

1. LEGEMIDLETS NAVN

Puri-Nethol 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder: Merkaptopurin monohydrat 50 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Laktose

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

Runde tabletter med en strek på den ene siden, og «PT» over streken og «50» under streken. Hensikten med streken er ikke å dele tablett i to like deler. Se også pkt. 6.6.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

merkaptopurin monohydrat er indisert til behandling av akutt leukemi hos voksne, ungdom og barn. Det kan brukes ved:

- Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).
- Akutt promyelocytisk leukemi (APL) / akutt myelogen leukemi M3 (AML M3).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med merkaptopurin monohydrat bør foretas under tilsyn av en lege eller annet helsepersonell med erfaring med behandling av pasienter med ALL eller APL (AML M3).

Dosering

Dosen styres av streng hematologisk kontroll, og dosen skal nøye tilpasses den individuelle pasient i samsvar med anvendt behandlingsprotokoll. Avhengig av behandlingsfasen bør start- og måldoser være lavere hos pasienter med redusert eller manglende tiopurinmetyltransferase (TPMT)-enzymaktivitet (se pkt. 4.4).

For voksne og barn, avhengig av behandlingsfasen, varierer start- eller måldosene vanligvis mellom 25 og 75 mg/m² kroppsoverflate per dag, men dosen og varigheten på administreringen avhenger av type og dosering av andre cytotoksiske legemidler som gis i sammenheng med merkaptopurin monohydrat.

Dosen skal nøye tilpasses den individuelle pasient.

merkaptopurin monohydrat er brukt i ulike kombinasjonsterapiplaner for akutt leukemi, og litteraturen og gjeldende retningslinjer for behandling må konsulteres for detaljer.

Studier utført hos barn med akutt lymfoblastisk leukemi indikerer at administrasjon av merkaptopurin monohydrat om kvelden senker risikoen for tilbakefall sammenlignet med administrasjon om morgenen.

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Da farmakokinetikken til merkaptopurin monohydrat 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 monohydrat og dets metabolitter, og dermed en større kumulativ effekt, bør en vurdere å redusere startdosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasientene bør overvåkes nøye for doserelaterte bivirkninger.

Nedsatt leverfunksjon

Da farmakokinetikken til merkaptopurin monohydrat 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 monohydrat, 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, suspensjon og omvendt

merkaptopurin monohydrat er også tilgjengelig som mikstur, suspensjon. merkaptopurin monohydrat mikstur, 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 xantinoksidasehemmere, som allopurinol, oksipurinol eller tiopurinol og merkaptopurin monohydrat administreres samtidig, er det viktig at kun 25 % av den vanlige dosen merkaptopurin monohydrat blir administrert, siden disse midlene reduserer katabolismehastigheten til merkaptopurin monohydrat. Samtidig administrasjon av andre xantinoksidasehemmere som f.eks. febuxostat bør unngås (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pasienter med nedsatt TPMT-funksjon

merkaptopurin monohydrat metaboliseres av det polymorfe TPMT-enzymet. Pasienter med nedarvet liten eller ingen tiopurin S-metyltransferase (TPMT)-aktivitet har større risiko for alvorlig merkaptopurin monohydrat-toksisitet ved normale doser av merkaptopurin monohydrat 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 monohydrat (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Pasienter med NUDT15-variant

Pasienter med nedarvet mutert NUDT15-gen har forhøyet risiko for alvorlig merkaptopurin monohydrat-toksisitet (se pkt. 4.4). Disse pasientene krever som regel en dosereduksjon, spesielt de som er homozygote for NUDT15-varianten (se pkt. 4.4). Genotypisk testing av NUDT15-varianter kan overveies før oppstart av merkaptopurin monohydrat-behandling. I alle tilfeller må blodverdiene overvåkes nøye.

Administrasjonsmåte

merkaptopurin monohydrat kan tas samtidig med mat eller på tom mage, men pasienter bør holde seg til den samme administrasjonsmåten. Dosen skal ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter (se pkt. 4.5). merkaptopurin monohydrat skal tas minst 1 time før eller 2 timer etter inntak av melk eller meieriprodukter.

merkaptopurin monohydrat viser døgnvariasjon i farmakokinetikk og effekt. Administrasjon om kvelden sammenlignet med om morgenen kan senke risikoen for tilbakefall. Derfor bør den daglige dosen merkaptopurin monohydrat tas om kvelden.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk samtidig med gulfebevaksine (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

merkaptopurin monohydrat er et potent cytotoksisk legemiddel og bør kun brukes av leger med erfaring fra slik behandling.

Overvåking

Da merkaptopurin monohydrat er svært myelosuppressivt skal fullstendige blodtellingene gjøres daglig under remisjonsinduksjon. Pasienter skal overvåkes nøye under behandling.

Cytotoksitet og hematologisk overvåking

Behandling med merkaptopurin monohydrat forårsaker benmargssuppresjon som fører til leukopeni og trombocytopeni, og i sjeldnere tilfeller til anemi. Hematologiske parametere bør overvåkes nøye i løpet av terapien. Leukocyt- og trombocytallet 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 monohydrat seponeres tidlig nok.

Det finnes personer med en arvelig mangel på TPMT-enzymaktivitet som er svært sensitive for den myelosuppressive effekten av merkaptopurin monohydrat og har tendens til å utvikle rask benmargssuppresjon etter igangsatt behandling med merkaptopurin monohydrat. 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 blodtellingene 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 monohydrat i kombinasjon med andre cytotoksiske legemidler (se pkt. 4.8).

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

Immunsuppresjon

Bruk av levende vaksiner til immunisering av personer med nedsatt immunforsvar kan øke risikoen for infeksjoner. Derfor anbefales ikke immunisering med levende vaksiner. I alle tilfeller bør pasienter i remisjon ikke få levende vaksiner inntil det anses at pasienten er i stand til å respondere på vaksinen. Intervallet mellom seponering av kjemoterapi og gjenopprettelse av pasientens evne til å respondere på vaksinen er avhengig av intensiteten og typen av immunsuppressiva som er anvendt, den underliggende sykdommen og andre faktorer.

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

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

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

Hepatotoksitet

merkaptopurin monohydrat 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 hepatotoksitet. Hyppigere overvåkning kan være nødvendig hos pasienter med pre-eksisterende leversykdom eller som mottar annen potensielt hepatotoksisk terapi. Pasienten skal instrueres til å avbryte behandling med merkaptopurin monohydrat umiddelbart hvis gulsott blir synlig (se pkt. 4.8).

Nyretoksitet

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 monohydrat til pasienter med nedsatt nyre og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Det bør vurderes å redusere dosen hos disse pasientene og hematologisk respons skal overvåkes nøye.

Pankreatitt ved behandling av pasienter med den ikke-godkjente indikasjonen inflammatorisk tarmsykdom

Det er rapportert at pankreatitt opptrer med hyppighet $\geq 1/100$ til $< 1/10$ («vanlig») hos pasienter som behandles for den ikke-godkjente indikasjonen inflammatorisk tarmsykdom

Mutagenitet og karsinogenitet

Pasienter som mottar immunsuppressiv behandling, inkludert merkaptopurin, har økt risiko for å utvikle lymfoproliferativ sykdom og andre maligniteter, spesielt hudkreft (melanom og ikke-melanom), sarkomer (Kaposi og ikke-Kaposi) og livmorhalskreft *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 immunsuppresjon kan føre til delvis tilbakegang av den lymfoproliferative sykdommen.

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

Det ble sett en økning i kromosomavvik i perifere lymfocytter hos leukemipasienter, hos en pasient med nyrecellekarsinom som fikk en ikke oppgitt dose merkaptopurin monohydrat, og hos pasienter med kronisk nyresykdom som ble behandlet med doser på 0,4 – 1,0 mg/kg/dag.

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

Det er to dokumenterte tilfeller av akutt ikke-lymfastisk leukemi hos pasienter som har fått merkaptopurin monohydrat, i kombinasjon med andre legemidler, mot ikke-neoplastiske tilstander. Det er rapportert ett enkelttilfelle hvor en pasient ble behandlet for pyoderma gangrenosum med merkaptopurin monohydrat, og senere utviklet akutt ikke-lymfastisk leukemi, men det er uklart om dette var en del av det naturlige sykdomsforløpet eller om merkaptopurin monohydrat var en medvirkende årsak.

En pasient med Hodgkins sykdom behandlet med merkaptopurin monohydrat og flere andre cytotoksiske legemidler utviklet akutt myelogen leukemi.

Tolv og et halvt år etter behandling med merkaptopurin monohydrat 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 monohydrat) eller merkaptopurin monohydrat, enten med eller uten samtidig behandling med anti-TNF-alfa-antistoff. Denne sjeldne typen av T-cellelymfom har et aggressivt sykdomsforløp og er vanligvis fatalt (se også pkt. 4.8).

*inflammatorisk tarmsykdom (IBD) er en ikke-godkjent indikasjon

Makrofag aktiveringssyndrom

Makrofag aktiveringssyndrom (MAS) er en kjent, livstruende tilstand som kan oppstå hos pasienter med autoimmune lidelser, spesielt hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (IBD) (ikke godkjent indikasjon). Det kan potensielt være en økt mulighet for å utvikle tilstanden ved bruk av merkaptopurin monohydrat. Hvis det er mistanke om MAS eller dersom MAS oppstår, bør vurdering og behandling startes så tidlig som mulig, og behandling med merkaptopurin monohydrat bør avsluttes. Legen bør være oppmerksom på symptomer på infeksjon som EBV og cytomegalovirus, ettersom dette er kjente triggere for MAS.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Administrasjon av purinanaloger, azatioprin og merkaptopurin monohydrat, kan virke forstyrrende inn på niacins metabolismevei, og potensielt føre til nikotinsyremangel (pellagra). Få tilfeller er rapportert ved bruk av azatioprin og merkaptopurin monohydrat, særlig hos pasienter med IBD (Crohns sykdom, ulcerøs kolitt). Diagnosen pellagra bør vurderes hos pasienter med lokalisert pigmentert utslett (dermatitt), gastroenteritt (diaré) eller nevrologiske mangler, inkludert kognitiv svikt (demens). Hensiktsmessig medisinsk behandling med tilskudd av niacin/nikotinamid må igangsettes, og dosereduksjon eller seponering av azatioprin må vurderes.

Infeksjoner

Pasienter behandlet med merkaptopurin monohydrat 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 virusreakivering. 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 nøytropen sepsis er rapportert hos pasienter som får merkaptopurin monohydrat for ALL.

Hvis pasienten får infeksjon under behandling bør det iverksettes relevante tiltak, som kan omfatte egnet antimikrobiell behandling og støttebehandling.

Pasienter med NUDT15-variant

Pasienter med nedarvet mutert NUDT15-gen har forhøyet risiko for alvorlig merkaptopurin monohydrat-toksisitet, for eksempel tidlig leukopeni og alopesi, fra konvensjonelle doser med tiopurinbehandling. De krever som regel en dosereduksjon, spesielt de som er homozygote for NUDT15-varianten (se pkt. 4.2). Frekvensen av NUDT15 c.415C>T har en etnisk variasjon på ca. 10 % hos personer med østasiatisk opphav, 4 % hos personer med spansk opphav, 0,2 % hos personer med europeisk opphav og 0 % hos personer med afrikansk opphav. I alle tilfeller må blodverdiene overvåkes nøye.

Pediatrik populasjon

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

Interaksjoner

Xantinoksidasehemmere

Pasienter som behandles med xantinoksidasehemmerne allopurinol, oksipurinol eller tiopurinol og merkaptopurin monohydrat bør bare få 25 % av den vanlige dosen med merkaptopurin monohydrat siden disse legemidlene reduserer katabolismehastigheten av merkaptopurin monohydrat (se pkt. 4.2 og 4.5).

Antikoagulanter

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

TPMT-mangel

Individer med en medfødt mangel på enzymet tiopurinmetyltransferase (TPMT) kan være uvanlig følsomme for merkaptopurin monohydrats myelosuppressive effekt og kan være disponert for å utvikle rask benmargsdepresjon etter behandlingsstart med merkaptopurin monohydrat. Dette problemet kan forverres dersom det samtidig gis legemidler som hemmer TPMT, som olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin. En potensiell sammenheng mellom lav TPMT aktivitet og sekundær leukemi og myelodysplasi er også blitt rapportert hos personer behandlet med merkaptopurin monohydrat i kombinasjon med andre cytotoksika (se pkt. 4.8). Omtrent 0,3 % (1:300) av pasientene har liten eller ikke detekterbar enzymaktivitet. Omtrent 10 % av pasientene har lav eller intermedier TPMT aktivitet, og 90 % har normal TPMT-aktivitet. Det kan også være en gruppe på rundt 2 % som har veldig høy TPMT-aktivitet. Enkelte laboratorier tilbyr testing for TPMT-mangel, selv om disse testene ikke er påvist 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 monohydrat og 6-tioguanin.

Hypersensitivitet

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

Lesch-Nyhan-syndrom

Begrenset evidens antyder at verken merkaptopurin monohydrat eller dets prodrug azatioprin er effektive hos pasienter med den sjeldne arvelige tilstanden total hypoksantin-guanin-fosforibosyltransferase –mangel (Lesch-Nyhan-syndrom). Bruken av merkaptopurin monohydrat eller azatioprin anbefales ikke hos disse pasientene.

UV-eksponering

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

Hjelpestoffer

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

Sikker håndtering av merkaptopurin monohydrat tabletter

Se pkt. 6.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Administrasjon av merkaptopurin monohydrat sammen med mat kan minske systemisk eksponering noe. merkaptopurin monohydrat 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 monohydrat og derfor kan medføre reduserte plasmakonsentrasjoner av merkaptopurin monohydrat.

Effekten av merkaptopurin monohydrat på andre legemidler

Samtidig administrasjon av gulfebervaksine er kontraindisert, på grunn av risikoen for dødelig sykdom hos immunkompromitterte pasienter (se pkt. 4.3).

Vaksinasjoner med andre levende vaksiner anbefales ikke til immunkompromitterte personer (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 monohydrat, og dosejusteringer foretas som nødvendig.

Effekten av andre legemidler på merkaptopurin monohydrat

Allopurinol/oksipurinol/tiopurinol og andre xantinoksidasehemmere

Xantinoksidaseaktivitet hemmes av allopurinol, oksipurinol og tiopurinol. Dette fører til redusert omdanning av biologisk aktivt tiinosinsyre til biologisk inaktivt 6-tiourinsyre.

Når allopurinol og merkaptopurin monohydrat administreres samtidig, er det viktig at det bare gis en firedel av den vanlige dosen av merkaptopurin monohydrat, siden allopurinol reduserer omsetningshastigheten av merkaptopurin monohydrat via xantinoksidase. Også andre xantinoksidasehemmere, som febuxostat, kan hemme metabolismen av merkaptopurin monohydrat, og samtidig administrering anbefales ikke, da det ikke finnes tilstrekkelige data til å kunne bestemme en tilstrekkelig dosereduksjon.

Aminosalisylater

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

Metotreksat

Metotreksat (20 mg/m² peroralt) økte AUC for merkaptopurin monohydrat med omtrent 31 % og metotreksat (2 eller 5 g/m² intravenøst) økte AUC for merkaptopurin med henholdsvis 69 og 93 %. Når merkaptopurin monohydrat administreres samtidig med høye doser metotreksat, skal dosen derfor justeres og antall hvite blodceller bør overvåkes svært nøye.

Infliksimab

Interaksjoner er observert mellom azatioprin (prodrug for merkaptopurin monohydrat) 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 Puri-Nethol blir administrert samtidig med infliksimabbehandling.

Ribavirin

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

Myelosuppressive legemidler

Forsiktighet må utvises når merkaptopurin monohydrat 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 monohydrat 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 monohydrat bør ikke gis til pasienter som er gravide eller som kan bli gravide, uten en grundig vurdering av nytte/risiko.

merkaptopurin monohydrat og dets metabolitter krysser placenta og overføres i betydelig grad fra mor til foster.

Det har vært rapportert om premature fødsler og lav fødselsvekt etter eksponering av moren for merkaptopurin monohydrat. Det har også vært rapportert om medfødte misdannelser og spontanaborter etter eksponering av enten moren eller faren. Multiple medfødte misdannelser er rapportert etter merkaptopurin monohydrat-behandling av moren 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 monohydrat under graviditeten.

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

Amming

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

Fertilitet

Effekten av merkaptopurin monohydrat-terapi 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 monohydrat i kombinasjon med kortikosteroider.

Maternal eksponering

Normale avkom er født etter at merkaptopurin monohydrat-behandling er gitt som eneste kjemoterapi under graviditet hos mennesker, særlig når det er gitt før konsepsjon eller etter første trimester.

Aborter og prematur fødsel er rapportert etter at moren har blitt eksponert. Multiple medfødte misdannelser er rapportert etter at moren har fått merkaptopurin monohydrat-behandling i kombinasjon med annen kjemoterapi.

Paternal eksponering

Det har vært rapportert om medfødte misdannelser og spontanaborter etter at faren har blitt eksponert for merkaptopurin monohydrat.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det finnes ingen data om virkning av merkaptopurin monohydrat på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. En påvirkning kan ikke forutsies ut ifra farmakologien til legemidlet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den viktigste bivirkningen av behandling med merkaptopurin monohydrat, er benmargssuppresjon som fører til leukopeni og trombocytopeni.

Moderne klinisk dokumentasjon som kan fungere som støtte for nøyaktig fastsettelse av frekvensen av bivirkninger av merkaptopurin monohydrat finnes ikke. Frekvensinndelingen som brukes til bivirkninger nedenfor er estimerer, egnede data for beregning av hyppighet av de fleste bivirkningene er ikke tilgjengelig. Hyppigheten av bivirkninger kan variere, avhengig av gitte doser og dessuten hvorvidt midlet er gitt i kombinasjon med andre terapeutiske midler.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er identifisert. Bivirkningene er oppført nedenfor etter organklassesystem og frekvens:

svært vanlige ($\geq 1/10$),
vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),
mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$),
sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$),
svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og
ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem		Bivirkninger(er)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Bakterie- og virusinfeksjoner, infeksjoner assosiert med nøytropeni

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Sjeldne	Svulster inkludert lymfoproliferativ sykdom, hudkreft (melanom og ikke-melanom), sarkom (Kaposi og ikke-Kaposi) og livmorhalskreft in situ (se pkt. 4.4).
	Svært sjeldne	Sekundær leukemi og myelodysplasi
	Ikke kjent	Hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (IBD) (en ikke-godkjent indikasjon) når det brukes i kombinasjon med anti-TNF-legemidler (se pkt. 4.4).
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Benmargssuppresjon, leukopeni og trombocytopeni
	Vanlige	Anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Atralgi, hudutslett, legemiddelutløst feber
	Sjeldne	Ansiktsødem
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, oppkast, pankreatitt i behandling av inflammatorisk tarmsykdom (ikke-godkjent indikasjon), stomatitt
	Sjeldne	Oral ulcerasjon, pankreatitt (for godkjent indikasjon)
	Svært sjeldne	Intestinal ulcerasjon
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Gallestase, hepatotoksisitet
	Mindre vanlige	Levernekrose
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	Håravfall
	Ikke kjent	Fotosensitivitet, erythema nodosum
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Anoreksi
	Ikke kjent	Hypoglykemi [#] Pellagra (se pkt. 4.4)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Sjeldne	Forbigående oligospermi

[#] I den pediatriske populasjonen

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier

merkaptopurin monohydrat er hepatotoksisk i dyr og mennesker. De histologiske funnene hos mennesker har vist hepatisk nekrose og gallestase.

Forekomsten av hepatotoksisitet varierer betydelig og kan forekomme med enhver dose, men hyppigere når anbefalt dose overskrides.

Overvåking av leverfunksjonstester kan bidra til tidlig påvisning av hepatotoksisitet. Nivåer av gammaglutamyltransferase (GGT) i plasma kan være særlig prediktivt for avslutning av behandling på grunn av hepatotoksisitet. Dette er vanligvis reversibelt hvis merkaptopurin monohydrat-terapien

avbrytes tidlig nok, men dødelig 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.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 merkaptopurin.

Leverdysfunksjon og gastroenteritt kan også forekomme.

Risikoen for overdosering øker også når xantinoksidasehemmere gis samtidig med merkaptopurin monohydrat (se pkt. 4.5).

Behandling

Da det ikke finnes noe kjent antidot bør blodbildet overvåkes nøye og generelle støttetiltak, sammen med egnet blodoverføring, igangsettes om nødvendig. Aktive tiltak (som bruk av aktivt kull) er kanskje ikke effektive ved overdose av merkaptopurin monohydrat, med mindre prosedyren kan gjennomføres innen 60 minutter etter inntak.

Videre behandling etter klinisk indikasjon eller som anbefalt av Giftinformasjonen, hvis tilgjengelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske legemidler, antimetabolitter, purinanaloger, ATC-kode: L01B B02

Virkningsmekanisme

merkaptopurin monohydrat er en sulfhydrylanalog til purinbasene adenin og hypoxantin, og virker som en cytotoxisk antimetabolitt.

merkaptopurin monohydrat er et inaktivt prodrug som virker som en purinantagonist, men krever celleopptak og intracellulær anabolisme til tioguaninnukleotider for cytotoxisitet. merkaptopurin monohydrat-metabolitter hemmer *de novo*-purinsyntesen og purinnukleotide interkonverjersoner. Tioguaninnukleotidene er også innlemmet i nukleinsyrer, og dette bidrar til den cytotoxiske effekten av virkestoffet.

Kryssresistens finnes vanligvis mellom merkaptopurin monohydrat og 6-tioguanin.

Farmakodynamiske effekter

Den cytotoxiske effekten av merkaptopurin monohydrat kan være relatert til nivåer av røde blodceller merkaptopurin monohydrat derivert tioguaninnukleotider, men ikke merkaptopurin monohydrat-konsentrasjon i plasma.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten av peroral merkaptopurin monohydrat viser betydelig interindividuell variasjon som sannsynligvis skyldes førstepassasje metabolisme. Ved oral administrasjon av 75 mg/m² peroralt til syv pediatriske pasienter, var den gjennomsnittlige biotilgjengelighet på 16 % av den administrerte dosen, med et intervall på 5–37 %.

Etter peroral administrering av 75 mg/m² merkaptopurin monohydrat til 14 barn med akutt lymfoblastisk leukemi, var gjennomsnittlig C_{max} 0,89 mikromolar (med variasjon mellom 0,29 – 1,82 mikromolar) og T_{max} 2,2 timer (med variasjon fra 0,5 – 4 timer).

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

Distribusjon

Det er lave konsentrasjoner av merkaptopurin monohydrat i cerebrospinalvæsken (CSF) og neglisjerbar etter iv. eller peroral administrering (CSF:plasma ratio 0,05 til 0,27). Konsentrasjoner i CSF er høyere etter intratekal administrering.

Biotransformasjon

merkaptopurin monohydrat metaboliseres vesentlig av mange fler-stegs nedbrytningsveier som gir aktive og inaktive metabolitter. På grunn av den komplekse metabolismen, kan ikke hemming av et enzym forklare alle tilfellene av mangel på effekt og/eller uttalt myelosuppresjon. De viktigste enzymene som metaboliserer merkaptopurin monohydrat eller dens nedstrøms-metabolitter er: det polymorfe enzymet tiopurinmetyltransferase (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 monohydrat kan forutsi bivirkninger av merkaptopurin monohydrat-behandling. For eksempel kan personer med TPMT-mangel utvikler veldig høye cytotoxiske konsentrasjoner av tioguanin-nukleotider (se pkt. 4.4).

Eliminasjon

I en studie med 22 voksne pasienter var gjennomsnittlig merkaptopurin monohydrat-clearance 864 ml/min/m² etter IV-infusjon, og halveringstiden var 0,9 timer. Den gjennomsnittlige renale clearance som var rapportert for 16 av disse pasientene var 191 ml/min/m². Etter intravenøs administrering ble kun omtrent 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 merkaptopurin monohydrat henholdsvis 719 (+/-610) ml/min/m² og 0,9 (+/-0,3) timer.

Spesielle pasientpopulasjoner

Eldre

Eldre er ikke studert spesifikt (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Studier med et prodrug for merkaptopurin monohydrat har ikke vist noen forskjell i merkaptopurin monohydrats farmakokinetikk i uremiske pasienter sammenlignet med nyretransplanterte pasienter.

Det er lite som er kjent om de aktive metabolittene av merkaptopurin monohydrat ved nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

merkaptopurin monohydrat 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 monohydrat ble utført hos tre grupper av nyretransplanterte pasienter: De uten leversykdom, de med nedsatt leverfunksjon (men ingen cirrhose) og de med nedsatt leverfunksjon og cirrhose. Studien viste at eksponering av merkaptopurin monohydrat 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

Gentoksisitet

merkaptopurin monohydrat, sammen med andre antimetabolitter, er mutagent og forårsaker kromosomavvik *in vitro* og *in vivo* hos mus og rotter.

Karsinogenitet

Gitt det gentoksiske potensialet er merkaptopurin monohydrat potensielt karsinogent.

Teratogenitet

merkaptopurin monohydrat har embryoletale og alvorlige teratogene effekter hos mus, rotte, hamster og kanin ved doser som ikke er toksiske hos moryret. I alle arter er graden av embryotoksisitet og typen misdannelser avhengig av dose og gestasjonsstadium på administrasjonstidspunktet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Modifisert maisstivelse
Stearinsyre
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalbeholderen for å beskytte mot lys.
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Brunt glass med 25 tabletter med barnesikret lokk av høytetthets polyetylen/polypropylen med induksjonsvarmeforsegling (IHS).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Sikker håndtering

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

Alle som håndterer Puri-Nethol, må vaske hendene før og etter administrasjon av en dose. For å redusere risikoen for eksponering skal foreldre og omsorgspersoner bruke engangshansker ved håndtering av Puri-Nethol.

Det skal unngås at Puri-Nethol kommer i kontakt med hud eller slimhinner. Dersom Puri-Nethol kommer i kontakt med hud eller slimhinner, må området vaskes umiddelbart med såpe og vann.

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

Foreldre/omsorgspersoner og pasienter må informeres om å oppbevare Puri-Nethol utilgjengelig for barn, helst i et låst skap. Utilsiktet inntak kan være dødelig for barn.

Destruksjon

Puri-Nethol er cytotoksisk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

3973

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19.06.84

Dato for siste fornyelse: 30.10.2009

10. OPPDATERINGSDATO

21.11.2023