

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Purimmun 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 50 mg merkaptopurin

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

Dosering

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

Administrasjonsmåte

6-merkaptopurin kan inntas sammen med mat eller på tom mage, men pasienter bør standardisere administrasjonsmåten. 6-merkaptopurin må ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter (se pkt. 4.5). 6-merkaptopurin skal tas minst 1 time før eller 2 timer etter inntak av melk eller meieriprodukter.

6-merkaptopurin viser døgnvariasjon i farmakokinetikk og effekt. Administrasjon om kvelden sammenlignet med administrasjon om morgenen reduserer risikoen for tilbakefall. Døgndosen av 6-merkaptopurin skal derfor tas om kvelden.

Populasjoner

Voksne og barn

For voksne og barn er den vanlige dosen 2,5 mg/kg kroppsvekt daglig eller 50 til 75 mg/m² kroppsoverflate daglig, men dosen og varigheten av behandlingen er avhengig av typen og doseringen av andre cytotoksiske midler som blir gitt sammen med Purimmun.

Dosen skal justeres nøye for å passe til den enkelte pasient.

6-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 Purimmundosen vurderes.

Nedsatt nyrefunksjon

Det må vurderes en reduksjon av doseringen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Leverfunksjon

Det må vurderes en reduksjon av doseringen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Interaksjoner mellom legemidler

Når xantinoksidasehemmere, som allopurinol og 6-merkaptopurin administreres samtidig, er det viktig at kun 25 % av den vanlige dosen 6-merkaptopurin blir administrert, siden allopurinol reduserer katabolismehastigheten til 6-merkaptopurin (se pkt. 4.5).

Pasienter med nedsatt TPMT-funksjon

Pasienter med arvelig nedsatt eller ingen thiopurin S-metyltransferase (TPMT)-aktivitet har større risiko for alvorlig 6-merkaptopurintoksisitet ved normale doser av 6-merkaptopurin og krever generelt en betydelig dosereduksjon.

Den optimale startdosen for pasienter med homozygot TPMT-mangel er ikke fastsatt (se pkt. 4.4 og 5.2).

De fleste pasienter med heterozygot TPMT-mangel kan tolerere anbefalte 6-merkaptopurindoser, men noen kan kreve dosereduksjon. Genotypiske og fenotypiske tester av TPMT er tilgjengelige (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med NUDT15-variant

Pasienter med nedarvet NUDT15 genmutasjon har økt risiko for 6-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 6-merkaptopurin. I alle tilfeller er det nødvendig med nøye overvåking av blodstatus.

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

6-merkaptopurin er et potent cytotoxisk legemiddel og må bare brukes av leger med erfaring fra slik behandling og administrasjon av slike midler.

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.

Sikker håndtering av Purimmun

Se pkt. 6.6.

Samtidig administrasjon av ribavirin og 6-merkaptopurin anbefales ikke. Ribavirin kan redusere effekten og øke toksisiteten til 6-merkaptopurin (se pkt. 4.5).

Overvåking

Da 6-merkaptopurin er svært myelosuppressivt må det tas full blodstatus daglig under remisjonsinduksjon. Pasientene må overvåkes nøye under behandling.

Benmargssuppresjon

Behandling med 6-merkaptopurin forårsaker benmargssuppresjon som medfører leukopeni og trombocytopeni samt, i sjeldne tilfeller, anemi. Full blodstatus må tas daglig under remisjonsinduksjon og nøye overvåking av hematologiske parametere bør utføres under vedlikeholdsbehandling.

Leukocyt- og trombocytallet fortsetter å synke etter seponering. Ved første tegn på unormalt store fall i verdiene må det seponeres øyeblikkelig.

Benmargssuppresjon er reversibel hvis behandling med 6-merkaptopurin avbrytes tidlig.

Under 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 Purimmin ved samtidig administrering av andre legemidler hvor primær eller sekundær toksisitet er myelosuppresjon (se pkt. 4.5).

Hepatotoksitet

Purimmin 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 overvåking kan være nødvendig hos pasienter med pre-eksisterende leversykdom eller som mottar annen potensielt hepatotoksisk behandling. Pasienten skal instrueres til å avbryte behandling med Purimmin umiddelbart hvis gulsott blir synlig.

Tumorlysesyndrom

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

TPMT-mangel

Individer med en medfødt mangel på enzymet thiopurin metyltransferase (TPMT) kan være uvanlig følsomme for 6-merkaptopurins myelosuppressive effekt og kan være disponert for å utvikle rask benmargsdepresjon etter behandlingsstart med 6-merkaptopurin. 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 6-merkaptopurin i kombinasjon med andre cytostatika (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 overvåking av blodverdiene.

Kryssresistens

Kryssresistens er vanlig mellom 6-merkaptopurin og 6-tioguanin.

Hypersensitivitet

Pasienter som mistenkes for tidligere å ha hatt en hypersensitivitetsreaksjon mot 6-merkaptopurin, skal ikke bruke azatioprin (prodrug til 6-merkaptopurin) med mindre pasienten er bekreftet som hypersensitiv overfor 6-merkaptopurin med allergologiske tester, og har testet negativt for azatioprin.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Forsiktighet må utvises ved administrering av 6-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).

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 (Kaposi og ikke-Kaposi) 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 immunosuppressive legemidler (inkludert thiopuriner) bør derfor brukes med forsiktighet ettersom dette kan føre til lymfoproliferative sykdommer, noen med rapportert dødelighet. En kombinasjon av flere immunosuppressive 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 6-merkaptopurin og hos pasienter med kronisk nyresykdom som ble behandlet med doser på 0,4 til 1,0 mg/kg/dag.

Det er dokumentert to tilfeller av forekomst av akutt ikke-lymfatisk leukemi hos pasienter som fikk 6-merkaptopurin i kombinasjon med andre legemidler for ikke-neoplastiske lidelser. Ett enkelt tilfelle er rapportert der en pasient ble behandlet for pyoderma gangrenosum med 6-merkaptopurin og senere utviklet akutt ikke-lymfatisk leukemi, men det er ikke klart om dette var en del av den naturlige sykdomshistorien eller om 6-merkaptopurin hadde en forårsakende rolle.

En pasient med Hodgkins sykdom som ble behandlet med 6-merkaptopurin og flere andre cytotoksiske midler utviklet akutt myelogen leukemi.

Tolv og et halvt år etter behandling med 6-merkaptopurin for myasthenia gravis utviklet en kvinnelig pasient kronisk myeloid leukemi.

Det er rapportert hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (IBD) når 6-merkaptopurin brukes i kombinasjon med anti-TNF-midler (se pkt. 4.8).

Infeksjoner

Pasienter behandlet med 6-merkaptopurin som monoterapi eller i kombinasjon med andre immunosuppressiva, 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 infeksjoner relatert til nøytropeni er rapportert hos pasienter som får 6-merkaptopurin. Dersom pasienter opplever infeksjon under behandling, bør hensiktsmessige tiltak som antiviral behandling og støttende behandling igangsettes.

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.

Lesch-Nyhan-syndrom

Begrensede beviser antyder at verken 6-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 6-merkaptopurin eller azatioprin anbefales ikke hos disse pasientene.

UV-eksponering

Pasienter som behandles med Purimmin 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.

Xantinoksidasehemmere

Når xantinoksidasehemmere, som allopurinol, oksypurinol og tiopurinol og 6-merkaptopurin administreres samtidig, er det viktig at kun 25 % av den vanlige dosen 6-merkaptopurin blir administrert, siden allopurinol reduserer katabolismehastigheten til 6-merkaptopurin. (Se pkt. 4.2 og 4.5).

Antikoagulanter

Hemming av den antikoagulante effekten av warfarin og acenokumarol er rapportert når de gis samtidig med 6-merkaptopurin. Derfor kan det være nødvendig med høyere doser av antikoagulantene. Det anbefales at koagulasjonstester overvåkes nøye når antikoagulanter gis samtidig med 6-merkaptopurin.

Pasienter med NUDT15-variant

Pasienter med nedarvet NUDT15 genmutasjon har økt risiko for alvorlig 6-merkaptopurintoksitet 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-homozygot (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.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Inntak av 6-merkaptopurin sammen med mat kan gi lett reduksjon av systemisk eksponering. Purimmin 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 6-merkaptopurin og derfor kan medføre reduserte plasmakonsentrasjoner av merkaptopurin.

Effekten av andre legemidler på 6-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).

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 administrasjon av et merkaptopurin pro-drug og ribavirin. Derfor anbefales ikke samtidig bruk ribavirin og 6-merkaptopurin (se pkt. 4.4 og 5.2).

Myelosuppressive midler

Forsiktighet må utvises når 6-merkaptopurin kombineres med andre myelosuppressive legemidler. Dosereduksjon kan være nødvendig basert på hematologisk overvåkning (se pkt. 4.4).

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, oksypurinol og/eller tiopurinol administreres samtidig med 6-merkaptopurin, bør ca. 25 % av vanlig 6-merkaptopurindose gis (se pkt. 4.2).

Andre xantinoksidasehemmere, slik som febuxostat, kan redusere metabolismen til 6-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 6-merkaptopurin ved samtidig administrering med aminosalisylatderivater (se pkt. 4.4).

Metotreksat

Metotreksat (20 mg/m² peroralt) økte AUC for 6-merkaptopurin med omtrent 31 % og metotreksat (2 eller 5 g/m² intravenøst) økte AUC for 6-merkaptopurin med henholdsvis 69 og 93 %. Når 6-merkaptopurin administreres samtidig med høye doser metotreksat, skal dosen derfor justeres for å opprettholde en passende konsentrasjon av hvite blodceller.

Infliksimumab

Interaksjoner er observert mellom azatioprin og infliksimumab. 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 infliksimumab, som returnerte til tidligere nivåer etter 3 måneder.

Effekten av 6-merkaptopurin på andre legemidler

Antikoagulanter

Hemming av den antikoagulerende effekten av warfarin og acenokumarol er rapportert når de gis samtidig med 6-merkaptopurin. Derfor kan det være nødvendig med høyere doser av antikoagulantene. Det anbefales at koagulasjonstester overvåkes nøye når antikoagulanter gis samtidig med 6-merkaptopurin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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 6-merkaptopurin.

Graviditet

Det er vist at 6-merkaptopurin og dets metabolitter krysser placenta og amnion i betydelig grad.

Bruk av Purimmin skal unngås hvis mulig under graviditet, særlig i første trimester. I hvert enkelt tilfelle må den potensielle risikoen for fosteret veies opp mot den forventede fordel for moren.

Som ved all cytotoxisk kjemoterapi skal adekvat prevensjon tilrådes under behandlingen og i minst 3 måneder etter behandlingens slutt hvis en av partnerne får Purimmin tabletter.

Dyrestudier med 6-merkaptopurin har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3, Prekliniske sikkerhetsdata). Mulig risiko for mennesker er stort sett ukjent.

Maternal eksponering: Normale avkom er født etter behandling med 6-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 6-merkaptopurin i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler.

Paternal eksponering: Medfødte misdannelser og spontanaborter er rapportert etter paternal eksponering for 6-merkaptopurin.

Amming

6-merkaptopurin er påvist i morsmelk hos nyretransplanterte pasienter som mottar immunsuppressiv behandling med et prodrug, og amming skal avbrytes..

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det finnes ingen data om virkning av 6-merkaptopurin på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. En påvirkning kan ikke forutsies ut ifra farmakologien til Purimun 50 mg tabletter.

4.8 Bivirkninger

For 6-merkaptopurin mangler det moderne klinisk dokumentasjon som kan understøtte nøyaktig bestemmelse av frekvensen av bivirkninger. Frekvensen av bivirkningene beskrevet nedenfor, er estimer. 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 6-merkaptopurin er benmargssuppresjon som fører til leukopeni og trombocytopeni.

Følgende definisjoner av frekvenser brukes:

Svært vanlige	($\geq 1/10$)
Vanlige	(> 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)
Ikke kjent	kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Organklasser	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)	Svært sjeldne	Sekundær leukemi og myelodysplasi (se pkt. 4.4). Hepatosplenisk T-celle-lymfom hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (ikke-godkjent indikasjon) når brukt sammen med anti-TNF-midler (se pkt. 4.4).
	Sjeldne	Neoplasmer, inkludert lymfoproliferative sykdommer, hudkreft (melanomer og ikke-melanomer), sarkomer (Kaposi og ikke-Kaposi) og livmorkreft in situ (se pkt. 4.4).
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Benmargssuppresjon, leukopeni og trombocytopeni
	Vanlige	Anemi

Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Hypersensitivitetsreaksjoner med følgende manifestasjoner er rapportert: Artralgi, hudutslett, legemiddelfeber
	Svært sjeldne	Hypersensitivitetsreaksjoner med følgende manifestasjoner er rapportert: Ansiktsødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Anoreksi
	Ikke kjent	Hypoglykemi *
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
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Gallestase, hepatotoksisitet
	Sjeldne	Levernekrose
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	Hårtap.
	Ikke kjent	Fotosensitivitet, erythema nodosum
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært sjeldne	Forbigående oligospermi

Den hyppigst rapporterte bivirkningen av 6-merkaptopurin er doseavhengig myelosuppresjon som fører til leukopeni og trombocytopeni.

*I den pediatrik populasjonen

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 Purimun. Leverdysfunksjon og gastroenteritt kan også forekomme. Risikoen for overdosering er også større når allopurinol blir gitt samtidig med 6-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: Antimetabolitter, purinanaloger, ATC-kode: L01BB02.

6-merkaptopurin er et inaktivt prodrug som virker som en purin-antagonist etter cellulært opptak og intracellulær anabolisme til tioguaninnukleotider (TGN) for cytotoxisitet.

6-merkaptopurinmetabolitter undertrykker *de novo* purinsyntese og interkonversjon av purinnukleotider. Tioguaninnukleotider er også inkorporert i nukleinsyrer, og dette bidrar til den cytotoxiske effekten av legemidlet.

Den cytotoxiske effekten av 6-merkaptopurin kan relateres til nivået av tioguaninnukleotider i røde blodceller, men ikke til plasmakonsentrasjonen av 6-merkaptopurin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten av peroral 6-merkaptopurin viser betydelig interindividuell variasjon. Ved administrasjon av 75 mg/m² peroralt til syv pediatrike pasienter, var den gjennomsnittlige biotilgjengelighet på 16 % av den administrerte dosen med et intervall på 5–37 %. Den variable biotilgjengeligheten er trolig et resultat av metabolismen av en signifikant andel 6-merkaptopurin under first-pass metabolisme i leveren.

Gjennomsnittlig relativ biotilgjengelighet av 6-merkaptopurin var omtrent 26 % lavere etter administrasjon sammen med mat og melk sammenlignet med faste over natten. 6-merkaptopurin er ikke stabil i melk på grunn av tilstedeværelse av xantinoksidase (30 % degraderes innen 30 minutter) (se pkt. 4.2, Dosering og administrasjonsmåte).

Distribusjon

Konsentrasjoner av 6-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

6-merkaptopurin biotransformerer i stor grad av mange fler-steps 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 6-merkaptopurin eller dens nedstrøms-metabolitter er: det polymorfe enzymet thiopurin S-metyltransferase (TPMT), xantinoksidase, inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH) og hypoxantinguaninfosyltransferase (HPT). 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 enzymesystemene som er involvert i metabolismen av 6-merkaptopurin kan forutsi bivirkninger av 6-merkaptopurin-behandling. For eksempel kan personer med TPMT-svikt utvikle svært høye cytotoxiske konsentrasjoner av tioguaninnukleotider (se pkt. 4.4).

Eliminasjon

I en studie med 22 voksne pasienter var gjennomsnittlig clearance og halveringstid etter intravenøs infusjon av 6-meraptopurin henholdsvis 864 ml/min/m² og 0,9 timer. Den gjennomsnittlige renale clearance som var rapportert for 16 av disse pasientene var 191 ml/min/m². Etter intravenøs administrasjon ble kun 20 % av dosen skilt ut i urinen som uforandret legemiddel. I en studie med 7 pediatrike pasienter var gjennomsnittlig clearance og halveringstid etter intravenøs infusjon av 6-meraptopurin henholdsvis 719 (+/-610) ml/min/m² og 0,9 (+/-0,3) timer.

Spesielle pasientgrupper

Eldre populasjon

Det er ikke utført spesifikke studier hos eldre (se pkt.4.2, Dosering og administrasjonsmåte).

Nedsatt nyrefunksjon

Studier med et prodrug for 6-merkaptopurin har ikke vist noen forskjell i 6-merkaptopurins farmakokinetikk i uremiske pasienter sammenlignet med nyretransplanterte pasienter. Siden det er lite som er kjent om de aktive metabolittene av 6-merkaptopurin ved nedsatt nyrefunksjon, bør det vurderes dosereduksjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2, Dosering og administrasjonsmåte).

6-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 6-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 6-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, Dosering og administrasjonsmåte).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I likhet med andre metabolitter er 6-merkaptopurin potensielt mutagent hos mennesker, og kromosomskade er rapportert hos mus, rotter og mennesker.

Teratogenisitet

6-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 Hjelpetoffer

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.

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

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske midler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
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

30.08.2023