

15. august 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Mercaptopurin ”Orifarm”, tabletter (Orifarm)**

**0. D.SP.NR.**

32308

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mercaptopurin ”Orifarm”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 50 mg af det aktive stof mercaptopurin.(som monohydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 46,13 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter (Orifarm)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Mercaptopurin er indiceret til behandling af akut leukæmi hos voksne, unge og børn. Det kan anvendes til:

- akut promyelocytisk leukæmi (APL) / akut myeloid leukæmi M3 (AML M3)

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med 6-mercaptopurin skal overvåges af en læge eller andet sundhedspersonale med erfaring i behandling af patienter med APL (AML M3).

Dosering

*Voksne og børn*

Den sædvanlige dosis til voksne og børn er 2,5 mg/kg legemsvægt pr. dag eller 50 til 75 mg/m2 legemsoverfladeareal pr. dag, men dosen og behandlingsvarigheden afhænger af arten og doseringen af andre cytotoksiske midler, der gives sammen med mercaptopurin. Det anbefales at tage den daglige dosis om aftenen (se Indgivelsesmåde under dette punkt).

Doseringen bør justeres nøje, så den passer til den enkelte patient.

Hos overvægtige børn kan dosis være tæt på den maksimale daglige dosis. Derfor anbefales det at monitorere respons på behandlingen nøje (se pkt. 5.2).

6-mercaptopurin er blevet anvendt i diverse kombinationsbehandlingsregimer for akut leukæmi, og litteraturen og de gældende retningslinjer for behandlingen bør konsulteres for yderligere oplysninger.

*Ældre*

Det anbefales at overvåge nyre- og leverfunktionen hos ældre patienter, og i tilfælde af funktionsnedsættelse bør det overvejes at reducere dosen af 6-mercaptopurin.

*Nedsat nyrefunktion*

Det bør overvejes at reducere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Leverfunktion*

Det bør overvejes at reducere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Interaktion med andre lægemidler*

Ved samtidig administration af xanthinoxidasehæmmere, såsom allopurinol, og 6-mercaptopurin er det meget vigtigt, at der kun bliver givet 25 % af den sædvanlige dosis af 6-mercaptopurin, idet allopurinol reducerer kataboliseringshastigheden af 6-mercaptopurin (se pkt. 4.5).

*Patienter med TPMT-mangel*

Patienter med nedarvet lav eller manglende thiopurin S-methyltransferase (TPMT)-aktivitet har øget risiko for svær 6-mercaptopurintoksicitet ved konventionelle doser af 6-mercaptopurin og kræver generelt betydelig dosisreduktion. Den optimale startdosis til patienter med homozygot mangel er ikke blevet fastlagt. De fleste patienter med heterozygot TPMT-mangel kan tolerere de anbefalede 6-mercaptopurindoser, men dosisreduktion kan være påkrævet hos nogle patienter. (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen: Monitorering og pkt. 5.2 Farmakokinetiske egenskaber).

*Patientermed NUDT15-variant*

Patienter med nedarvet muteret NUDT15-gen har øget risiko for svær 6-mercaptopurintoksicitet (se pkt. 4.4). Dosisreduktion er generelt påkrævet hos sådanne patienter, især hos patienter, der er homozygote for NUDT15-varianten (se pkt. 4.4). Det kan overvejes at gennemføre genotypetest af NUDT15-varianter inden opstart af behandling med 6-mercaptopurin. I alle tilfælde skal blodtallene monitoreres nøje.

Administration

Oral administration.

6-mercaptopurin kan tages sammen med mad eller på tom mave, men patienterne bør standardisere administrationsmetoden. 6-mercaptopurin tabletter bør ikke tages sammen med mælk eller mejeriprodukter (se pkt. 4.5). 6-mercaptopurin bør tages mindst 1 time før eller 2 timer efter indtagelse af mælk eller mejeriprodukter.

Studier med 6-mercaptopurin viser diurnal variation i farmakokinetikken og effektivitet. Studier i børn med akut lymfoblastisk leukæmi har vist, at administration af 6-mercaptopurin om aftenen kan reducere risikoen for tilbagefald sammenholdt med administration om morgenen. Derfor anbefales det at tage den daglige dosis om aftenen.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig brug af gul feber-vaccine (se pkt. 4.5)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*6-mercaptopurin er et aktivt cytotoksisk stof, der kun må anvendes under ledelse af en læge med erfaring i administration af sådanne stoffer.*

Sikker håndtering af 6-mercaptopurin-tabletter

Se pkt. 6.6 om sikker håndtering af tabletterne.

Cytotoksisk og hæmatologisk monitorering

Eftersom 6-mercaptopurin er stærkt myelosupprimerende, skal der gennemføres komplette blodtællinger hver dag under remissionsinduktion. Patienterne skal monitoreres nøje under behandlingen.

Behandling med 6-mercaptopurin forårsager knoglemarvsdepression, der medfører leukopeni og trombocytopeni, og i sjældnere tilfælde anæmi. Der skal gennemføres komplette blodtællinger regelmæssigt under remissionsinduktion. Under vedligeholdelsesbehandling bør blodtal inklusive blodplader monitoreres regelmæssigt og oftere, hvis der benyttes høje doser eller i tilfælde af alvorlig nyre- og/eller leversygdom.

6-mercaptopurin fås også som oral opløsning. Tablet og oral opløsningsform af 6-mercaptopurin er ikke bioækvivalent i forhold til maksimal plasmakoncentration. Det anbefales derfor at identificere den hæmatologiske monitorering af patienten i forbindelse med en formulations ændring.

Leukocyt- og trombocyttallene fortsætter med at falde efter ophør af behandlingen. Derfor bør behandlingen omgående afbrydes ved det første tegn på et abnormt stort fald i tallene.

Knoglemarvsdepression er reversibel, hvis 6- mercaptopurin seponeres i tide.

Under remissionsinduktion ved akut myeloid leukæmi vil patienten ofte skulle overleve en periode med relativ knoglemarvsaplasi, og det er vigtigt, at der er adgang til relevante understøttende faciliteter.

Det kan være nødvendigt at reducere dosis af 6-mercaptopurin, når stoffet kombineres med andre lægemidler, hvis primære eller sekundære toksicitet er myelosuppression (se pkt. 4.5).

TPMT-mangel

Der findes personer med nedarvet mangel på enzymet thiopurinmethyltransferase (TPMT), som kan være usædvanligt følsomme over den myelosuppressive virkning af 6-mercaptopurin og have tendens til at udvikle hurtig knoglemarvsdepression efter opstart af behandling med 6-mercaptopurin. Dette problem kan forværres ved samtidig administration af lægemidler, der hæmmer TPMT, såsom olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin. Der er også rapporteret om en mulig forbindelse mellem nedsat TPMT-aktivitet og sekundære leukæmier og myelodysplasi hos personer, der fik 6-mercaptopurin i kombination med andre cytotoksika (se pkt. 4.8 Bivirkninger).

Cirka 0,3 % (1:300) af patienterne har lav eller ikke sporbar enzymaktivitet. Cirka 10 % af patienterne har lav eller intermediær TPMT-aktivitet, og 90 % af patienterne har normal TPMT-aktivitet. Der kan også være en gruppe på cirka 2 % med meget høj TPMT-aktivitet. Nogle laboratorier tilbyder test for TPMT-mangel, selvom det ikke er dokumenteret, at disse test identificerer alle patienter med risiko for svær toksicitet. Derfor er tæt monitorering af blodtallene stadig nødvendig.

Patienter med NUDT15-variant

Patienter med nedarvet muteret NUDT15-gen har en øget risiko for svær 6-mercapto­purintoksicitet, såsom tidlig leukopeni og alopeci, med konventionelle doser af thiopurin. Dosisreduktion er generelt påkrævet hos sådanne patienter, især hos patienter, der er homozygote for NUDT15-varianten (se pkt. 4.2). Hyppigheden af NUDT15 c.415C>T afhænger af etnicitet og er cirka 10 % hos østasiatere, 4 % hos latinamerikanere, 0,2 % hos europæere og 0 % hos afrikanere. I alle tilfælde skal blodtallene monitoreres nøje.

Immunisering

Immunisering med levende vacciner kan potentielt forårsage infektion hos immunsupprimerede værter. Derfor er immunisering med levende vacciner frarådet i patienter med ALL eller AML. Under alle omstændigheder skal patienter i remission ikke gives levende vacciner, før patientrespons til vaccinen kan forventes. Intervallet mellem afbrydelse af kemoterapi og genetablering af patientens responsevne i forhold til vaccinen afhænger af styrke og type af den anvendte immuniseringsudløsende medicin, den underliggende sygdom og øvrige faktorer.

Samtidig administration af ribavirin og 6-mercaptopurin anbefales ikke. Ribavirin kan reducere effekten og øge toksiteten af 6-mercaptopurin (se pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

Hepatotoksitcitet

6-mercaptopurin er hepatotoksisk, og leverfunktionen bør kontrolleres ugentligt under behandlingen. Niveauet af gammaglutamyltransferase (GT) i plasma kan være særligt prædiktivt for seponering på grund af hepatotoksicitet. Hyppigere kontrol kan være tilrådelig hos patienter, der allerede har leversygdom, eller som får anden potentielt hepatotoksisk behandling. Patienten bør instrueres i omgående at seponere 6- mercaptopurini tilfælde af gulsot.

Nefrotoksicitet

Ved indtræden af hurtig cellelyse under remissionsinduktion bør niveauet af urinsyre i blod og urin monitoreres, da patienten kan udvikle hyperurikæmi og/eller hyperurikosuri med risiko for urinsyrenefropati.

Krydsresistens

Der er som regel krydsresistens mellem 6-mercaptopurin og 6-tioguanin.

Overfølsomhed

Hos patienter, som formodes at have haft en overfølsomhedsreaktion over for 6-mercaptopurin, frarådes det at anvende dets prodrug azathioprin, medmindre patienten er blevet testet positiv for overfølsomhed over for 6-mercaptopurin ved allergologiske test og testet negativ for azathioprin. Idet azathioprin er et prodrugaf 6-mercaptopurin, skal patienter med tidligere overfølsomhedsreaktion over for azathioprin testes positiv for overfølsomhed for 6-mercaptopurin før behandling indledes.

Pancreatitis i off-label-behandling af patienter med inflammatorisktarmsygdom

Der er rapporteret pancreatitis med en hyppighed på mellem ≥ 1/100 og < 1/10 (“almindelig”) i patienter, der behandles for off-label indikation af inflammatorisk tarmsygdom.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

Der bør udvises forsigtighed ved administration af 6-mercaptopurin hos patienter med nedsat nyrefunktion og/eller nedsat leverfunktion. Det bør overvejes at reducere dosis hos sådanne patienter, og det hæmatologiske respons bør monitoreres nøje (se pkt. 4.2 og 5.2).

Mutagenicitet og karcinogenicitet

Der blev set stigninger i kromosomafvigelser i de perifere lymfocytter hos leukæmi­patienter, hos én patient med hypernefrom, der fik en ikke angivet dosis af 6-mercaptopurin, og hos patienter med kronisk nyresygdom behandlet med doser på 0,4 til 1,0 mg/kg/dag.

Der er dokumenteret to tilfælde af fremkomst af akut non-lymfatisk leukæmi hos patienter, der fik 6-mercaptopurin i kombination med andre lægemidler for non-neoplastiske sygdomme. Der er rapporteret om et enkelt tilfælde, hvor en patient blev behandlet for pyodermagangrenosum med 6-mercaptopurin og senere udviklede akut non-lymfatisk leukæmi, men det er uklart, om dette var en del af det naturlige sygdomsforløb, eller om 6-mercaptopurin spillede en medvirkende rolle.

En patient med Hodgkins sygdom, der blev behandlet med 6-mercaptopurin og flere andre cytotoksiske midler, udviklede akut myeloid leukæmi.

Tolv og et halvt år efter behandling med 6-mercaptopurin for myastheniagravis udviklede en kvindelig patient kronisk myeloid leukæmi.

Der er rapporteret om hepatosplenisk T-cellelymfomi populationen med inflammatorisk tarmsygdom ved brug af 6-mercaptopurin i kombination med TNF-hæmmere (se pkt. 4.8).

Patienter, der får immunundertrykkende behandling, herunder mercaptopurin, har en øget risiko for at udvikle lymfoproliferative sygdomme og andre maligniteter, især hudcancer (melanom og non-melanom), sarkomer (Kaposis og non-Kaposis) og cervixcancer in situ.

Denne forøgede risiko synes at være relateret til graden og varigheden af immunundertrykkelse. Det er blevet rapporteret, at seponering af immunundertrykkende behandling kan give delvis regression af den lymfoproliferative sygdom.

Et behandlingsregime, der indeholder flere immunundertrykkende midler (inklusive thiopuriner), bør derfor anvendes med forsigtighed, da det kan føre til lymfoproliferative sygdomme, som i nogle tilfælde er rapporteret at være fatale. En kombination af flere immunundertrykkende midler, der gives samtidigt, øger risikoen for Epstein-Barr-virus (EBV)-associerede lymfoproliferative sygdomme.

Makrofag-aktiveringssyndrom

Makrofag-aktiveringssyndrom (MAS) er en kendt, livstruende tilstand, der kan udvikles hos patienter med autoimmune sygdomme, især inflammatorisk tarmsygdom (ikke-godkendt indikation), og der kan potentielt være en øget tendens til udvikling af tilstanden ved brug af mercaptopurin. I tilfælde af indtræden af eller mistanke om MAS bør der iværksættes evaluering og behandling så hurtigt som muligt, og behandlingen med mercaptopurin bør seponeres. Læger bør være opmærksomme på symptomer på infektion, såsom EBV og cytomegalovirus (CMV), da disse kan udløse MAS.

Infektioner

Patienter, der får 6-mercaptopurin som monoterapi eller i kombination med andre immunundertrykkende lægemidler, herunder kortikosteroider, har vist sig at være mere modtagelige over for virus-, svampe- og bakterieinfektioner, herunder svære eller atypiske infektioner og reaktivering af virus. Infektionssygdomme og komplikationer kan være mere alvorlige hos disse patienter end hos patienter, der ikke er i behandling.

Tidligere eksponering for eller infektion med varicellazoster bør tages i betragtning inden opstart af behandling. Lokale retningslinjer kan tages i betragtning, herunder profylaktisk behandling om nødvendigt. Inden opstart af behandlingen bør det overvejes at gennemføre serologiske tests for hepatitis B. Lokale retningslinjer kan tages i betragtning, herunder profylaktisk behandling i tilfælde, hvor serologiske tests gav positiv bekræftelse. Der er rapporteret om tilfælde af infektioner forbundet med neutropeni hos patienter, der fik 6-mercaptopurin (ALL).

Hvis patienten får infektion under behandlingen, skal der tages passende forholdsregler, som kan omfatte antiviral og understøttende behandling.

Lesch-Nyhans syndrom

Der er begrænset evidens, der tyder på, at hverken 6-mercaptopurin eller dets prodrug azathioprin er effektivt hos patienter med den sjældne arvelige sygdom total hypoxanthinmangel (Lesch-Nyhans syndrom). Det frarådes at bruge 6-mercaptopurin eller azathioprin hos sådanne patienter.

UV-eksponering

Patienter i behandling med 6-mercaptopurin er mere følsomme over for sollys. Patienter bør begrænse eksponeringen for sollys og UV-lys og rådes til at bære beskyttende beklædning og anvende solcreme med høj beskyttelsesfaktor.

Xanthinoxidasehæmmere

Ved samtidig administration af xanthinoxidasehæmmere, såsom allopurinol, oxipurinol eller thiopurinol, og 6-mercaptopurin er det meget vigtigt, at der kun bliver givet 25 % af den sædvanlige dosis af 6-mercaptopurin, idet allopurinol reducerer kataboliserings­hastigheden af 6-mercaptopurin (se pkt. 4.2 Dosering og indgivelsesmåde og pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

Antikoagulantia

Der er rapporteret om hæmning af den antikoagulerende virkning af warfarin og acenocoumarol ved samtidig administration af 6-mercaptopurin; derfor kan der være brug for højere doser af antikoagulantikummet (se pkt. 4.5).

Pædiatrisk population

Der er rapporteret symptomatisk hypoglykæmi hos børn med ALL behandlet med 6-mercaptopurin (se pkt. 4.8). De fleste tilfælde er rapporteret hos børn under seks år eller med lavt BMI-tal.

Hjælpestoffer

Lægemidlet indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Vaccination med levende vacciner frarådes hos patienter med nedsat immunrespons (se pkt. 4.4).

Indtagelse af 6-mercaptopurin sammen med mad kan reducere den systemiske eksponering en smule. 6-mercaptopurin kan tages ammen med mad eller på tom mave, men patienterne bør holde sig til en administrationsrutine for at undgå store variationer i eksponeringen. Dosen må ikke tages sammen med mælk eller mejeriprodukter, da de indeholder xanthinoxidase, som er et enzym, der metaboliserer 6-mercaptopurin og derfor kan føre til reducerede plasmakoncentrationer af mercaptopurin.

Samtidige lægemidlers indvirkning på 6-mercaptopurin

Ribavirin

Ribavirin hæmmer enzymet inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH), hvilket fører til lavere produktion af de aktive 6-thioguaninnukleotider. Der er rapporteret om svær myelosuppression efter samtidig administration af et prodrug af 6-mercaptopurin og ribavirin; samtidig administration af ribavirin og 6-mercaptopurin er derfor frarådet (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen og pkt. 5.2).

Myelosuppressive midler

Der bør udvises forsigtighed, når 6-mercaptopurin kombineres med andre myelosuppressive midler; dosisreduktioner kan være nødvendige på baggrund af hæmatologisk monitorering (se pkt. 4.4).

Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol og andre xanthinoxidase hæmmere

Allopurinol, oxipurinol og thiopurinol hæmmer xanthinoxidaseaktiviteten, hvilket resulterer i reduceret omdannelse af biologisk aktiv 6-thioinosinsyre til biologisk inaktiv 6-thioruinsyre. Hvis allopurinol, oxipurinol og/eller thiopurinol og 6-mercaptopurin administreres samtidig, er det meget vigtigt, at der kun gives 25 % af den sædvanlige dosis af 6-mercaptopurin (se pkt. 4.2).

Andre xanthinoxidasehæmmere, såsom febuxostat, reducerer metabolismen af 6-mercaptopurin. Samtidig administration frarådes, da der er utilstrækkelige data til at fastlægge en hensigtsmæssig dosisreduktion.

Aminosalicylater

Der er in vitro- og in vivo-evidens for, at aminosalicylatderivater (f.eks. olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin) hæmmer TPMT-enzymet. Det kan derfor være nødvendigt at overveje lavere doser af 6-mercaptopurin ved samtidig administration af aminosalicylat­derivater (se pkt. 4.4).

Methotrexat

Methotrexat (20 mg/m2 oralt) øgede AUC af 6-mercaptopurin med cirka 31%, og methotrexat (2 eller 5 g/m2 intravenøst) øgede AUC af 6-mercaptopurin med henholdsvis 69 og 93%. Når 6-mercaptopurin administreres sammen med høje doser af methotrexat, bør dosen derfor justeres for at opretholde et passende leukocyttal.

Infliximab

Der er set interaktioner mellem azathioprin og infliximab. Patienter, der blev behandlet med azathioprin, blev ramt af forbigående stigninger i niveauerne af 6-TGN (6-thioguaninnukleotid, en aktiv metabolit af azathioprin) og fald i det gennemsnitlige leukocyttal i de første uger efter indgivelse af infliximab. Niveauerne vendte tilbage til de tidligere niveauer efter 3 måneder.

6-mercaptopurins indvirkning på andre lægemidler

*Anticoagulantia*

Der er rapporteret om hæmning af den antikoagulerende virkning af warfarin og acenocoumarol ved samtidig administration af 6-mercaptopurin; derfor kan der være brug for højere doser af antikoagulantikummet. Det anbefales at monitorere koagulationstest nøje ved samtidig administration af antikoagulantia og 6-mercaptopurin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Mænds og kvinders svangerskabsforebyggende forholdsregler

Som det er tilfældet ved al cytotoksisk kemoterapi, skal det tilrådes at tage passende svangerskabsforebyggende forholdsregler, hvis kvinden eller manden i et forhold får 6-mercaptopurin-tabletter. Seksuelt aktive mænd og kvinder skal tage passende svangerskabsforebyggende forholdsregler og i mindst tre måneder efter at have taget den sidste dosis.

Forsøg har påvist reproduktionstoksicitet af 6-mercaptopurin hos dyr (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er stort set ukendt.

Graviditet

Der er påvist betydelig transplacental og transamniotisk overførsel af 6-mercaptopurin og dets metabolitter fra moderen til fosteret.

Brug af 6-mercaptopurin bør om muligt undgås under graviditeten, især i det første trimester. Den potentielle risiko for fostret skal afvejes mod den forventede fordel for moderen i hvert enkelt tilfælde.

Amning

Der er fundet 6-mercaptopurin i modermælken hos nyretransplanterede patienter, der fik immunundertrykkende behandling med et pro-drug af 6-mercaptopurin. Det anbefales, at 6-mercaptopurin ikke bruges i forbindelse med amning.

Fertilitet

Indvirkningen af mercaptopurin behandling på fertiliteten hos mennesker er ukendt, men der er rapporter om mænd og kvinder, der har fået børn, efter behandling i barndommen eller ungdommen.

Der er rapporteret om forbigående oligospermi efter eksponering for 6-mercaptopurin.

Maternel eksponering

Der er født normale børn efter administration af 6-mercaptopurin som enkeltstof-kemoterapi under human graviditet, især ved administration inden undfangelsen eller efter første trimester.

Der er rapporteret om aborter og præmaturitet efter maternel eksponering. Der er rapporteret om adskillige medfødte misdannelser efter maternel behandling med 6-mercaptopurin i kombination med andre kemoterapeutika.

Paternel eksponering

Der er rapporteret om medfødte misdannelser og spontane aborter efter paternel eksponering for 6-mercaptopurin.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ingen data om 6-mercaptopurins virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, men under hensyntagen til de farmakologiske egenskaber forventes lægemidlet tabletter ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj.

**4.8 Bivirkninger**

Sikkerhedsprofil

Der mangler nyere klinisk dokumentation for 6-mercaptopurin, der kan danne grundlag for præcis bestemmelse af hyppigheden af bivirkninger. Hyppighederne af nedenstående bivirkninger er estimater: Der mangler velegnede data til beregning af hyppigheden af de fleste reaktioner. Hyppigheden af bivirkninger kan variere afhængigt af den indgivne dosis og ved samtidig administration af andre lægemidler.

Den vigtigste bivirkning ved behandling med 6-mercaptopurin er knoglemarvsdepression, der fører til leukopeni og trombocytopeni.

Tabuleret liste over bivirkninger

Der anvendes følgende hyppighedsklassificering:

Meget almindelig (≥ 1/10)*;* Almindelig ≥ 1/100 og < 1/10; Ikke almindelig ≥ 1/1.000 og < 1/100; Sjælden ≥ 1/10.000 og < 1/1000; Meget sjælden < 1/10.000 og ikke kendt

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | |
| Ikke almindelig | Bakterie- og virusinfektioner, infektioner forbundet med neutropeni. |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper** | |
| Meget sjælden | Sekundær leukæmi og myelodysplasi (se pkt. 4.4) . |
| Sjælden | Neoplasmer herunder lymfoproliferative sygdomme, hudcancer (melanomer og non-melanomer), sarkomer (Kaposis og non-Kaposis) og cervixcancer in situ (se pkt. 4.4). |
| Ikke kendt | Hepatosplenisk T-cellelymfom hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom (en ikke-godkendt indikation) ved brug i kombination med TNF-hæmmere (se pkt. 4.4). |
| **Blod og lymfesystem** | |
| Meget almindelig | Knoglemarvsdepression, leukopeni og trombocytopeni. |
| Almindelig | Anæmi. |
| **Immunsystemet** | |
| Sjælden | Overfølsomhedsreaktioner med følgende manifestationer er indberettet: artralgi, hududslæt, lægemiddelinduceret feber. |
| Meget sjælden | Overfølsomhedsreaktioner med følgende manifestationer er indberettet: ansigtsødem. |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Ikke almindelig | Anoreksi. |
| Ikke kendt | Hypoglykæmi (hos børn). |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Almindelig | Kvalme, opkastning, pancreatitis i populationen med inflammatorisk tarmsygdom (en ikke-godkendt indikation). |
| Sjælden | Mundsår, pancreatitis (ved de godkendte indikationer). |
| Meget sjælden | Intestinalulceration. |
| **Lever og galdeveje** | |
| Almindelig | Galdestase, hepatotoksicitet. |
| Sjælden | Levernekrose. |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Sjælden | Alopeci. |
| Ikke kendt | Fotosensitivitet. |
| **Det reproduktive system og mammae** | |
| Meget sjælden | Midlertidig oligospermi. |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Hepatobiliære bivirkninger*

6-mercaptopurin er hepatotoksisk hos dyr og mennesker. Historisk er der hos mennesker påvist levernekrose og biliærstasis.

Den hepatotoksiske hyppighed varierer betydeligt og kan forekomme med en given dosis men hyppigere, hvis den anbefalede daglige dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt eller 75 mg/m2legemsoverflade overskrides.

Monitorering af leverfunktion giver mulighed for tidlig påvisning af hepatotoksicitet. Niveauet af gammaglutamyltransferase (GT) i plasma kan være særligt prædiktivt for seponering på grund af hepatotoksicitet. Det er normal reversibelt, hvis behandlingen med 6-mercaptopurin seponeres tidligt nok men patienten allerede har leversygdom.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.d](http://www.meldenbivirkning.d)k

**4.9 Overdosering**

Symptomer og tegn

Gastrointestinale virkninger, herunder kvalme, opkastning og diarré og anoreksi, kan være tidlige symptomer på overdosering. Den primære toksiske virkning finder sted i knoglemarven, hvilket resulterer i myelosuppression.Hæmatologisk toksicitet vil sandsynligvis være mere udtalt ved kronisk overdosering end ved en enkelt indtagelse af 6-mercaptopurin. Leverdysfunktion og gastroenteritis kan også forekomme.

Risikoen for overdosering er også forøget ved samtidig administration af allopurinol og 6-mercaptopurin (se pkt. 4.5).

Behandling

Da der ikke findes nogen kendt antidot, skal blodtallene monitoreres nøje, og om nødvendigt skal der iværksættes almene understøttende foranstaltninger og blodtransfusion. Aktive foranstaltninger (såsom brug af aktivt kul) kan være ineffektive i tilfælde af overdosering af 6-mercaptopurin, medmindre de iværksættes inden for 60 minutter efter indtagelsen.

Yderligere behandling bør baseres på klinisk behov eller kliniske retningslinjer.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, antimetabolitter, purinanaloger, ATC-kode: L01BB02

Virkningsmekanisme

6-mercaptopurin er det sulfhydryleanalog af den purine hypoxanthinbase og virker som cytotokisk anti-metabolit.

6-mercaptopurin er et inaktivt prodrug, der virker som purinantagonist efter cellulær optagelse og intracellulær omdannelse til thioguaninnukleotider for cytotoksicitet.

6-mercaptopurins metabolitter undertrykker *de novo*-purinsyntesen og dannelsen af purinnukleotider. Thioguaninnukleotiderne inkorporeres også i nukleinsyrer, og dette fører til stoffets cytotoksiske virkning.

Pharmakodynamisk virkning

Den cytotoksiske virkning af 6-mercaptopurin kan være relateret til niveauet af thioguaninnukleotider i de røde blodlegemer, men ikke til plasmakoncentrationen af 6-mercaptopurin.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Biotilgængeligheden af oralt 6-mercaptopurin varierer betydeligt fra person til person. Ved administration af en dosis på 75 mg/m2 til syv pædiatriske patienter var biotilgængeligheden i gennemsnit 16 % af den administrerede dosis og varierede fra på 5 til 37 %. Den varierende biotilgængelighed skyldes sandsynligvis, at en betydelig portion af 6-mercaptopurin metaboliseres ved first pass-metabolisme via leveren.

Efter oral administration af 6-mercaptopurin 75 mg/m2 i 14 børn med akut lymfoblastisk leukæmi var middel Cmax på 0,89 μM, med et spænd på 0,29-1,82 μM og Tmaxpå 2,2 timer med et spænd på 0,5-4 timer.

Den gennemsnitlige relative biotilgængelighed af 6-mercaptopurin var cirka 26 % lavere efter administration sammen med mad og mælk end efter en nats faste. 6-mercaptopurin er ikke stabilt i mælk på grund af tilstedeværelsen af xanthinoxidase (30 % nedbrydning inden for 30 minutter) (se pkt. 4.2).

Fordeling

Den gennemsnitlige fordeling af mercaptopurin er 0,9 (± 0,8) L / kg, men disse data skal ikke undervurderes som følge af mercaptopurins clearance gennem kroppen (og ikke kun gennem leveren).

Koncentrationen af 6-mercaptopurin i cerebrospinalvæsken (CSF) er lav eller ubetydelig efter intravenøs eller oral administration (CSF: plasma-forhold på 0,05 til 0,27). Koncentrationen i CSF er højere efter intratekal administration.

Biotransformation

6-mercaptopurin metaboliseres i udstrakt grad via mange veje med flere trin til aktive og inaktive metabolitter, uden ét dominerende enzym. På grund af den komplekse metabolisme kan hæmning af ét enzym ikke forklare alle tilfælde med manglende virkning og/eller udtalt myelosuppression. De vigtigste enzymer for metabolismen af 6-mercaptopurin eller dets nedstrømsmetabolitter er: det polymorfe enzym thiopurin S-methyltransferase (TPMT), xanthinoxidase, inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH) og hypoxanthinguaninfosforibosyltransferase (HPRT). Yderligere enzymer, der er involveret i dannelsen af aktive og inaktive metabolitter er: guanosinmonofosfatsyntetase (GMPS, som danner TGN’er) og inosintrifosfatpyrofosfatase (ITPase). Der er også flere inaktive metabolitter, der dannes via andre veje.

Der er evidens for, at polymorfismer i de gener, der koder de forskellige enzymsystemer, der er involveret i metabolismen af 6-mercaptopurin, kan være forudsigende for bivirkninger over for 6-mercaptopurin. For eksempel udvikler personer med TPMT-mangel meget høje cytotoksiske thioguaninnukleotidkoncentrationer (se pkt. 4.4).

Thiopurines-methyltransferase (TPMT)

Aktiviteten af TPMT-enzymet er omvendt forbundet med koncentrationen i de røde blodceller i thioguaninnukleotider. Jo større koncentration af thioguaninnukleotider, jo større reduktion i de hvide blodlegemer og neutrofiler. Mennesker med TPMT-enzymmangel udvikler en større koncentration af cytotoksiske thioguaninnukleotider.

Genotypetest kan fastlægge patientens allelforhold. Aktuelt udgør 3 alleler (TPMT \* 2, TPMT \* 3Aog TMPT \* 3C) ca. 95% af mennesker med reduceret TPMT-enzymaktivitet. Ca. 0,3% (1: 300) af patienterne har to ikke-funktionelle alleler (homozygot mangel) iTPMT-enzymgenet med lav eller ingen påviselig enzymaktivitet. Ca. 10% af patienterne har ikke-funktionel TPMT-enzymallele (heterozygot), som indebærer lav eller mellemstor TPMT-enzymaktivitet og 90% har normal TPMT-enzymaktivitet med begge funktionelle alleler. Der kan være en gruppe på ca. 2% med høj TMPT-enzymaktivitet.

Der findes genotype- og fænotypetest til bestemmelse af thiopurinnukleotidniveau eller TMPT-aktivitet i røde blodlegemer med yderligere information (se pkt. 4.4).

Elimination

I et studie med 22 patienter var 6-mercaptopurins gennemsnitlige clearance og halveringstid efter intravenøs infusion hhv. 864 ml/min./m2 og 0,9 timer. Den gennemsnitlige renale clearance hos 16 af disse patienter var 191 ml/min./m2. Kun omkring 20 % af dosen blev udskilt via urinen som intakt lægemiddel efter intravenøs administration. I et studie med 7 pædiatriske patienter var 6-mercaptopurins gennemsnitlige clearance og halveringstid efter intravenøs infusion hhv. 719 (+/-610) ml/min./m2og 0,9 (+/-0,3) timer.

Særlige populationer

Geriatrisk population

Der er ikke udført specifikke studier med ældre (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Studier med et prodrug af 6-mercaptopurin har ikke vist nogen forskel i farmakokinetikken af 6-mercaptopurin hos uræmiske patienter i forhold til nyretransplanterede patienter. Da der er begrænset viden om de aktive metabolitter af 6-mercaptopurin ved nedsat nyrefunktion, bør det overvejes at reducere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion *(se Dosering og administration)*.

6-mercaptopurin og/eller dets metabolitter elimineres ved hæmodialyse; cirka 45 % af de radioaktive metabolitter elimineres ved en dialysesession på 8 timer.

Nedsat leverfunktion

Der er gennemført et studie med et prodrug af 6-mercaptopurin i tre grupper med nyretransplanterede patienter: patienter uden leversygdom, patienter med nedsat leverfunktion (men uden cirrose) og patienter med nedsat leverfunktion og cirrose. Studiet viste, at eksponeringen for 6-mercaptopurin var 1,6 gange højere hos patienter med nedsat leverfunktion (men uden cirrose) og 6 gange højere hos patienter med nedsat leverfunktion og cirrose sammenlignet med patienter uden leversygdom (se pkt. 4.2).

Overvægtige børn

I et klinisk forsøg udført i USA blev 18 børn (i alderen 3 til 14 år) fordelt i to lige store grupper, med vægt/højde over eller under det 75. percentil niveau. Hvert barn var i vedligeholdelsesbehandling med mercaptopurin og en dosis beregnet på grundlag af deres legemsoverflade. Gennemsnittet af mercaptopurin AUC (0-∞) i gruppen af børn over det 75. percentil niveau var 2,4 gange mindre end i gruppen under det 75. percentil niveau.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Genotoksicitet

Ligesom andre antimetabolitter er 6-mercaptopurin potentielt mutagent hos mennesker, og der er rapporteret om kromosomskader hos mus, rotter og mennesker.

Carcinogenese

I forhold til virkningen på cellulære deoxyribonukleinsyre (DNA) er 6-mercaptopurin potentielt kræftfremkaldende og behandlingens teoretiske risiko for carcinogenese skal tages i betragtning.

Teratogenicitet

6-mercaptopurin forårsager embryoletalitet og svære teratogene virkninger hos mus, rotter, hamstre og kaniner i doser, der ikke er toksiske for moderen. Hos alle arter afhænger graden af embryotoksicitet og typen af misdannelser af dosen og gestationsstadiet på administrationstidspunktet

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose,

Povidone

Croscarmellose natrium

Lactose monohydrat

Magnesiumstearat

Stearinsyre

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaring for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Sikker håndtering

Mercaptopurin tabletter bør håndteres i henhold til gældende lokale anbefalinger og/eller regler for håndtering og bortskaffelse af cytotoksika.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69895

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. august 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-