

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Purimmun 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 50 mg merkaptopurinmonohydrat.

Hjälpämne med känd effekt

Laktos: 59 mg per tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Rund, gulaktig tablett, 6 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Purimmun är avsett för behandling av akut promyelocytisk leukemi (APL) / akut myeloisk leukemi M3 (AML M3) hos vuxna, ungdomar och barn.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Purimmun ska ske under överinseende av läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av patienter med 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).

Populationer

Vuxna och barn

Den vanliga dosen 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.

Merkaptopurin har använts vid kombinationsbehandling för akut leukemi med varierande scheman.

Litteratur 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 merkaptopurindosen.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken för merkaptopurin inte formellt har studerats vid nedsatt njurfunktion kan inga specifika dosrekommendationer ges. Eftersom nedsatt njurfunktion kan leda till långsammare eliminering av merkaptopurin 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 merkaptopurin inte formellt har studerats vid nedsatt leverfunktion kan inga specifika dosrekommendationer ges. Eftersom det finns risk för reducerad eliminering av merkaptopurin, 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

Merkaptopurin finns även i form av oral suspension. Merkaptopurin 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 merkaptopurin, är det viktigt att endast ge 25 % av den rekommenderade dosen av merkaptopurin, 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

Merkaptopurin 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 merkaptopurin och kräver i allmänhet kraftig dosreducering. 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 merkaptopurin (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 merkaptopurin inleds. I samtliga fall är noggrann övervakning av blodstatus nödvändig.

Administreringssätt

Merkaptopurin kan tas tillsammans med mat eller på fastande mage, men patienten bör hålla sig till ett administreringssätt. Merkaptopurin bör inte tas tillsammans med mjölk eller mjölkprodukter (se avsnitt 4.5). Merkaptopurin bör tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter intag av mjölk eller mjölkprodukter.

Merkaptopurin uppvisar dygnsvariation i farmakokinetik och effekt. Administrering på kvällen kan minska risken för återfall jämfört med administrering på morgonen. Därför ska den dagliga dosen av merkaptopurin tas på kvällen.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Övervakning

Då merkaptopurin är kraftigt myelosuppressivt måste fullständigt blodstatus tas dagligen under remissionsinduktion. Patienten måste övervakas noggrant under behandlingen.

Cytotoxicitet och hematologisk övervakning

Behandling med merkaptopurin 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 merkaptopurin avbryts i tid.

Det finns individer med medfödd brist på TPMT-enzymaktivitet som är mycket känsliga för den myelosuppressiva effekten av merkaptopurin och snabbt kan utveckla benmärgsdepression när behandling med merkaptopurin 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 benmargssuppression.

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

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

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 ska aldrig ges 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 intensiteten och typen av den immunsuppressiva behandlingen som används, den underliggande sjukdomen och andra faktorer.

Samtidig administrering av ribavirin och merkaptopurin rekommenderas inte. Ribavirin kan ge minskad effekt och ökad toxicitet av merkaptopurin (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.

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

Hepatotoxicitet

Merkaptopurin 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 ett annat potentiellt hepatotoxiskt läkemedel. Patienten bör informeras om att sätta ut merkaptopurin omedelbart vid tecken på ikterus (se avsnitt 4.8).

Njurtoxicitet

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. Hydrering och alkalisering av urin kan minimera risken för njurkomplikationer.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

Försiktighet rekommenderas vid administrering av 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).

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 merkaptopurin, löper högre risk för att utveckla lymfoproliferativa störningar och andra maligniteter, särskilt hudcancer (melanom och icke melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och uterin livmoderhalscancer *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 hypernefrom som behandlades med en icke angiven dos av merkaptopurin samt hos patienter med kronisk njursjukdom som behandlades med doser på 0,4 till 1,0 mg/kg/dygn.

Med tanke på dess effekt på cellulär deoxiribonukleinsyra (DNA) är merkaptopurin 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 merkaptopurin, i kombination med andra läkemedel, för icke neoplastiska sjukdomar. Ett enskilt fall har rapporterats där en patient behandlades med 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 merkaptopurin varit en bidragande orsak.

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

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

Rapporter om hepatosplenärt T-cellslymfom har förekommit bland patientpopulationen med inflammatorisk tarmsjukdom * som behandlats med azatioprin (prodrug till merkaptopurin) eller merkaptopurin, 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 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 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.

Metabolism och nutrition

Administrering av purinanaloger, azatioprin och merkaptopurin, kan störa niacinvägen, vilket potentiellt kan leda till niacinbrist (pellagra). Få fall har rapporterats vid användning av azatioprin och merkaptopurin, särskilt hos patienter med IBD (Crohns sjukdom, ulcerös kolit). Diagnos av pellagra bör övervägas hos en patient som uppvisar lokaliserade pigmenterade utslag (dermatit), gastroenterit (diarré) eller neurologisk nedsättning, inklusive kognitiv försämring (demens). Lämplig medicinsk vård med niacin-/nikotinamidtillskott måste påbörjas och dosreduktion eller utsättning av azatioprin måste övervägas.

Infektioner

Patienter som behandlas med merkaptopurin 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 infektioner i samband med neutropeni har rapporterats bland patienter som fått merkaptopurin. Om patienten får en infektion under behandlingen ska nödvändiga åtgärder vidtas. Dessa kan innefatta antiviral 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 merkaptopurin (se avsnitt 4.8). De flesta av de rapporterade fallen var barn som var under sex år eller hade ett lågt kroppsmasseindex (BMI).

Interaktioner

Xantinoxidasehämmare

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

Antikoagulantia

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

TPMT-brist

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

Överkänslighet

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

Lesch-Nyhans syndrom

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

UV-exponering

Patienter som behandlas med Purimmun 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.

Laktos

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

Säker hantering av Purimmun

Se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Intag av merkaptopurin tillsammans med mat kan minska den systemiska exponeringen något. Merkaptopurin 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 merkaptopurin och som därför kan leda till minskade plasmakoncentrationer av merkaptopurin.

Effekten på merkaptopurin av samtidig behandling med 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 immunsupprimerade patienter (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia

Hämning av warfarins antikoagulationseffekt när det ges tillsammans med merkaptopurin 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 merkaptopurin och dosjusteringar bör göras vid behov.

Andra läkemedels effekter på merkaptopurin

Allopurinol/oxipurinol/tiopurinol och övriga xantinoxidashämmare

Xantinoxidas-aktiviteten hämmas av allopurinol, oxipurinol och tiopurinol, vilket leder till minskad omvandling av biologiskt aktiv 6-tiinosinsyra till biologiskt inaktiv 6-tiourinsyra. När allopurinol och merkaptopurin administreras samtidigt är det viktigt att endast en fjärdedel av den normala dosen av merkaptopurin ges, eftersom allopurinol minskar hastigheten för merkaptopurins metabolism via xantinoxidas (se avsnitt 4.2). Även övriga xantinoxidashämmare, till exempel febuxostat, kan minska metabolismen av 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 merkaptopurin vid samtidig administrering av aminosalicylatderivat (se avsnitt 4.4).

Metotrexat

Metotrexat (20 mg/m² peroralt) ökade AUC för merkaptopurin med cirka 31 % och metotrexat (2 eller 5 g/m² intravenöst) ökade AUC för merkaptopurin med 69 respektive 93 %. Då merkaptopurin administreras i kombination med metotrexat i hög dos, bör dosen justeras och antalet vita blodkroppar bör övervakas noggrant.

Infliximab

Interaktioner har observerats mellan azatioprin och infliximab. Patienter som behandlades med azatioprin drabbades av övergående ökningar i nivåerna av 6-TGN (6-tioguaninnukleotid, en aktiv metabolit av azatioprin) och minskningar i det genomsnittliga antalet leukocyter under de första veckorna efter infusion av infliximab, vilka återgick till tidigare nivåer efter 3 månader. Därför är noggrann övervakning av hematologiska parametrar nödvändig om merkaptopurin administreras samtidigt med infliximab-behandling.

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 merkaptopurin och ribavirin, och därför rekommenderas inte samtidig administrering av ribavirin och merkaptopurin (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Myelosuppressiva läkemedel

Försiktighet bör iakttas vid kombination av merkaptopurin 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 merkaptopurins 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

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

Omfattande överföring av merkaptopurin 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 merkaptopurin 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 merkaptopurin under graviditeten.

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

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

Amning

Merkaptopurin har identifierats i kolostrum och bröstmjölk hos kvinnor som får behandling med azatioprin och därför ska kvinnor som får merkaptopurin inte amma.

Fertilitet

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

Moderns exponering

Friska barn har fötts efter behandling med 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. Flertalet kongenitala missbildningar har rapporterats efter att modern behandlats med merkaptopurin 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 merkaptopurins 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

Det finns inte tillräckligt med modern klinisk dokumentation gällande 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 merkaptopurin är benmärgssuppression som leder till leukopeni och trombocytopeni.

Följande definitioner av frekvenser används:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Mycket sällsynta	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Bakterie- och virusinfektioner, infektioner associerade med neutropeni.
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)	Sällsynta	Neoplasier inräknat lymfoproliferativa störningar, hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och uterin livmoderhalscancer <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	Benmärghssuppression, 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, cheilit
Lever och gallvägar	Vanliga	Gallvägsstas, hepatotoxicitet
	Mindre vanliga	Levernekros
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Alopeci
	Ingen känd frekvens	Ljuskänslighet, 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	Koagulationsfaktorerna minskade

*I den pediatrika populationen

Den mest frekventa biverkningen av merkaptopurin är dosberoende myelosuppression som leder till leukopeni och trombocytopeni.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lever och gallvägar

Merkaptopurin är hepatotoxiskt hos djur och människa. De histologiska fynden hos människa har visat levernekros och gallvägsstas.

Förekomsten av hepatotoxicitet varierar avsevärt och kan förekomma med vilken dos som helst, men oftare när den rekommenderade dosen på 2,5 mg/kg kroppsvikt dagligen eller 75 mg/m² kroppsytan per dygn överskrids.

Övervakning av leverfunktionstester kan möjliggöra tidig upptäckt av hepatotoxicitet. Nivåerna för gammaglutamyltransferas (GGT) i plasma kan vara särskilt prediktivt för utsättande på grund av hepatotoxicitet. Hepatotoxicitet är vanligtvis reversibel om behandlingen med merkaptopurin avbryts i tid fast dödlig leverskada har inträffat.

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 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 merkaptopurin. Även nedsatt leverfunktion och gastroenterit kan förekomma.

Risken för överdosering är även förhöjd vid samtidig behandling med xantinoxidashämmare och 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 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

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

Merkaptopurin är en inaktiv prodrug som verkar som en purinantagonist, men som kräver cellulärt upptag och intracellulär anabolism till tioguaninnukleotider (TGN) för att bli cytotoxisk.

Merkaptopurins metaboliter hämmar *de novo*-purinsyntes och omvandling av purinnukleotider. TGN finns även i nukleinsyror och detta bidrar till den aktiva substansens cytotoxiska effekter.

Korsresistens förekommer ofta mellan merkaptopurin och 6-tioguanin.

Farmakodynamisk effekt

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Merkaptopurins genomsnittliga relativa biotillgänglighet var cirka 26 % lägre efter administrering tillsammans med mat och mjölk, jämfört med på fastande mage. Merkaptopurin är inte stabilt i mjölk på grund av förekomsten av xantinoxidas (30 % nedbrytning inom 30 minuter) (se avsnitt 4.2).

Distribution

Koncentrationen av 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

Merkaptopurin metaboliseras i stor utsträckning genom många vägar i flera steg till aktiva och inaktiva metaboliter utan något dominerande enzym. På grund av den komplexa metabolismen ger hämmningen av ett enzym ingen förklaring till alla fall av bristande effekt och/eller uttalad myelosuppression. De dominerande enzymer som ansvarar för metabolismen av 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-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 enzysystem som är involverade i metabolismen av merkaptopurin, kan vara prediktiva för läkemedelsbiverkningar vid behandling med merkaptopurin. 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 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 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 prodrug till merkaptopurin har inte påvisat någon skillnad i merkaptopurins farmakokinetik hos patienter med uremi jämfört med njurtransplanterade patienter. Lite är känt om merkaptopurins aktiva metaboliter vid nedsatt njurfunktion, för patienter med nedsatt njurfunktion bör man överväga reducering av dosen (se avsnitt 4.2).

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 prodrug till 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 exponeringen av 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).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gentoxicitet

Merkaptopurin 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 merkaptopurin potentiellt karcinogent.

Teratogenicitet

Merkaptopurin orsakar embryodödighet 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. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos
Majsstärkelse
Maltodextrin
Stearinsyra
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i original glasburk. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Purimmun 50 mg tabletter är förpackade i brun glasburk med barnskyddande propylenförslutning och kiselgel.

25 tabletter i brun glasburk.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Säker hantering

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

Alla som hanterar Purimmun 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 Purimmun.

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

Kvinnor som är gravida, planerar graviditet eller ammar ska inte hantera Purimmun (se avsnitt 4.6).

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

Destruktion

Purimmun är cytotoxiskt. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för hantering och destruktion av cytotoxiska medel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
DK-6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

55791

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-05-18
Datum för förnyat godkännande: 2023-03-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-09