

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Puri-nethol 50 mg tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 50 mg merkaptopurinmonohydrat.

Hjälpämne med känd effekt

Laktosmonohydrat 59 mg per tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Gul med skåra, märkt PT/50 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Merkaptopurinmonohydrat är avsett för behandling av akut leukemi hos vuxna, ungdomar och barn.

Det kan användas vid:

- Akut lymfatisk leukemi (ALL)
- Akut promyeloisk leukemi (APL)/Akut myeloisk leukemi M3 (AML M3).

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

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

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

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

Merkaptopurinmonohydrat har använts vid kombinationsbehandling för akut leukemi med varierande scheman, och litteratur samt aktuella behandlingsriktlinjer bör konsulteras för ytterligare information.

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.

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken för merkaptopurinmonohydrat inte formellt har studerats vid nedsatt njurfunktion kan inga specifika dosrekommendationer ges. Eftersom nedsatt njurfunktion kan leda till långsammare eliminering av merkaptopurinmonohydrat och dess metaboliter och därmed en ökad kumulativ effekt, bör man överväga att reducera startdoserna hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Patienterna ska noggrant övervakas med avseende på dosrelaterade biverkningar.

Nedsatt leverfunktion

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

Byte från tablett till oral suspension och vice versa

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

Kombination med xantinoxidashämmare

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

Patienter med TPMT-brist

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

Patienter med NUDT15-variant

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

Administreringssätt

Merkaptopurinmonohydrat kan tas med mat eller på fastande mage, men patienterna bör standardisera administreringssättet. Dosen ska inte tas tillsammans med mjölk eller mejeriprodukter (se avsnitt 4.5).

Merkaptopurinmonohydrat ska tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter intag av mjölk eller mejeriprodukter.

Merkaptopurinmonohydrat visar dygnsvariation i farmakokinetik och effekt. Administrering på kvällen jämfört med på morgonen kan minska risken för återfall. Därför bör den dagliga dosen av merkaptopurinmonohydrat tas på kvällen.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Merkaptopurinmonohydrat är ett aktivt cytotoxiskt medel som ska endast användas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling med sådana medel.

Övervakning

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

Cytotoxicitet och hematologisk övervakning

Behandling med merkaptopurinmonohydrat orsakar benmargssuppression som leder till leukopeni och trombocytopeni och, mindre ofta, till anemi. Noggrann övervakning av hematologiska parametrar ska ske under behandling. Leukocyt- och trombocytantalet fortsätter att sjunka efter avslutad behandling, så vid första tecknet på en onormalt stor minskning av antalet ska behandlingen omedelbart avbrytas. Benmargssuppressionen är reversibel om behandlingen med merkaptopurinmonohydrat avbryts i tid.

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

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

Ökad hematologisk uppföljning av patienten rekommenderas vid byte mellan olika läkemedelsformer av merkaptopurinmonohydrat.

Immunsuppression

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

Patienter i remission bör under inga omständigheter behandlas med levande vacciner förrän patienten anses kunna svara på vaccinet. Tidsintervallet mellan utsättande av kemoterapi och återställande av patientens förmåga att svara på vaccinet beror på typen av läkemedel som används och som orsakar immunsuppression samt deras intensitet, bakomliggande sjukdom samt andra faktorer.

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

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

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

Hepatotoxicitet

Merkaptopurinmonohydrat är hepatotoxiskt och leverfunktionsprover bör följas upp varje vecka under behandlingen. Nivån av gammaglutamyltransferas (GT) i plasma kan vara särskilt prediktivt för utsättande på grund av hepatotoxicitet. Mer frekvent uppföljning kan vara tillrådligt hos patienter med preexisterande leversjukdom eller som behandlas med annan potentiellt hepatotoxisk behandling. Patienten bör informeras om att sätta ut 6-merkaptopurinmonohydrat omedelbart vid tecken på ikterus (se avsnitt 4.8).

Njurtoxicitet

Under remissionsinduktion, när snabb celllys pågår, ska urinsyranivåerna i blod och urin kontrolleras, eftersom hyperurikemi och/eller hyperurikosuri kan utvecklas med risk för urinsyraneuropati. Hydrering och alkalisering av urin kan minimera risken för njurkomplikationer.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

Försiktighet rekommenderas vid administrering av merkaptopurinmonohydrat till patienter med nedsatt njurfunktion och/eller nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.2 och 5.2.

Dosreducering bör övervägas hos dessa patienter och hematologisk respons bör följas upp noggrant.

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

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

Mutagenicitet och karcinogenicitet

Patienter som genomgår immunsuppressiv behandling, inräknat merkaptopurinmonohydrat, löper högre risk för att utveckla lymfoproliferativa störningar och andra maligniteter, särskilt hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och uterin livmodershalscancer *in situ*. Den högre risken verkar vara relaterad till immunsuppressionens grad och duration. Det har rapporterats att avbrott av immunsuppressionen kan ge partiell regression av den lymfoproliferativa störningen.

En behandlingskur med flera immunsuppressiva medel (inräknat tiopuriner) bör därför användas med försiktighet eftersom den kan leda till lymfoproliferativa störningar, där dödsfall i vissa fall har rapporterats. En kombination av flera och samtidigt administrerade immunsuppressiva läkemedel ökar risken för Epstein-Barr virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa störningar.

Ökningar av kromosomavvikelser har observerats i de perifera lymfocyterna hos leukemipatienter, hos en patient med njurcellscancer som fick en icke angiven dos av merkaptopurinmonohydrat och hos patienter med kronisk njursjukdom som behandlades med doser på 0,4–1,0 mg/kg/dag.

Med tanke på dess effekt på cellulär deoxiribonukleinsyra (DNA) är merkaptopurinmonohydrat potentiellt cancerframkallande och hänsyn ska tas till den teoretiska risken för cancer med denna behandling.

Två fall med utveckling av akut icke-lymfatisk leukemi har dokumenterats hos patienter som behandlats med merkaptopurinmonohydrat, i kombination med andra läkemedel, för icke neoplastiska sjukdomar. Ett enskilt fall har rapporterats där en patient behandlades med 6-merkaptopurinmonohydrat 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 merkaptopurinmonohydrat varit en bidragande orsak.

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

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

Hepatosplenärt T-cellslymfom har rapporterats hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom* som behandlats med azatioprin (prodrug till merkaptopurin) eller merkaptopurinmonohydrat, antingen med eller utan samtidig behandling med antikroppar mot TNF-alfa. Denna sällsynta typ av T-cellslymfom har ett aggressivt sjukdomsförlopp och är vanligtvis dödlig (se även avsnitt 4.8).

* inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) är inte en godkänd indikation

Makrofagaktiveringssyndrom

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

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.

Infektioner

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

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

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

Patienter med NUDT15-variant

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

Pediatrik population

Fall av symtomatisk hypoglykemi har rapporterats hos barn med ALL som har fått merkaptopurinmonohydrat (se avsnitt 4.8). De flesta av de rapporterade fallen var barn som var under sex år eller hade ett lågt Kroppsmasseindex (BMI).

Interaktioner

Xantinoxidashämmare

Patienter som behandlas med xantinoxidashämmarna allopurinol, oxipurinol eller tiopurinol och merkaptopurinmonohydrat bör endast ges 25 % av den rekommenderade dosen av merkaptopurinmonohydrat, då allopurinol minskar nedbrytningen av merkaptopurinmonohydrat (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Antikoagulantia

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

TPMT-brist

Det finns individer med en medfödd brist på enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT) som kan vara särskilt känsliga för merkaptopurinmonohydrats myelosuppressiva effekt och benägna att utveckla snabb benmärgsdepression efter insättande av behandling med merkaptopurinmonohydrat. 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 merkaptopurinmonohydrat i kombination med andra cytotoxiska medel (se avsnitt 4.8). Cirka 0,3 % (1:300) av patienterna har låg eller ingen spårbar enzymaktivitet. Cirka 10 % av patienterna har låg eller intermediär TPMT-aktivitet, och 90 % av patienterna har normal TPMT-aktivitet. Det kan även finnas en grupp på cirka 2 % med mycket hög TPMT-aktivitet. Vissa laboratorier erbjuder tester för TPMT-brist, men dessa tester har inte påvisats identifiera samtliga patienter som löper risk för svår toxicitet. Med anledning av detta är noggrann uppföljning av blodstatus fortfarande nödvändig.

Korsresistens

Korsresistens förekommer vanligtvis mellan merkaptopurinmonohydrat och 6-tioguanin.

Överkänslighet

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

Lesch-Nyhans syndrom

Begränsad evidens tyder på att varken merkaptopurinmonohydrat eller dess prodrug azatioprin är effektiva hos patienter med den sällsynta medfödda sjukdomen total hypoxantinguaninfosforibosyltransferas-brist (Lesch-Nyhans syndrom). Användning av merkaptopurinmonohydrat eller azatioprin rekommenderas inte hos dessa patienter.

UV-exponering

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

Hjälpämnen

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

Säker hantering av merkaptopurintabletter

Se avsnitt 6.6

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Merkaptopurins effekter på andra läkemedel

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

Vaccination med andra levande vacciner rekommenderas inte hos personer med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia

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

Antiepileptika

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

Andra läkemedels effekter på merkaptopurinmonohydrat

Allopurinol/oxipurinol/tiopurinol och övriga xantinoxidashämmare

Xantinoxidasaktiviteten hämmas av allopurinol, oxipurinol och tiopurinol, vilket leder till minskad omvandling av biologiskt aktiv 6-tioinosinsyra till biologiskt inaktiv 6-tiourinsyra. När allopurinol och merkaptopurinmonohydrat administreras samtidigt är det viktigt att endast en fjärdedel av den normala dosen av merkaptopurinmonohydrat ges, eftersom allopurinol minskar hastigheten för merkaptopurinmonohydrats metabolism via xantinoxidas. Även andra xantinoxidashämmare, såsom febuxostat, kan minska merkaptopurins metabolism och samtidig administrering rekommenderas inte, eftersom tillgängliga data är otillräckliga för att fastställa lämplig dosreduktion.

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 merkaptopurinmonohydrat 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 öknings 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.

Ribavirin

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

Myelosuppressiva läkemedel

Försiktighet bör iakttas vid kombination av merkaptopurinmonohydrat och andra myelosuppressiva läkemedel. Dosreducering kan bli nödvändigt baserat på hematologisk uppföljning (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

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

Graviditet

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

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

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

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

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

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

Amning

Merkaptopurinmonohydrat har identifierats i kolostrum och bröstmjolk hos kvinnor som får behandling med azatioprin och därför ska kvinnor som får merkaptopurinmonohydrat inte amma.

Fertilitet

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

Moderns exponering

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

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

Faderns exponering

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den huvudsakliga biverkningen av behandling med merkaptopurinmonohydrat är benmärgssuppression som leder till leukopeni och trombocytopeni.

Det finns inte tillräckligt med modern klinisk dokumentation gällande merkaptopurinmonohydrat, 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.

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

	Sällsynta	Orala sår, pankreatit (vid godkända indikationer)
	Mycket sällsynta	Intestinala sår
	Ingen känd frekvens	Stomatit, keilit
Lever och gallvägar	Vanliga	Gallvägsstas, hepatotoxicitet
	Mindre vanliga	Levernekros
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Alopeci
	Ingen känd frekvens	Ljusöverkänslighet, erythema nodosum
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Övergående oligospermi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Inflammation i munslemhinnan
Undersökningar och provtagningar	Ingen känd frekvens	Minskade koagulationsfaktorer

I den pediatriiska populationen

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Lever och gallvägar

Merkaptopurinmonohydrat är hepatotoxiskt hos djur och människa. Histologiska fynd hos människa har påvisat levernekros och gallvägsstas.

Incidensen av hepatotoxicitet varierar avsevärt och kan förekomma vid alla doser, men mer frekvent när den rekommenderade dosen på 2,5 mg/kg kroppsvikt per dygn eller 75 mg/m² kroppsytta per dygn överskrids.

Uppföljning med leverfunktionsprover kan möjliggöra tidig upptäckt av hepatotoxicitet. Nivån av gammaglutamyltransferas (GT) i plasma kan vara särskilt prediktivt för utsättande på grund av hepatotoxicitet. Hepatotoxicitet är vanligtvis övergående om behandlingen med merkaptopurinmonohydrat avslutas i tid, men fatala leverskador 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

www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosing

Symtom:

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

Risken för överdosing är även förhöjd vid samtidig behandling med xantinoxidashämmare och merkaptopurinmonohydrat (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 merkaptopurinmonohydrat, 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

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

Merkaptopurinmonohydrat är en inaktiv prodrug som verkar som en purinantagonist, men som kräver cellulärt upptag och intracellulär anabolism till tioguaninnukleotider för att bli cytotoxiskt. 6-merkaptopurinmetaboliterna hämmar *de novo*-syntes av purin och purinnukleotidomvandlingar. Tioguaninnukleotider inkorporeras också i nukleinsyror och detta bidrar till den aktiva substansens cytotoxiska effekter.

Korsresistens förekommer ofta mellan merkaptopurinmonohydrat och 6-tioguanin.

Farmakodynamisk effekt

Merkaptopurinmonohydrats cytotoxiska effekt kan relateras till nivån av merkaptopurinmonohydratrelaterade tioguaninnukleotider i röda blodkroppar, men inte till plasmakoncentrationen av merkaptopurin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten för oralt merkaptopurinmonohydrat visar betydande interindividuell variation som troligen är ett resultat av dess första-passagemetabolism. Vid oral 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 %.

Efter peroral administrering av merkaptopurinmonohydratdosen 75 mg/m² till 14 barn med akut lymfatisk leukemi, var genomsnittligt $C_{\max}$ 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.

Merkaptopurinmonohydrats genomsnittliga relativa biotillgänglighet var cirka 26 % lägre efter administrering tillsammans med mat och mjölk, jämfört med på fastande mage.

Merkaptopurinmonohydrat är inte stabilt i mjölk på grund av förekomsten av xantinoxidas (30 % nedbrytning inom 30 minuter) (se avsnitt 4.2).

Distribution

Koncentrationen av merkaptopurinmonohydrat 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

Merkaptopurinmonohydrat metaboliseras i stor utsträckning genom många vägar i flera steg till aktiva och inaktiva metaboliter. 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 merkaptopurinmonohydrat eller dess senare metaboliter är: det polymorfa enzymet tiopurin-S-metyltransferas (TPMT), xantinoxidas, inosin-monofosfat-dehydrogenas (IMPDH) samt hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferas (HPRT). Ytterligare enzymer som är involverade i bildningen av aktiva och inaktiva metaboliter är: guanosin-monofosfat-syntetas (GMPS, som bildar TGN) samt inosin-trifosfat-pyrofosfatas (ITPase). Det finns även flera inaktiva metaboliter som bildas via andra vägar.

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

Eliminering

I en studie på 22 vuxna patienter var merkaptopurinmonohydrats 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 merkaptopurinmonohydrats 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 prodrug till merkaptopurinmonohydrat har inte påvisat någon skillnad i merkaptopurinmonohydrats farmakokinetik hos patienter med uremi jämfört med njurtransplanterade patienter. Lite är känt om merkaptopurins aktiva metaboliter vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

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

Nedsatt leverfunktion

En studie med en prodrug till merkaptopurinmonohydrat har utförts på tre grupper av njurtransplanterade patienter: patienter utan leversjukdom, patienter med nedsatt leverfunktion (men utan cirros) och patienter med nedsatt leverfunktion och cirros. Studien påvisade att exponeringen av merkaptopurinmonohydrat 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).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gentoxicitet

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

Karcinogenicitet

Med tanke på dess genotoxiska potential är merkaptopurinmonohydrat potentiellt karcinogent.

Teratogenicitet

Merkaptopurinmonohydrat orsakar embryofetalitet och allvarliga teratogena effekter hos mus, råtta, hamster och kanin vid doser som är icke-toxiska för modern. Hos alla arter beror graden av embryotoxicitet och typen av missbildningar på dos och dräktighetsstadium vid tidpunkten för administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Stearinsyra, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, majsstärkelse och modifierad majsstärkelse.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen i ytterkartongen.

Tillslut förpackningen väl.

Ljus- och fuktkänsligt

6.5 Förpackningstyp och innehåll

25 tabletter i brun glasburk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Säker hantering

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

Alla som hanterar Puri-nethol ska tvätta händerna före och efter administrering av en dos. För att minska risken för exponering ska föräldrar och vårdgivare använda engångshandskar när de hanterar Puri-nethol.

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

Kvinnor som är gravida, planerar att bli gravida eller ammar ska inte hantera Puri-nethol (se avsnitt 4.6)

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

Destruktion

Puri-nethol är cytotoxiskt. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin24, Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5518

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 januari 1958
Datum för den senaste förnyelsen: 01 juli 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-03