. Noen laboratorier tilbyr testing for TPMT-mangel, selv om disse testene ikke er påvist å identifisere alle pasienter med risiko for alvorlig toksisitet. Derfor er nøye overvåking av blodtellinger nødvendig. Store dosereduksjoner er vanligvis nødvendig for pasienter med homozygot TPMT-mangel for å unngå utvikling av livstruende benmargssuppresjon.

En mulig forbindelse mellom redusert TPMT-aktivitet og sekundær leukemi og myelodysplasi er rapportert hos personer som har fått merkaptopurin i kombinasjon med andre cytotoksiske legemidler (se pkt. 4.8).

Økt hematologisk overvåkning av pasienten anbefales ved bytte mellom ulike formuleringer av merkaptopurin.

Immunosuppresjon
Immunisering med bruk av en vaksine som inneholder en levende organisme har potensial til å forårsake infeksjon hos immunkompromitterte verter. Derfor anbefales ikke immunisering med vaksiner som inneholder levende organismer.

Pasienter i remisjon skal under ingen omstendigheter få vaksiner som inneholder levende organismer før pasienten er i stand til å respondere på vaksinen. Tiden fra kjemoterapi avsluttes til pasienten igjen kan respondere på vaksinen avhenger av intensitet og type av immunsuppressiva som brukes, den underliggende sykdommen og andre faktorer.

Samtidig administrasjon av ribavirin og merkaptopurin anbefales ikke. Ribavirin kan redusere effekten og øke toksisiteten til merkaptopurin (se pkt. 4.5).

Under remisjonsinduksjon hos pasienter med akutt myelogen leukemi, forekommer det at pasientene må leve en periode med relativ benmargsaplasi, og det er viktig at egnede støttende ressurser er tilgjengelig.

Det kan være nødvendig å redusere dosen av merkaptopurin ved samtidig administrering av andre legemidler hvor primær eller sekundær toksisitet er myelosuppresjon (se pkt. 4.5).

Hepatotoksisitet
Merkaptopurin er hepatotoksisk og leverfunksjonstester skal overvåkes ukentlig under behandling. Nivåer av gammaglutamyltransferase (GGT) i plasma kan være spesielt prediktivt for seponering av behandling på grunn av hepatotoksisitet. Hyppigere overvåkning kan være nødvendig hos pasienter med pre-eksisterende leversykdom eller som mottar annen potensielt hepatotoksisk behandling. Pasienten skal instrueres til å avbryte behandling med merkaptopurin umiddelbart hvis gulsott blir synlig (se pkt. 4.8).

Nyretoksisitet
Under remisjonsinduksjon når hurtig cellelyse foregår, skal urinsyrenivåer i blod og urin overvåkes, da hyperurikemi og/eller hyperurikosuri kan utvikles, med risiko for urinsyrenefropati. Hydrering og urinalkalisering kan minimere potensielle nyrekomplikasjoner.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon
Forsiktighet må utvises ved administrering av merkaptopurin til pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon. Det bør vurderes å redusere dosen hos disse pasientene og hematologisk respons må overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2 Farmakokinetikk).

Pankreatitt ved behandling av pasienter med den ikke-godkjente indikasjonen inflammatorisk tarmsykdom
Det er rapportert at pankreatitt opptrer med hyppighet ≥ 1/100 til < 1/10 («vanlig») hos pasienter som behandles for den ikke-godkjente indikasjonen inflammatorisk tarmsykdom.

Mutagenisitet og karsinogenisitet
Pasienter som får immunosuppressiv behandling, inkludert merkaptopurin, har økt risiko for å utvikle lymfoproliferative sykdommer og andre maligniteter, særlig hudkreft (melanomer og ikke-melanomer), sarkomer (Kaposis og ikke-Kaposis) og livmorkreft in situ. Den økte risikoen ser ut til å ha en sammenheng med graden og varigheten av immunsuppresjon. Det har blitt rapportert at avbrytelse av immunsuppresjonen kan føre til delvis regresjon av den lymfoproliferative sykdommen.

Et behandlingsregime som inneholder flere immunsuppressive legemidler (inkludert thiopuriner) bør derfor brukes med forsiktighet ettersom dette kan føre til lymfoproliferative sykdommer, noen med rapportert dødelighet. En kombinasjon av flere immunsuppressive midler gitt samtidig øker risikoen for Epstein-Barr virus (EBV)-relaterte lymfoproliferative sykdommer.

Økninger i kromosomale aberrasjoner er observert i perifere lymfocytter hos leukemipasienter, hos en pasient med hypernefrom som fikk en ukjent dose med merkaptopurin og hos pasienter med kronisk nyresykdom som ble behandlet med doser på 0,4 til 1,0 mg/kg/dag.

Med tanke på virkningen på deoksyribonukleinsyre i cellene (DNA) er merkaptopurin potensielt karsinogent. En bør derfor vurdere den teoretiske risikoen for karsinogenese med denne behandlingen.

Det er dokumentert to tilfeller av forekomst av akutt ikke-lymfatisk leukemi hos pasienter som fikk merkaptopurin i kombinasjon med andre legemidler for ikke-neoplastiske lidelser. Ett enkelt tilfelle er rapportert der en pasient ble behandlet for pyoderma gangrenosum med merkaptopurin og senere utviklet akutt ikke-lymfatisk leukemi, men det er ikke klart om dette var en del av den naturlige sykdomshistorien eller om merkaptopurin hadde en forårsakende rolle.

En pasient med Hodgkins sykdom som ble behandlet med merkaptopurin og flere andre cytotoksiske midler utviklet akutt myelogen leukemi.

Tolv og et halvt år etter behandling med merkaptopurin for myasthenia gravis utviklet en kvinnelig pasient kronisk myeloid leukemi.

Hepatosplenisk T-cellelymfom er rapportert hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom* behandlet med azatioprin (prodrug til merkaptopurin) eller merkaptopurin, enten med eller uten samtidig behandling med anti-TNF-alfa-antistoff. Denne sjeldne typen av T-cellelymfom har et aggressivt sykdomsforløp og er vanligvis fatal (se pkt. 4.8).
*inflammatorisk tarmsykdom (IBD) er en ikke-godkjent indikasjon.

Makrofagaktiveringssyndrom
Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) er en kjent, livstruende lidelse som kan utvikles hos pasienter med autoimmune tilstander, særlig ved inflammatorisk tarmsykdom (IBD) (ikke godkjent indikasjon), og det kan potensielt være økt tilbøyelighet for å utvikle tilstanden ved bruk av merkaptopurin.

Dersom MAS oppstår eller mistenkes, bør vurdering og behandling startes opp så tidlig som mulig og behandling med merkaptopurin bør seponeres. Leger bør være oppmerksomme på symptomer på infeksjoner som EBV og cytomegalovirus (CMV) da det er kjent at disse kan utløse MAS.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer
Administrering av purinanaloger, azatioprin og merkaptopurin, kan forstyrre niacinreaksjonsveien, og potensielt føre til nikotinsyremangel (pellagra). Få tilfeller er rapportert ved bruk av azatioprin og merkaptopurin, spesielt hos pasienter med IBD (Crohns sykdom, ulcerøs kolitt). Diagnose av pellagra bør vurderes hos en pasient med lokalisert pigmentert utslett (dermatitt), gastroenteritt (diaré) eller nevrologiske mangler, inkludert kognitiv svikt (demens). Hensiktsmessig medisinsk behandling med niacin/nikotinamidtilskudd må initieres, og dosereduksjon eller seponering av azatioprin må vurderes.

Infeksjoner
Pasienter behandlet med merkaptopurin som monoterapi eller i kombinasjon med andre immunsuppressiva, inkludert kortikosteroider, har vist økt følsomhet overfor virus-, sopp- eller bakterieinfeksjoner, inkludert alvorlig eller atypisk infeksjon, samt virusreaktivering. Infeksjonssykdommen og komplikasjonene kan være mer alvorlige hos disse pasientene enn hos ubehandlede pasienter.

Tidligere eksponering for eller infeksjon med varicella zoster-virus bør tas i betraktning før oppstart av behandlingen. Lokale retningslinjer kan overveies, inkludert profylaktisk behandling ved behov. Serologisk testing før behandlingen startes bør overveies ved hepatitt B. Lokale retningslinjer kan overveies, inkludert profylaktisk behandling i tilfeller som er bekreftet positive ved bruk av serologisk testing. Tilfeller med infeksjoner relatert til nøytropeni er rapportert hos pasienter som får merkaptopurin. Dersom pasienter opplever infeksjon under behandling, bør hensiktsmessige tiltak som antiviral behandling og støttende behandling igangsettes.

Pasienter med NUDT15-variant
Pasienter med nedarvet NUDT15 genmutasjon har økt risiko for alvorlig merkaptopurintoksisitet som f.eks. tidlig leukopeni og alopesi ved konvensjonelle doser med thiopurin. Hos disse pasientene må vanligvis dosen reduseres, spesielt hos de som er NUDT15-variant-homozygote (se pkt. 4.2). Hyppigheten av NUDT15 c.415C>T har en etnisk variabilitet på ca. 10 % hos øst-asiater, 4 % hos latinamerikanere, 0,2 % hos europeere og 0 % hos afrikanere. I alle tilfeller er det nødvendig med nøye overvåking av blodstatus.

Pediatrisk populasjon
Tilfeller av symptomatisk hypoglykemi er rapportert hos barn med ALL som får merkaptopurin (se pkt. 4.8). De fleste tilfellene var hos barn under 6 år eller med en lav kroppsmasseindeks.

<u>Interaksjoner</u>

Xantinoksidasehemmere
Når xantinoksidasehemmere, som allopurinol, oksypurinol og tiopurinol og merkaptopurin administreres samtidig, er det viktig at kun 25 % av den vanlige dosen merkaptopurin blir administrert, siden allopurinol reduserer katabolismehastigheten til merkaptopurin. (Se pkt. 4.2 og 4.5).

Antikoagulanter
Når orale antikoagulanter administreres samtidig med merkaptopurin, anbefales en grundigere overvåking av INR (International Normalised Ratio) (se pkt. 4.5).

TPMT-mangel
Individer med en medfødt mangel på enzymet thiopurin metyltransferase (TPMT) kan være uvanlig følsomme for merkaptopurins myelosuppressive effekt og kan være disponert for å utvikle rask benmargsdepresjon etter behandlingsstart med merkaptopurin. Dette problemet kan forverres dersom det samtidig gis legemidler som hemmer TPMT, som olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin. En potensiell sammenheng mellom nedsatt TPMT-aktivitet og sekundær leukemi og myelodysplasi er

også blitt rapportert hos personer behandlet med merkaptopurin i kombinasjon med andre cytotoksika (se pkt. 4.8).

Ca. 0,3 % (1 300) av pasientene har liten eller ikke påvisbar enzymaktivitet. Ca. 10 % av pasientene har lav eller middels TPMT-aktivitet, og nesten 90 % av pasientene har normal TPMT-aktivitet. Det kan også være en gruppe på ca. 2 % som har svært høy TPMT-aktivitet. Enkelte laboratorier tilbyr testing for TPMT-mangel, selv om disse testene ikke har vist seg å kunne identifisere alle pasienter som er utsatt for alvorlig toksisitet. Det vil derfor fortsatt være nødvendig med nøye overvåkning av blodverdiene.

Kryssresistens
Kryssresistens er vanlig mellom merkaptopurin og 6-tioguanin.

Hypersensitivitet
Pasienter som mistenkes for tidligere å ha hatt en hypersensitivitetsreaksjon mot merkaptopurin, skal ikke bruke azatioprin (prodrug til merkaptopurin) med mindre pasienten er bekreftet som hypersensitiv overfor merkaptopurin med allergologiske tester, og har testet negativt for azatioprin. Pasienter med en tidligere historikk av hypersensitivitet overfor azatioprin må sjekkes for hypersensitivitet overfor merkaptopurin før behandling startes siden azatioprin er prodrug til merkaptopurin monohydrat.

Lesch-Nyhan-syndrom
Begrensede beviser antyder at verken merkaptopurin eller dets prodrug azatioprin er effektivt hos pasienter med den sjeldne, nedarvede tilstanden komplett hypoksantin-guanin-fosforibosyl-transferase-mangel (Lesch-Nyhan-syndromet). Bruk av merkaptopurin eller azatioprin anbefales ikke hos disse pasientene.

UV-eksponering
Pasienter som behandles med Purimmun er mer følsomme overfor sollys. Eksponering overfor sollys og UV-lys skal være begrenset, og pasienter skal anbefales å bruke beskyttende klær og en solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

Laktose
Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Sikker håndtering av Purimmun
Se pkt. 6.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Inntak av merkaptopurin sammen med mat kan gi lett reduksjon av systemisk eksponering. Merkaptopurin kan inntas sammen med mat eller på tom mage, men pasienter bør standardisere administrasjonsmåten for å unngå store variasjoner i eksponeringen. Dosen må ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter da disse inneholder xantinoksidase, et enzym som metaboliserer merkaptopurin og derfor kan medføre reduserte plasmakonsentrasjoner av merkaptopurin.

Effekten av andre legemidler på merkaptopurin
Samtidig administrasjon av gulfebervaksine er kontraindisert på grunn av risikoen for fatal sykdom hos immunkompromitterte pasienter (se pkt. 4.3).
Vaksinasjon med vaksiner som inneholder levende organismer er ikke anbefalt til personer med nedsatt immunforsvar (se pkt. 4.4).

Antikoagulantia
Det er rapportert redusert antikoagulerende effekt av warfarin ved samtidig bruk av merkaptopurin monohydrat. Overvåking av INR (International Normalised Ratio) anbefales under samtidig administrasjon med orale antikoagulanter.

Antiepileptika
Cytotoksiske midler kan redusere absorpsjonen av fenytoin i tarmene. Nøye overvåking av serumnivået av fenytoin anbefales. Det er mulig at nivåene av andre antiepileptika også kan endres. Nivåene av antiepileptika i serum bør overvåkes nøye under behandling med merkaptopurin, og dosejusteringer foretas som nødvendig.

Effekten av andre legemidler på merkaptopurin

Allopurinol/oksypurinol/tiopurinol og andre xantinoksidasehemmere
Xantinoksidaseaktivitet hemmes av allopurinol, oksypurinol og tiopurinol. Dette fører til redusert omdanning av biologisk aktiv 6-tioinosinsyre til biologisk inaktiv 6-tiourinsyre. Når allopurinol og merkaptopurin administreres samtidig, er det viktig at det bare gis en firedel av den vanlige dosen av merkapropurin, siden allopurinol reduserer omsetningshastigheten av merkapropurin via xantinoksidase (se pkt. 4.2).
Andre xantinoksidasehemmere, slik som febuksostat, kan også redusere metabolismen til merkaptopurin. Samtidig administrering anbefales ikke, da det finnes utilstrekkelig data for å bestemme en adekvat dosereduksjon.

Aminosalisylater
In-vitro- og *in-vivo*-studier viser at aminosalicylatderivater (f.eks. olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin) hemmer tiopurinmetyltransferase (TPMT). Det bør derfor vurderes å redusere dosen av merkaptopurin ved samtidig administrering med aminosalisylatderivater (se pkt. 4.4).

Metotreksat
Metotreksat (20 mg/m^2 peroralt) økte AUC for merkaptopurin med omtrent 31 % og metotreksat (2 eller 5 g/m^2 intravenøst) økte AUC for merkaptupurin med henholdsvis 69 og 93 %. Når merkaptopurin administreres samtidig med høye doser metotreksat, skal dosen derfor justeres og antall hvite blodceller bør overvåkes svært nøye.

Infliksimab
Interaksjoner er observert mellom azatioprin og infliksimab. Pasienter som ble behandlet med azatioprin opplevde forbigående økninger av 6-TGN-nivåer (6-tioguaninnukleotid, en aktiv metabolitt av azatioprin) og reduksjoner av gjennomsnittlig antall leukocytter i de innledende ukene etter infusjon av infliksimab, som returnerte til tidligere nivåer etter 3 måneder. Derfor er nøye overvåking av hematologiske parametere nødvendig dersom merkaptopurin blir administrert samtidig med infliksimabbehandling.

Ribavirin
Ribavirin hemmer enzymet inosinmonofosfat dehydrogenase (IMPDH) som fører til redusert produksjon av de aktive 6-tioguanin-nukleotidene. Det er rapportert alvorlig myelosuppresjon etter samtidig administrering av et merkaptopurin pro-drug og ribavirin. Derfor anbefales ikke samtidig bruk ribavirin og merkaptopurin (se pkt. 4.4 og 5.2).

Myelosuppressive midler
Forsiktighet må utvises når merkaptopurin kombineres med andre myelosuppressive legemidler. Dosereduksjon kan være nødvendig basert på hematologisk overvåkning (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner
Evidensen for teratogenisitet av merkaptopurin hos mennesker er tvetydig. Både seksuelt aktive menn og kvinner bør bruke effektive prevensjonsmidler under behandling, og i minst tre måneder etter at de får siste dose. Dyrestudier indikerer embryotoksiske og embryoletale effekter (se pkt. 5.3).

Graviditet
Merkaptopurin bør ikke gis til pasienter som er gravide eller som kan bli gravide, uten en grundig vurdering av nytte/risiko.

Det er vist at merkaptopurin og dets metabolitter krysser placenta og amnion i betydelig grad.
Det har vært rapportert om premature fødsler og lav fødselsvekt etter maternal eksponering for merkaptopurin. Det har også vært rapportert om medfødte misdannelser og spontanaborter etter maternal eller paternal eksponering. Multiple medfødte misdannelser er rapportert etter maternal merkaptopurinbehandling i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler.
En nyere epidemiologisk rapport tyder på at det ikke er noen økt fare for tidlig fødsel, lav fødselsvekt ved termin eller medfødte misdannelser hos kvinner som eksponeres for merkaptopurin under graviditeten.

Det anbefales at nyfødte barn av kvinner som er eksponert for merkaptopurin under graviditeten følges opp med hensyn til forstyrrelser i hematologi og immunsystem.

Svangerskapskolestase er av og til rapportert i forbindelse med azatioprin (et prodrug av merkaptopurin)-behandling. Hvis svangerskapskolestase bekreftes, bør det gjøres en grundig vurdering av nytten for moren og virkningen på fosteret.

Amming
Merkaptopurin er identifisert i colostrum og morsmelk hos kvinner som får azatioprinbehandling, og kvinner som får merkaptopurin monohydrat bør derfor ikke amme.

Fertilitet
Effekten av merkaptopurinbehandling på fertiliteten hos mennesker er ukjent, men det finnes rapporter om vellykket unnfangelse (for både menn og kvinner) etter at pasienten hadde fått behandling som barn eller ungdom.
Forbigående omfattende oligospermi er rapportert etter eksponering for merkaptopurin i kombinasjon med kortikosteroider.

Maternal eksponering
Normale avkom er født etter behandling med merkaptopurin, administrert som ett enkelt kjemoterapeutisk middel under human graviditet, særlig når det er gitt før befruktning eller etter første trimester.
Aborter og premature fødsler er rapportert etter maternal eksponering. Flere medfødte misdannelser er rapportert etter maternal behandling med merkaptopurin i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler.

Paternal eksponering
Medfødte misdannelser og spontanaborter er rapportert etter paternal eksponering for merkaptopurin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det finnes ingen data om virkning av merkaptopurin på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. En påvirkning kan ikke forutsies ut ifra farmakologien til Purimmun 50 mg tabletter.

4.8 Bivirkninger

For merkaptopurin mangler det moderne klinisk dokumentasjon som kan understøtte nøyaktig bestemmelse av frekvensen av bivirkninger. Frekvensen av bivirkningene beskrevet nedenfor, er estimater. De fleste reaksjoner mangler underbyggende data til bestemmelse av hyppighet. Hyppigheten av bivirkninger kan variere, avhengig av gitte doser og dessuten hvorvidt midlet er gitt i kombinasjon med andre terapeutiske midler.

Den viktigste bivirkningen av merkaptopurin er benmargssuppresjon som fører til leukopeni og trombocytopeni.

Følgende definisjoner av frekvenser brukes:
Svært vanlige (≥ 1/10)

Vanlige (> 1/100 til < 1/10)
Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Svært sjeldne (< 1/10 000)
Ikke kjent kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Organklassesystem	**Frekvens**	**Bivirkning**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Bakterielle og virale infeksjoner, infeksjoner forbundet med nøytropeni
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Sjeldne	Neoplasmer, inkludert lymfoproliferative sykdommer, hudkreft (melanomer og ikke-melanomer), sarkomer (Kaposis og ikke-Kaposis) og livmorkreft in situ (se pkt. 4.4).
	Svært sjeldne	Sekundær leukemi og myelodysplasi (se pkt. 4.4).
	Ikke kjent	Hepatosplenisk T-celle-lymfom hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (IBS) (ikke-godkjent indikasjon) når brukt sammen med anti-TNF-midler (se pkt. 4.4).
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Benmargssuppresjon, leukopeni og trombocytopeni
	Vanlige	Anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner med følgende manifestasjoner er rapportert: Artralgi, hudutslett, legemiddelfeber
	Sjeldne	Hypersensitivitetsreaksjoner med følgende manifestasjoner er rapportert: Ansiktsødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Anoreksi
	Ikke kjent	Hypoglykemi*, pellagra (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, oppkast, pankreatitt i behandling av inflammatorisk tarmsykdom (ikke-godkjent indikasjon)
	Sjeldne	Oral ulcerasjon, pankreatitt (for godkjent indikasjon)
	Svært sjeldne	Intestinal ulcerasjon
	Ikke kjent	Stomatitt, cheilitt
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Gallestase, hepatotoksisitet
	Mindre vanlige	Levernekrose
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	Hårtap.
	Ikke kjent	Fotosensitivitet, erythema nodosum
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Sjeldne	Forbigående oligospermi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Slimhinnebetennelse
Undersøkelser	Ikke kjent	Reduserte koagulasjonsfaktorer

*I den pediatrisk populasjonen

Den hyppigst rapporterte bivirkningen av merkaptopurin er doseavhengig myelosuppresjon som fører til leukopeni og trombocytopeni.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier
Merkaptopurin er hepatotoksisk hos dyr og mennesker. Tidligere funn har vist levernekrose og gallestase.

Forekomsten av levertoksisitet varierer betydelig og kan forekomme med alle doser, men forekommer hyppigere ved anbefalte dose på 2,5 mg/kg kroppsvekt daglig eller 75 mg/m^2 kroppsoverflate per dag overskrides.

Overvåking av leverfunksjonstester kan muliggjøre tidlig påvisning av levertoksisitet. Gamma-glutamyltransferase (GGT)-nivåer i plasma kan være spesielt prediktive for seponering på grunn av levertoksisitet. Levertoksisitet er vanligvis reversibel hvis merkaptopurinbehandlingen stoppes raskt nok, men fatal leverskade har oppstått.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer
Gastrointestinale bivirkninger som kvalme, oppkast, diaré og anoreksi kan være tidlige symptomer på overdosering. Den viktigste toksiske effekten er på benmargen som resulterer i myelosuppresjon. Hematologisk toksisitet er sannsynligvis mer fremtredende ved kronisk overdosering, enn ved et enkelt inntak av merkaptopurine. Leverdysfunksjon og gastroenteritt kan også forekomme.

Risikoen for overdosering er også større når xantinoksidasehemmere blir gitt samtidig med merkaptopurin (se pkt. 4.5).

Behandling
Det finnes ingen kjent antidot og blodbildet må nøye kontrolleres. Det må gis generell støttende behandling sammen med adekvat blodtransfusjon hvis nødvendig. Aktive tiltak (som f.eks. bruk av aktivt kull) er muligens ikke effektivt dersom prosedyren ikke kan foretas innen 60 minutter etter inntak.
Videre behandling bør være som klinisk indisert, eller som anbefalt av Giftinformasjonen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, antimetabolitter, purinanaloger, ATC-kode: L01BB02.

Virkningsmekanisme
Merkaptopurin monohydrat er en sulfhydrylanalog til purinbasene adenin og hypoxantin, og virker som en cytotoksisk antimetabolitt.

Merkaptopurin er et inaktivt prodrug som virker som en purin-antagonist etter cellulært opptak og intracellulær anabolisme til tioguaninnukleotider (TGN) for cytotoksisitet.
Merkaptopurinmetabolitter undertrykker *de novo* purinsyntese og interkonversjon av purinnukleotider. Tioguaninnukleotider er også inkorporert i nukleinsyrer, og dette bidrar til den cytotoksiske effekten av virkestoffet.
Kryssresistens eksisterer vanligvis mellom merkaptopurin og 6-tioguanin.

Farmakodynamiske effekter
Den cytotoksiske effekten av merkaptopurin kan relateres til nivået av tioguaninnukleotider i røde blodceller, men ikke til plasmakonsentrasjonen av merkaptopurin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Biotilgjengeligheten av peroral merkaptopurin viser betydelig interindividuell variasjon som sannsynligvis skyldes førstepassasje metabolisme. Ved administrasjon av 75 mg/m^2 peroralt til syv pediatriske pasienter, var den gjennomsnittlige biotilgjengelighet på 16 % av den administrerte dosen med et intervall på 5–37 %.

Gjennomsnittlig relativ biotilgjengelighet av merkaptopurin var omtrent 26 % lavere etter administrasjon sammen med mat og melk sammenlignet med faste over natten. Merkaptopurin er ikke stabil i melk på grunn av tilstedeværelse av xantinoksidase (30 % degraderes innen 30 minutter) (se pkt. 4.2).

Distribusjon
Konsentrasjoner av mP i cerebrospinalvæsken (CSF) er liten eller ubetydelig etter i.v. eller oral administrasjon (CSF: plasma ratio 0,05 til 0,27). Konsentrasjoner i CSF er høyere etter intratekal administrering.

Biotransformasjon
Merkaptopurin biotransformeres i stor grad av mange fler-stegs nedbrytningsveier som gir aktive og inaktive metabolitter, men ingen enzymer er dominerende. På grunn av den komplekse biotransformasjonen kan ikke hemming av et enzym forklare alle tilfellene av mangel på effekt og/eller uttalt myelosuppresjon. De viktigste enzymene som er ansvarlig for biotransformasjonen av merkaptopurin eller dens nedstrøms-metabolitter er: det polymorfe enzymet thiopurin S-metyltransferase (TPMT), xantinoksidase, inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH) og hypoxantinguaninfosfribosyltransferase (HPRT). Andre enzymer som er involvert i dannelsen av aktive og inaktive metabolitter er: guanosinmonofosfatsyntase (GMPS, som danner TGN) og inosintrifosfatpyrofosfatase (ITPase). Det finnes også mange inaktive metabolitter som dannes via andre metabolismeveier.

Det finnes tegn på at polymorfisme i genene som koder de ulike enzymsystemene som er involvert i metabolismen av merkaptopurin kan forutsi bivirkninger av merkaptopurin-behandling. For eksempel kan personer med TPMT-svikt utvikle svært høye cytotoksiske konsentrasjoner av tioguaninnukleotider (se pkt. 4.4).

Eliminasjon
I en studie med 22 voksne pasienter var gjennomsnittlig clearance og halveringstid etter intravenøs infusjon av meraptopurin henholdsvis 864 ml/min/m^2 og 0,9 timer. Den gjennomsnittlige renale clearance som var rapportert for 16 av disse pasientene var 191 ml/min/m^2. Etter intravenøs administrasjon ble kun 20 % av dosen skilt ut i urinen som uforandret legemiddel. I en studie med 7 pediatriske pasienter var gjennomsnittlig clearance og halveringstid etter intravenøs infusjon av meraptopurin henholdsvis 719 (+/-610) ml/min/m^2 og 0,9 (+/-0,3) timer.

Spesielle pasientgrupper

Eldre
Det er ikke utført spesifikke studier hos eldre (se pkt.4.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Studier med et prodrug for merkaptopurin har ikke vist noen forskjell i merkaptopurins farmakokinetikk i uremiske pasienter sammenlignet med nyretransplanterte pasienter. Siden det er lite som er kjent om de aktive metabolittene av merkaptopurin ved nedsatt nyrefunksjon, bør det vurderes dosereduksjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Merkaptopurin og/eller dets metabolitter elimineres ved hemodialyse. Omtrent 45 % av radioaktivt merkede metabolitter elimineres i løpet av 8 timers dialyse.

Nedsatt leverfunksjon
En studie med et prodrug av merkaptopurin ble utført hos tre grupper av nyretransplanterte pasienter: Pasienter uten leversykdom, pasienter med nedsatt leverfunksjon (men ingen cirrhose) og pasienter med nedsatt leverfunksjon og cirrhose. Studien viste at eksponering av merkaptopurin var 1,6 ganger høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (men ingen cirrhose) og 6 ganger høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon med cirrhose, sammenlignet med pasienter uten leversykdom (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Genotoksisitet
I likhet med andre metabolitter er merkaptopurin mutagent og forårsaker kromosomavvik *in vitro* og *in vivo* hos mus og rotter.

Karsionogenitet
Gitt det gentoksiske potensialet er merkaptopurin potensielt karsinogent.

Teratogenisitet
Merkaptopurin har gitt embryoletale og alvorlige teratogene effekter hos mus, rotte, hamster og kanin ved doser som ikke var toksiske for mordyret. Hos alle arter er graden av embryotoksisitet og typen misdannelser avhengig av dose og stadium av fosterutvikling på administrasjonstidspunktet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktose
Maisstivelse
Maltodextrin
Stearinsyre
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
Oppbevares i original glassbeholder for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Purimmun 50 mg tabletter pakkes i brun glassbeholder og med en barnesikker propylenkork med silikagel.

25 tabletter i brun glassbeholder.

25 tabletter/pakning
50 (2x25) tabletter/pakning

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Sikker håndtering
Det anbefales at Purimmun tabletter håndteres ved å følge de gjeldende lokale anbefalingene og/eller forskriftene for håndtering og destruksjon av cytotoksiske stoffer.

Alle som håndterer Purimmun tabletter, må vaske hendene før og etter administrasjon av en dose. For å redusere risikoen for eksponering, skal foresatte og omsorgspersoner bruke engangshansker ved håndtering av Purimmun.

Purimmun-kontakt med hud og slimhinner må unngås. Dersom Purimmun kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal området vaskes umiddelbart og grundig med såpe og vann.

Kvinner som er gravide, planlegger å bli gravide eller som ammer skal ikke håndtere Purimmun (se pkt. 4.6).

Foresatte og omsorgspersoner bør rådes til å oppbevare Purimmun utilgjengelig for barn, helst i et avlåst skap. Utilsiktet inntak kan være dødelig for barn.

Avfallshåndtering
Purimmun er cytotoksisk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske stoffer.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11463

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04.05.2018
Dato for siste fornyelse: 15.03.2023

10. OPPDATERINGSDATO

28.07.2026