

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mercaptopurine Silver 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 50 mg av den aktiva substansen merkaptopurin (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 46,13 mg laktos (som monohydrat).
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett
Rund, gulaktig tablett, 6 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Merkaptopurin är avsett för behandling av akut leukemi hos vuxna, ungdomar och barn.
Det kan användas vid::

- Akut lymfatisk leukemi (ALL)
- Akut promyelocytisk leukemi (APL) / Akut myeloid leukemi M3 (AML M3)

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med 6-merkaptopurin ska ske under överinseende av läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av patienter med ALL och APL (AML M3).

Dosering

Vuxna och barn

Den vanliga rekommenderade dosen för vuxna och barn är 2,5 mg/kg kroppsvikt per dygn, eller 50 till 75mg/m² kroppsytan per dygn, men dosen och behandlingstidens längd är beroende av typ och dosering av andra cytotoxiska medel som ges i kombination med 6-merkaptopurin.

Ett intag av dygnsdosen på kvällen rekommenderas (se Administreringssätt i detta avsnitt).

Studier som utförts på barn med akut lymfatisk leukemi visade att administrering av merkaptopurinmonohydrat på kvällen minskade risken för recidiv jämfört med administrering på morgonen.

Dosen ska noggrant justeras för att passa den enskilda patienten.

Hos överviktiga barn kan dosen ligga nära den maximala dagliga dosen. Det är därför rekommenderat att noga övervaka svaret på behandlingen (se avsnitt 5.2).

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

Äldre

Njur- och leverfunktion bör övervakas hos dessa patienter och vid eventuell nedsättning av funktionen bör man överväga reducering av dosen av 6-merkaptopurin.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med nedsatt njurfunktion bör man överväga reducering av dosen (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

För patienter med nedsatt leverfunktion bör man överväga reducering av dosen (se avsnitt 5.2).

Läkemedelsinteraktioner

Vid samtidig administrering av xantinoxidashämmare, såsom allopurinol, och 6-merkaptopurin är det viktigt att endast ge 25 % av den vanliga dosen av 6-merkaptopurin, eftersom allopurinol minskar nedbrytningen av 6-merkaptopurin (se avsnitt 4.5).

Patienter med TPMT-brist

Patienter med ärftlig låg eller ingen tiopurin-S-metyltransferas-aktivitet (TPMT) löper ökad risk för svår 6-merkaptopurintoxicitet vid konventionella doser av 6-merkaptopurin och kräver i allmänhet kraftig dosreducering. Optimal startdos för patienter med homozygot brist har inte fastställts. De flesta patienter med heterozygot TPMT-brist tolererar rekommenderade doser av 6-merkaptopurin, men för vissa kan dosreducering vara nödvändig (se avsnitt 4.4 Speciella varningar och försiktighetsåtgärder vid användning: Övervakning och avsnitt 5.2 Farmakokinetiska egenskaper).

Patienter med NUDT15-variant

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

Administreringssätt

För oral användning.

6-merkaptopurin kan intas tillsammans med föda eller på fastande mage, men patienten bör välja samma sätt varje gång.

6-merkaptopurin-tabletter ska inte intas med mjölk eller mjölkprodukter (se avsnitt 4.5). 6-merkaptopurin bör tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter intag av mjölk eller mjölkprodukter.

6-merkaptopurin visar dygnsvariation i farmakokinetik och effektivitet. Studier som genomförts på barn med akut lymfoblastisk leukemi tydde på att administrering av 6-

merkaptopurin på kvällen minskade risk för återfall jämfört med administrering på morgonen. Därför rekommenderas intag av dygnsdosen på kvällen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig vaccinering med vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Speciella varningar och försiktighetsåtgärder vid användning

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

Säker hantering av 6-merkaptopurin-tabletter

Se avsnitt 6.6 för säker hantering av tabletterna.

Cytotoxisk och hematologisk övervakning

Då 6-merkaptopurin är kraftigt myelosuppressivt måste fullständig blodstatus tas dagligen under remissionsinduktion. Patienterna måste övervakas noggrant under och efter behandling.

Behandling med 6-merkaptopurin orsakar benmargssuppression som leder till leukopeni och trombocytopeni samt, mera sällan, anemi. Fullständig blodstatus måste tas ofta under remissionsinduktion. Under underhållsbehandling bör fullständig blodstatus, inklusive trombocyter, övervakas regelbundet och oftare om hög dosering används eller vid gravt nedsatt njur- och/eller leverfunktion.

6-merkaptopurin finns också tillgängligt som oral suspension. 6-merkaptopurin i form av tablett och oral suspension är inte bioekvivalenta vad gäller maximala plasmakoncentrationer. Det är därför rekommenderat att öka den hematologiska övervakningen av patienten under bytet av läkemedelsform.

Antalet leukocyter och trombocyter fortsätter att minska efter avslutad behandling, därför ska behandlingen omedelbart avbrytas vid första tecken på onormalt kraftig minskning i antalet.

Benmargssuppressionen är reversibel om 6-merkaptopurin sätts ut i tid.

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

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

TPMT-brist

Det finns individer med en ärftlig brist på enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT) som kan vara särskilt känsliga för 6-merkaptopurins myelosuppressiva effekt och benägna att utveckla snabb benmärgsdepression efter insättande av behandling med 6-

merkaptopurin. Detta besvär kan förvärras vid samtidig administrering av läkemedel som hämmar TPMT, till exempel olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin. Dessutom har ett möjligt samband mellan minskad TPMT-aktivitet och sekundära leukemier och myelodysplasi rapporterats hos patienter som behandlats med 6-merkaptopurin i kombination med andra cytotoxiska medel (se avsnitt 4.8 Biverkningar). Cirka 0,3 % (1:300) av patienterna har låg eller ingen spårbar enzymaktivitet. Cirka 10 % av patienterna har låg eller intermediär TPMT-aktivitet och 90 % av patienterna har normal TPMT-aktivitet. Det kan även finnas en grupp på cirka 2 % med mycket hög TPMT-aktivitet. Vissa laboratorier erbjuder test för TPMT-brist, men dessa test har inte påvisats identifiera samtliga patienter som löper risk för svår toxicitet. Med anledning av detta är noggrann uppföljning av blodstatus fortfarande nödvändig.

Patienter med NUDT15-variant

Patienter med ärftlig muterad NUDT15-gen löper ökad risk för svår 6-merkaptopurintoxicitet, såsom tidig leukopeni och alopeci, efter behandling med tiopurin i normala doser. De kräver i allmänhet dosreduktion, särskilt de med homozygot NUDT15-variant (se avsnitt 4.2). Frekvensen av NUDT15 c.415C>T har en etnisk variabilitet på cirka 10 % hos östasiater, 4 % hos latinamerikaner, 0,2 % hos européer och 0 % hos afrikaner. I samtliga fall är noggrann övervakning av blodstatus nödvändig.

Immunosuppression

Immunisering med levande vaccin kan potentiellt orsaka infektion hos immunkomprometterade patienter. Immunisering med levande vaccin rekommenderas därför inte hos patienter med ALL eller AML. I samtliga fall ska remissionspatienter ej immuniseras med levande vaccin innan de bedöms vara i stånd att svara på vaccinet. Intervallet mellan uppehåll av kemoterapi och återställande av patientens förmåga att svara på vaccin beror på intensitet och typ av använda läkemedel med immunosuppressionseffekt, underliggande sjukdom och andra faktorer.

Samtidig administrering av ribavirin och 6-merkaptopurin rekommenderas inte. Ribavirin kan ge minskad effekt och ökad toxicitet av 6-merkaptopurin (se avsnitt 4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Hepatotoxicitet

6-merkaptopurin är hepatotoxiskt och leverfunktionsprover bör följas upp varje vecka under behandlingen. Nivån av gammaglutamyltransferas (GGT) i plasma kan vara särskilt prediktivt för utsättande på grund av hepatotoxicitet. Mer frekvent uppföljning kan vara tillräddlig hos patienter med preexisterande leversjukdom eller som behandlas med ett annat potentiellt hepatotoxiskt läkemedel. Patienten bör instrueras att omedelbart sätta ut 6-merkaptopurin vid tecken på ikterus.

Renal toxicitet

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

Korsresistens

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

Överkänslighet

Patient som misstänks ha drabbats av en överkänslighetsreaktion mot 6-merkaptopurin tidigare ska inte rekommenderas att använda dess prodrog azatioprin, såvida inte patienten har bekräftats vara överkänslig mot 6-merkaptopurin genom allergologiska test, och testats negativt för azatioprin. Eftersom azatioprin är en prodrog till 6-merkaptopurin måste patienter med tidigare förekomst av överkänslighet för azatioprin bedömas för överkänslighet för 6-merkaptopurin innan behandling startas.

Pankreatit vid off-labelbehandling av patienter med inflammatorisk tarmsjukdom

Pankreatit har rapporterats förekomma till en frekvens av $\geq 1/100$ till $< 1/10$ ("vanlig") hos patienter som behandlats för den icke godkända indikationen inflammatorisk tarmsjukdom.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

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

Mutagenicitet och karcinogenicitet

Ökade kromosomavvikelser har observerats i de perifera lymfocyterna hos leukemipatienter, hos en patient med hypernefroid omformning som behandlats med en icke angiven dos av 6-merkaptopurin samt hos patienter med kronisk njursjukdom som behandlats med doser på 0,4 till 1,0 mg/kg/dygn.

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

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

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

Rapporter om hepatosplenärt T-cellslymfom bland patientpopulationen med inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) (icke godkänd indikation) har förekommit vid användning av 6-merkaptopurin i kombination med läkemedel mot TNF (se avsnitt 4.8).

Patienter som får immunosuppressiv behandling, inklusive med merkaptopurin, löper ökad risk att utveckla lymfoproliferativa störningar och andra maligniteter, särskilt hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och uterin livmoderhalscancer *in situ*. Den ökade risken verkar vara relaterad till immunosuppressionens grad och duration. Det har rapporterats att avbrott av immunosuppressionen kan ge partiell regression av den lymfoproliferativa störningen.

En behandlingskur med flera immunosuppressiva medel (inklusive tiopuriner) bör därför användas med försiktighet eftersom det kan leda till lymfoproliferativa störningar, där dödsfall i vissa fall har rapporterats. En kombination av flera och samtidigt administrerade

immunosuppressiva läkemedel ökar risken för Epstein-Barr virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa störningar.

Makrofagaktiveringssyndrom

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

Infektioner

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

Tidigare exponering för eller infektion med varicella zoster-virus bör beaktas innan behandling inleds. Lokala riktlinjer kan beaktas, inklusive profylaktisk behandling vid behov. Serologisk testning innan behandling inleds bör övervägas när det gäller hepatit B. Lokala riktlinjer kan beaktas, inklusive profylaktisk behandling för fall som bekräftats positiva med serologisk testning. Fall av neutropen sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med 6-merkaptopurin för ALL.

Om patienten får en infektion under behandlingen ska nödvändiga åtgärder vidtas. Dessa kan innefatta antiviral behandling och stödjande åtgärder.

Lesch-Nyhans syndrom

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

UV-exponering

Patienter som behandlas med 6-merkaptopurin är mer känsliga för solljus. Exponering för solljus och UV-ljus bör begränsas och patienten bör rekommenderas att bära skyddande kläder samt att använda solskyddskrämer med hög skyddsfaktor.

Xantinoxidashämmare

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

Antikoagulantia

Hämning av warfarins och acenokumarols antikoagulativa effekt har rapporterats vid samtidig administrering med 6-merkaptopurin och därför kan högre doser av antikoagulantia vara nödvändiga (se avsnitt 4.5).

Metabolism och nutrition

Purinanaloger (azatioprin och merkaptopurin) kan störa niacinmetabolismen och potentiellt leda till brist på nikotinsyra (pellagra). Fall av pellagra har rapporterats vid användning av purinanaloger, särskilt hos patienter med kronisk inflammatorisk tarmsjukdom. Diagnosen pellagra bör övervägas hos patienter med lokaliserade pigmenterade hudutslag (dermatit), gastroenterit eller neurologiska brister inklusive kognitiv försämring. Adekvat medicinsk vård med tillskott av niacin-/nikotinamid måste påbörjas.

Pediatrik population

Fall av symtomatisk hypoglykemi har rapporterats hos barn med ALL som fått 6-merkaptopurin (se avsnitt 4.8). Majoriteten av rapporterade fall var barn under 6 års ålder med lågt kroppsmasseindex.

Hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, det vill säga väsentligen "natriumfritt".

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Immunisering med levande vaccin rekommenderas ej hos immunkomprometterade patienter (se avsnitt 4.4).

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

Effekten på 6-merkaptopurin av samtidig behandling med andra läkemedel

Ribavirin

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

Myelosuppressiva läkemedel

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

Allopurinol/oxipurinol/tiopurinol och andra xantinoxidashämmare

Xantinoxidasaktivitet hämmas av allopurinol, oxipurinol och tiopurinol, vilket resulterar i reducerad omvandling av biologiskt aktiv 6-tiinosinsyra till biologiskt inaktiv 6-tiourinsyra. Vid samtidig administrering av allopurinol, oxipurinol och/eller tiopurinol med 6-merkaptopurin, är det viktigt att endast ge 25 % av den vanliga dosen av 6-merkaptopurin, eftersom allopurinol minskar nedbrytningen av 6-merkaptopurin (se avsnitt 4.2).

Andra xantinoxidashämmare, såsom febuxostat, kan minska metabolismen av 6-merkaptopurin. Samtidig administrering rekommenderas inte, då data inte är tillräckliga för att fastställa en lämplig dosreducering.

Aminosalicylater

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

Metotrexat

Metotrexat (20 mg/m² oralt) ökade exponeringen (area under kurvan, AUC) för merkaptopurin med cirka 31 %, och metotrexat (2 eller 5 g/m² intravenöst) ökade exponeringen för merkaptopurin AUC med 69 % respektive 93 %. Vid samtidig administrering med höga doser metotrexat kan dosen av merkaptopurin behöva justeras.

Infliximab

Interaktioner har observerats mellan azatioprin, en prodrog av 6-merkaptopurin, och infliximab. Patienter som behandlades med azatioprin upplevde övergående ökningar av nivåerna av 6-TGN (6-tioguaninnukleotid, en aktiv metabolit av azatioprin) och minskningar av medelantalet leukocyter under de första veckorna efter infusion med infliximab. Dessa återgick till tidigare nivåer efter 3 månader.

Effekten av 6-merkaptopurin på andra läkemedel

Antikoagulantia

Hämning av warfarins och acenokumarols antikoagulativa effekt har rapporterats vid samtidig administrering med 6-merkaptopurin och därför kan högre doser av antikoagulantia vara nödvändiga. Noggrann uppföljning med koagulationsprover rekommenderas vid samtidig behandling med antikoagulantia och 6-merkaptopurin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och kvinnor

Som vid all cytotoxisk kemoterapi ska adekvata tillförlitliga preventivmedel rekommenderas om en av parterna behandlas med 6-merkaptopurin. Sexuellt aktiva män

och kvinnor måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst tre månader efter intag av den sista dosen.

Studier av 6-merkaptopurin hos djur har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är till stor del okänd.

Graviditet

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

Användning av 6-merkaptopurin bör undvikas under graviditet när så är möjligt, särskilt under den första trimestern. Den potentiella risken för fostret måste i det enskilda fallet vägas mot den förväntade nyttan för modern.

Graviditetskoolestas har ibland rapporterats i samband med azatioprin (en prodrog av 6-merkaptopurin) behandling. En noggrann bedömning av fördelarna för modern och dess inverkan på fostret bör utföras vid bekräftad graviditetskoolestas.

Amning

6-merkaptopurin has spårats i bröstmjölks hos njurtransplanterade patienter som genomgått immunosuppressiv behandling med en prodrog till 6-merkaptopurin. Användning av 6-merkaptopurin rekommenderas ej under amning.

Fertilitet

Effekten av behandling med 6-merkaptopurin på fertiliteten hos människa är okänd.

Det finns rapporter om lyckat faderskap/moderskap efter behandling under barndomen eller ungdomstiden.

Övergående oligospermi har rapporterats efter exponering för 6-merkaptopurin.

Moderns exponering

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

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

Faderns exponering

Det har förekommit rapporter om kongenitala missbildningar och spontanaborter efter faderns exponering för 6-merkaptopurin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga data gällande 6-merkaptopurins effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Någon negativ påverkan på dessa aktiviteter kan inte förutsägas utifrån läkemedlets farmakologiska effekt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Biverkningar i tabellform

Följande modell har använts för klassificering av frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och Ingen känd frekvens

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	Bakterie- och virusinfektioner, infektioner associerade med neutropeni
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)	
Mycket sällsynta	Sekundär leukemi och myelodysplasi (se avsnitt 4.4)
Sällsynta	Neoplasier inklusive lymfoproliferativa störningar, hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och uterin livmoderhalscancer <i>in situ</i> (se avsnitt 4.4).
Ingen kändfrekvens	Hepatosplenärt T-cellslymfom hos patienter med IBD (en icke godkänd indikation) vid användning i kombination med läkemedel mot TNF (se avsnitt 4.4).
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Benmärghsuppression, leukopeni och trombocytopeni.
Vanliga	Anemi
Immunsystemet	
Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner med följande manifestationer har rapporterats: Artralgi, hudutslag, läkemedelsutlöst feber.
Mycket sällsynta	Överkänslighetsreaktioner med följande manifestationer har rapporterats: Ansiktsödem
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga	Anorexi
Ingen kändfrekvens	Hypoglykemi (hos den pediatriiska populationen), Pellagra (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	

Vanliga	Illamående, kräkningar, stomatit, diarré, pankreatit hos IBD-populationen (en icke godkänd indikation)
Sällsynta	Orala sår, pankreatit (vid godkända indikationer)
Mycket sällsynta	Intestinala sår
Ingen känd frekvens	Stomatit, Cheilit
Lever och gallvägar	
Vanliga	Gallvägsstas, hepatotoxicitet
Sällsynta	Levernekros
Hud och subkutan vävnad	
Sällsynta	Alopeci
Ingen känd frekvens	Ljuskänslighet, erythema nodosum
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mycket sällsynta	Övergående oligospermi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens	Inflammation i munslemhinnan
Undersökningar och provtagningar	
Ingen känd frekvens	Koagulationsfaktorerna minskade

Rapportering av utvalda biverkningar:

Lever och gallvägar

6-merkaptopurin är hepatotoxiskt hos djur och människa. Histologiska fynd hos människa har visat på levernekros och gallvägsstas.

Incidensen av hepatotoxicitet varierar kraftigt och kan uppstå med alla doser men mer frekvent då den rekommenderade dygnsdosen på 2,5 mg/kg kroppsvikt eller 75 mg/m² kroppsytan per dygn har överskridits.

Övervakning med test av leverfunktionen kan tillåta tidig upptäckt av hepatotoxicitet. Nivån av gammaglutamyltransferas (GGT) i plasma kan vara särskilt prediktiv för utsättande på grund av hepatotoxicitet. Detta är vanligen reversibelt om behandlingen med 6-merkaptopurin avbryts tillräckligt snabbt men dödlig leverskada har förekommit.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Symtom

Gastrointestinala effekter, inklusive illamående, kräkningar och diarré samt anorexi kan vara tidiga symtom på överdosering. Den huvudsakliga toxiska effekten drabbar benmärgen, vilket leder till myelosuppression. Hematologisk toxicitet är sannolikt mer uttalad vid kronisk överdosering jämfört med ett enskilt intag av 6-merkaptopurin. Även nedsatt leverfunktion och gastroenterit kan förekomma.

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

Behandling

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, antimetaboliter, purinanaloger, ATC-kod: L01BB02

Verkningsmekanism

6-merkaptopurin är sulfhydryl analog till purinbasen hypoxantin och verkar som en cytotoxisk antimetabolit.

6-merkaptopurin är en inaktiv prodrog som verkar som en purinantagonist, men som kräver cellulärt upptag och intracellulär anabolism till tioguaninnukleotider (TGN) för att bli cytotoxisk. TGN och andra metaboliter (till exempel 6-metylmecaptopurin ribonukleotider) hämmar *de novo*-purinsyntes och omvandling av purinnukleotider. Tioguaninnukleotider finns även i nukleinsyror och detta bidrar till läkemedlets cytotoxiska effekter.

Farmakodynamiska effekter

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten av peroralt 6-merkaptopurin uppvisar betydande variation mellan individer. Vid administrering av en dos på 75 mg/m² till sju pediatrika patienter var den genomsnittliga biotillgängligheten 16 % av den administrerade dosen med ett intervall på 5 till 37 %. Variationen i biotillgänglighet är troligen ett resultat av metabolismen av en signifikant andel av 6-merkaptopurin under förstapassagemetabolismen i levern.

Efter oral administrering av 6-merkaptopurin 75 mg/m² till 14 barn med akut lymfoblastisk leukemi var genomsnittlig $C_{\max}$ 0,89 µM, med ett intervall på 0,29-1,82 µM och $T_{\max}$ var 2,2 timmar med ett intervall på 0,5-4 timmar.

Den genomsnittliga relativa biotillgängligheten hos 6-merkaptopurin var ungefär 26% lägre efter administrering tillsammans med föda och mjölk jämfört med efter en natts fasta. 6-merkaptopurin är inte stabilt i mjölk på grund av närvaro av xantinoxidas (30% nedbrytning inom 30 minuter) (Se avsnitt 4.2).

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen av merkaptopurin är 0,9 (± 0,8) l / kg, även om denna data kan vara underskattad på grund av att merkaptopurin har kroppsclearance (inte endast genom levern).

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

Metabolism

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

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

Tiopurin-S-metyltransferas (TPMT)

Aktiviteten hos TPMT-enzymet är omvänt relaterad till koncentrationen i röda blodkroppar av nukleotider från tioguanin; en högre koncentration av tioguaninnukleotider resulterar i en större minskning av vita blodkroppar och neutrofiler i blodstatus. Människor med brist på enzymet TPMT utvecklar en högre koncentration av cytotoxiska tioguaninnukleotider.

Genotyptestning kan fastställa en patients allelmönster. För närvarande svarar 3 alleler - TPMT * 2, TPMT * 3A och TPMT * 3C - för ungefär 95% hos dem som har reducerade nivåer av TPMT-enzymaktivitet. Cirka 0,3% (1:300) av patienterna har två icke-funktionella alleler (homozygot brist) hos TPMT-enzymgenen och har liten eller ingen spårbar enzymaktivitet. Cirka 10% av patienterna har en icke-funktionell TPMT-enzymallel (heterozygot) som resulterar i låg eller intermediär TPMT-enzymaktivitet och 90% av dem har en normal TPMT-enzymaktivitet med båda allelerna funktionella. Det kan också finnas en grupp på cirka 2% som har en hög TPMT-enzymaktivitet. Fenotyptestning kan fastställa nukleotidhalten av tiopurin eller TPMT-aktivitet hos röda blodkroppar och kan även vara informativ (se avsnitt 4.4).

Eliminering

I en studie med 22 vuxna patienter var 6-merkaptopurins genomsnittliga clearance och halveringstid efter intravenös infusion 864 ml/min/m² respektive 0,9 timmar. Den genomsnittliga njurclearance som rapporterades hos 16 av dessa patienter var 191 ml/min/m². Endast cirka 20% av dosen utsöndrades i urinen som oförändrat läkemedel efter intravenös administrering. I en studie på 7 pediatrika patienter var 6-merkaptopurins genomsnittliga clearance och halveringstid efter intravenös infusion 719 (+/-610) ml/min/m² respektive 0,9 (+/-0,3) timmar.

Särskilda patientpopulationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Överviktiga barn

I en klinisk studie utförd i USA blev 18 barn (i åldrar mellan 3 och 14 år) likformigt fördelade i två grupper beroende på om deras vikt/längd-förhållande var över eller under 75e percentilen. Varje barn stod på underhållsbehandling med merkaptopurin med en dos baserad på kroppsyta. Median AUC för 6-merkaptopurin i gruppen barn med en percentil över 75e percentilen var 2,4 gånger lägre än i gruppen under den 75e percentilen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Genotoxicitet

6-merkaptopurin är liksom andra antimetaboliter potentiellt mutagent hos människa och kromosomskador har rapporterats hos mus och råtta samt människa.

Carcinogenes

Med hänsyn till dess inverkan på cellulär deoxyribonukleinsyra (DNA) är 6-merkaptopurin potentiellt carcinogent och den teoretiska risken för carcinogenes vid denna behandling bör beaktas.

Teratogenicitet

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

6. FARMACEPTISKA UPPGIFTER

6.1 FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Stearinsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackat i två aluminium/PVC-blister med 12 tabletter i varje, förpackade i kartongförpackning.

Förpackningsstorlek: 24 tabletter

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Säker hantering

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

Destruktion

Ej använt läkemedel och allt material det kan ha kommit i kontakt med ska kasseras enligt gällande lokala anvisningar för hantering och destruktion av cytotoxiska läkemedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Silver Pharma S.L
Avda. Camino de lo Cortao 16,
28703 San Sebastián de los Reyes (Madrid)
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61447

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2021-06-15

Datum för senaste förnyat godkännande: 2023-04-30

10. DATUM FÖR REVISION AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-13