

 9. juli 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Mercaptopurine "Accord", tabletter**

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

33799

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mercaptopurine "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 50 mg mercaptopurinmonohydrat svarende til 44,70 mg mercaptopurin.

Hjælpestof(fer) med kendt effekt:

Hver tablet indeholder 67,79 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Lysegule til gule, runde, bikonvekse, tabletter uden overtræk, præget med “M” & “E” på hver side af delekærven og glatte på den anden side. Tabletstørrelse ca. 7,30 mm.

**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 lymfatisk leukæmi (ALL);
* Akut promyelocyt leukæmi (APL)/Akut myeloid leukæmi M3 (AML M3)

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med mercaptopurin skal overvåges af en læge eller anden sundhedsperson med erfaring i behandling af patienter med ALL og APL (AML M3).

Dosering

Dosis reguleres ved nøje monitoreret hæmatotoksicitet, og dosis skal justeres nøje, så den passer til den enkelte patient, i overensstemmelse med den anvendte behandlingsprotokol.

Afhængigt af behandlingsfasen bør start- eller måldoserne være lavere hos patienter med nedsat eller manglende aktivitet af TPMT-enzymet (thiopurin-methyl-transferase) (se pkt. 4.4).

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 dosis og behandlingsvarighed afhænger af arten og doseringen af andre cytotoksika, der gives sammen med mercaptopurin.

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

Mercaptopurin er blevet anvendt i forskellige kombinationsbehandlingsregimer for akut leukæmi, og litteraturen samt de gældende retningslinjer for behandlingen bør konsulteres for yderligere oplysninger.

Studier med børn med akut lymfatisk leukæmi antydede, at administration af mercaptopurin om aftenen sænkede risikoen for tilbagefald i forhold til administration om morgenen.

Særlige populationer

*Ældre*

Det anbefales at monitorere nyre- og leverfunktionen hos disse patienter, og i tilfælde af funktionsnedsættelse bør det overvejes at reducere mercaptopurindosis.

Nedsat nyrefunktion

Da mercaptopurins farmakokinetik ikke er undersøgt formelt i forbindelse med nedsat nyrefunktion, kan der ikke gives nogen konkrete anbefalinger. Da nedsat nyrefunktion muligvis kan medføre langsommere elimination af mercaptopurin og dets metabolitter og derfor en større kumulativ virkning, bør det overvejes at reducere startdosis hos patienter med nedsat nyrefunktion. Patienterne bør monitoreres tæt for dosisrelaterede bivirkninger.

Nedsat leverfunktion

Da mercaptopurins farmakokinetik ikke er undersøgt formelt i forbindelse med nedsat leverfunktion, kan der ikke gives nogen konkrete anbefalinger. Da der potentielt kan være nedsat elimination af mercaptopurin, bør det overvejes at reducere startdosis hos patienter med nedsat leverfunktion. Patienterne bør monitoreres tæt for dosisrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Skift mellem tablet og oral suspension og vice versa*

Der er også en oral suspension af mercaptopurin. Tabletten og den orale suspension med mecaptopurin er ikke bioækvivalente med hensyn til maksimal plasmakoncentration, og derfor tilrådes intensiveret hæmatologisk monitorering af patienten ved skift af formulering (se pkt. 5.2).

*Kombination med xanthinoxidasehæmmere*

Ved samtidig administration af xanthinoxidasehæmmere, såsom allopurinol, oxipurinol eller thiopurinol, er det meget vigtigt, at der kun gives 25 % af den sædvanlige dosis mercaptopurin, idet disse stoffer reducerer kataboliseringshastigheden af mercaptopurin.

Samtidig administration af andre xanthinoxidasehæmmere, såsom febuxostat, bør undgås (se pkt. 4.5).

Patienter med TPMT-mangel

Mercaptopurin metaboliseres af det polymorfe TPMT-enzym. Patienter med nedarvet lav eller manglende thiopurin S-methyltransferase (TPMT)-aktivitet har øget risiko for svær mercaptopurintoksicitet ved konventionelle doser af mercaptopurin og kræver generelt betydelig dosisreduktion. Den optimale startdosis til patienter med homozygot mangel er ikke fastlagt. TPMT-genotype- eller fænotypebestemmelse kan anvendes til at identificere patienter med manglende eller nedsat TPMT-aktivitet. TPMT-test kan ikke erstatte hæmatologisk monitorering af patienter, som får mercaptopurin (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Patienter med NUDT15-variant

Patienter med nedarvet muteret NUDT15-gen har øget risiko for svær 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 mercaptopurin. Tæt monitorering af blodtal er i alle tilfælde nødvendig.

Administration

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

Studier med mercaptopurin viser diurnal variation i farmakokinetik og effektivitet. Administration om aftenen kan reducere risikoen for tilbagefald i forhold til administration om morgenen. Den daglige dosis af mercaptopurin bør derfor tages 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 anvendelse af gul feber-vaccine (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

Monitorering

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

*Cytotoksisk og hæmatologisk monitorering*

Behandling med mercaptopurin forårsager knoglemarvssuppression, der medfører leukopeni og trombocytopeni samt i sjældnere tilfælde anæmi. Der skal udføres nøje monitorering af hæmatologiske parametre under behandlingen. Antallet af leukocytter og trombocytter falder fortsat, efter at behandlingen er stoppet, så ved første tegn på abnormt stort fald i tallene, skal behandlingen afbrydes midlertidigt. Knoglemarvssuppression er reversibel, hvis mercaptopurin seponeres i tide.

Der er personer med hereditær mangel på TPMT-enzymaktivitet, som er meget følsomme over for mercaptopurins myelosupprimerende virkning og har tendens til at udvikle hurtig knoglemarvssuppression efter initiering af behandling med mercaptopurin. Dette problem kan forværres ved samtidig administration af aktivstoffer, der hæmmer TPMT, såsom olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin. 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.

Betydelige dosisreduktioner er generelt nødvendige for patienter med homozygot TPMT‑mangel for at undgå, at disse patienter udvikler livstruende knoglemarvs­suppression.

Der er også indberetninger om en mulig forbindelse mellem nedsat TPMT-aktivitet og sekundære leukæmier og myelodysplasi hos personer, der fik mercaptopurin i kombination med andre cytotoksika (se pkt. 4.8).

Øget hæmatologisk monitorering af patienten tilrådes, når der skiftes mellem forskellige farmaceutiske formuleringer af mercaptopurin.

Immunsuppression

Immunisering med levende vacciner kan potentielt forårsage infektion hos immunkompromitterede værter. Derfor frarådes immunisering med levende vacciner.

Under alle omstændigheder skal patienter i remission ikke gives levende vacciner, før der kan forventes patientrespons på vaccinen. Intervallet mellem seponering af kemoterapi og genetablering af patientens responsevne i forhold til vaccinen afhænger af de anvendte immunsuppressionsudløsende lægemidlers styrke og type, den underliggende sygdom og andre faktorer.

Samtidig administration af ribavirin og mercaptopurin frarådes. Ribavirin kan reducere mercaptopurins virkning og øge toksiciteten (se pkt. 4.5).

Under remissionsinduktion ved akut myelogen leukæmi skal patienten måske ofte overleve en periode med relativ knoglemarvsaplasi, og det er vigtigt, at der er tilstrækkelige understøttende faciliteter til stede.

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

Hepatotoksicitet

Mercaptopurin er hepatotoksisk, og leverfunktionen skal kontrolleres ugentligt under behandlingen. Niveauet af gammaglutamyltransferase (GGT) 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 skal instrueres i omgående at seponere mercaptopurin i tilfælde af gulsot (se pkt. 4.8).

Nefrotoksicitet

Ved indtræden af hurtig cellelyse under remissionsinduktion skal niveauet af urinsyre i blod og urin monitoreres, da patienten kan udvikle hyperurikæmi og/eller hyperurikosuri med risiko for urinsyrenefropati. Hydrering og alkalinisering af urinen kan minimere potentielle renale komplikationer.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

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

Pancreatitis ved off-label-behandling af patienter med inflammatorisk tarmsygdom

Der har været indberetninger om pancreatitis med en hyppighed på ≥1/100 til <1/10 (“almindelig”) hos patienter, der behandles for inflammatorisk tarmsygdom uden for godkendt indikation.

*Mutagenicitet og karcinogenicitet*

Patienter, som får immunsupprimerende behandling, herunder mercaptopurin, har 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. Den forøgede risiko synes at være relateret til graden og varigheden af immunsuppressionen. Det er indberettet, at seponering af immunsupprimerende behandling kan give delvis regression af den lymfoproliferative sygdom.

Et behandlingsregime, der indeholder flere immunsupprimerende midler (herunder thiopuriner), bør derfor anvendes med forsigtighed, da det kan medføre lymfoproliferative sygdomme, som i nogle tilfælde er indberettet med dødelig udgang. En kombination af flere immunsupprimerende midler, indgivet samtidigt, øger risikoen for Epstein-Barr-virus (EBV)-associerede lymfoproliferative sygdomme.

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

I forhold til virkningen på cellulære deoxyribonukleinsyre (DNA) er mercaptopurin potentielt karcinogent, og behandlingens teoretiske risiko for karcinogenese skal tages i betragtning.

Der er dokumenteret to tilfælde af akut non-lymfatisk leukæmi hos patienter, som fik mercaptopurin i kombination med andre lægemidler for non-neoplastiske sygdomme.

Der er rapporteret et enkelt tilfælde, hvor en patient blev behandlet for pyoderma gangrenosum med mercaptopurin og senere udviklede akut non-lymfatisk leukæmi, men det er uklart, om dette var en del af det naturlige sygdomsforløb, eller om mercaptopurin spillede en medvirkende rolle.

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

12½ år efter behandling med mercaptopurin for myasthenia gravis udviklede en kvindelig patient kronisk myeloid leukæmi.

Der er indberetninger om hepatosplenisk T-cellelymfom hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom\*, som blev behandlet med azathioprin (prodrug for mercaptopurin) eller mercaptopurin, enten med eller uden samtidig behandling med anti-TNF-alfa-antistof. Denne sjældne type af T-cellelymfom har et aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis dødelig (se også pkt. 4.8).

\*inflammatorisk tarmsygdom (IBD) er en ikke-godkendt indikation.

*Makrofag-aktiveringssyndrom*

Makrofag-aktiveringssyndrom (MAS) er en kendt, livstruende tilstand, der kan udvikles hos patienter med autoimmune sygdomme, især inflammatorisk tarmsygdom (IBD) (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 skal der iværksættes evaluering og behandling hurtigst muligt, og behandling med mercaptopurin bør seponeres. Læger skal være opmærksomme på symptomer på infektion, såsom EBV og cytomegalovirus (CMV), da disse kan udløse MAS.

*Metabolisme og ernæring*

Purinanaloger, azathioprin og mercaptopurin kan påvirke niacins pathway, hvilket kan medføre nikotinsyremangel (pellagra). I forbindelse med brugen af azathioprin og mercaptopurin er der indberettet nogle få tilfælde, navnlig hos patienter med IBD (Crohns sygdom, colitis ulcerosa). Diagnosen pellagra bør overvejes hos patienter med lokaliseret pigmenteret hududslæt (dermatitis), gastroenteritis (diarré) eller neurologiske sygdomme, herunder svækkede kognitive funktioner (demens). Passende medicinsk behandling med niacin-/nicotinamidtilskud skal iværksættes, og det skal overvejes at reducere dosis eller seponere azathioprin.

*Infektioner*

Patienter, der får mercaptopurin som monoterapi eller i kombination med andre immunsupprimerende lægemidler, herunder kortikosteroider, har vist sig at være mere modtagelige over for virus-, svampe- og bakterieinfektioner, herunder svære eller atypiske infektioner samt 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 varicella zoster-virus skal 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 indberetninger om tilfælde af neutropen sepsis hos patienter, der fik mercaptopurin mod ALL.

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

*Patienter med NUDT15-variant*

Patienter med hereditært muteret NUDT15-gen har øget risiko for svær 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 ca. 10 % hos østasiater, 4 % hos latinamerikanere, 0,2 % hos europæere og 0 % hos afrikanere. Tæt monitorering af blodtal er i alle tilfælde nødvendig.

*Pædiatrisk population*

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

Interaktioner

*Xanthinoxidasehæmmere*

Patienter, der behandles med xanthinoxidasehæmmere, allopurinol, oxipurinol eller thiopurinol, og mercaptopurin må kun få 25 % af den sædvanlige dosis mercaptopurin, idet allopurinol nedsætter mercaptopurins kataboliseringshastighed (se pkt. 4.2 og pkt. 4.5).

*Antikoagulantia*

Når orale antikoagulantia administreres samtidig med mercaptopurin, anbefales øget monitorering af INR (International Normalised Ratio) (se pkt. 4.5).

*TPMT-mangel*

Der er personer med hereditær mangel på TPMT-enzymaktivitet, som er meget følsomme over for mercaptopurins myelosupprimerende virkning og har tendens til at udvikle hurtig knoglemarvssuppression efter initiering af behandling med mercaptopurin. Dette problem kan forværres ved samtidig administration af aktivstoffer, der hæmmer TPMT, såsom olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin. Der er også indberetninger om en mulig forbindelse mellem nedsat TPMT-aktivitet og sekundære leukæmier og myelodysplasi hos personer, der fik mercaptopurin i kombination med andre cytotoksika (se pkt. 4.8). Cirka 0,3 % (1:300) af patienterne har lav eller ingen 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 ca. 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.

*Krydsresistens*

Der er som regel krydsresistens mellem mercaptopurin og 6‑thioguanin.

*Overfølsomhed*

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

*Lesch-Nyhan-syndrom*

Der er begrænset evidens, der tyder på, at hverken mercaptopurin eller dets prodrug azathioprin er effektivt hos patienter med den sjældne arvelige sygdom total hypoxanthin-guanin-fosforibosyltransferase-mangel (Lesch-Nyhan-syndrom). Det frarådes at anvende mercaptopurin eller azathioprin til disse patienter.

*UV-eksponering*

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

Hjælpestoffer

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerance, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Sikker håndtering af mercaptopurintabletter – se pkt. 6.6

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

Indtagelse af mercaptopurin sammen med mad kan reducere den systemiske eksponering en smule. Mercaptopurin kan tages sammen med mad eller på tom mave, men patienterne bør holde sig til en administrationsrutine for at undgå store variationer i eksponeringen.

Dosis må ikke tages sammen med mælk eller mejeriprodukter, da de indeholder xanthinoxidase, som er et enzym, der metaboliserer mercaptopurin og derfor kan medføre reducerede plasmakoncentrationer af mercaptopurin.

Mercaptopurins indvirkning på andre lægemidler

Samtidig administration af gul febervaccine er kontraindiceret på grund af risikoen for dødelig sygdom hos immunkompromitterede patienter (se pkt. 4.3).

Vaccinations med andre levende vacciner anbefales ikke hos immunkompromitterede patienter (se pkt. 4.4).

*Antikoagulantia*

Der er rapporteret om hæmning af warfarins antikoagulerende virkning ved samtidig administration med mercaptopurin. Monitorering af INR-værdien (International Normalised Ratio) anbefales under samtidig administration af orale antikoagulantia.

*Antiepileptika*

Cytotoksiske midler kan reducere den intestinale absorption af fenytoin. Omhyggelig monitorering af fenytoinniveauet i blodet anbefales. Det er muligt, at niveauet af andre antiepileptika også kan blive ændret. Antiepileptikaniveau i serum skal monitoreres nøje under behandling med mercaptopurin, og ved behov foretages der dosisjusteringer.

Andre lægemidlers indvirkning på mercaptopurin

*Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol og andre xanthinoxidasehæmmere*

Allopurinol, oxipurinol og thiopurinol hæmmer xanthinoxidaseaktiviteten, hvilket resulterer i reduceret omdannelse af biologisk aktiv 6-thioinosinsyre til biologisk inaktiv 6‑thiourinsyre.

Når allopurinol og mercaptopurin administreres samtidig, er det meget vigtigt, at der kun gives en fjerdedel af den sædvanlige dosis mercaptopurin, idet allopurinol reducerer mercaptopurins kataboliseringshastighed via xanthinoxidase. Andre xanthinoxidase­hæmmere såsom febuxostat kan også reducere mercaptopurins metabolisme, og samtidig administration frarådes, da der ikke foreligger tilstrækkelige data til at fastsætte en hensigtsmæssig dosisreduktion.

*Aminosalicylater*

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

*Methotrexat*

Methotrexat (20 mg/m2 oralt) øgede eksponeringen for mercaptopurin (arealet under kurven, AUC) med ca. 31 %, og methotrexat (2 eller 5 g/m2 intravenøst) øgede mercaptopurins AUC med hhv. 69 % og 93 %. Ved samtidig administration af mercaptopurin og høje doser methotrexat skal dosis justeres, og antallet af hvide blodlegemer skal nøje monitoreres.

*Infliximab*

Der er set interaktioner mellem azathioprin, et prodrug til mercaptopurin, og infliximab. Patienter, som fik azathioprin, oplevede forbigående forhøjelser af 6-TGN (6-thioguanin­nukleotid, en aktiv metabolit af azathioprin) og fald i gennemsnitlige leukocyttal i de første uger efter infusion af infliximab, som vendte tilbage til de tidligere niveauer efter 3 måneder. Tæt monitorering af hæmatologiske parametre er derfor nødvendig, hvis mercaptopurin administreres samtidig med infliximabbehandling.

*Ribavirin*

Ribavirin hæmmer enzymet inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH), hvilket medfører lavere produktion af de aktive 6-thioguaninnukleotider. Der er indberettet svær myelosuppression efter samtidig administration af et prodrug af mercaptopurin og ribavirin. Samtidig administration af ribavirin og mercaptopurin er derfor frarådet (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2, Biotransformation).

*Myelosupprimerende midler*

Der skal udvises forsigtighed, når mercaptopurin kombineres med andre myelosupprimerende midler. Dosisreduktioner kan være nødvendige på baggrund af hæmatologisk monitorering (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kontraception til mænd og kvinder

Evidensen for mercaptopurins teratogenicitet hos mennesker er tvetydig. Både seksuelt aktive mænd og kvinder skal anvende sikker kontraception under behandling og i mindst tre måneder efter den sidste dosis. Dyreforsøg tyder på embryotoksiske og embryoletale virkninger (se pkt. 5.3).

Graviditet

Mercaptopurin må ikke gives til patienter, som er gravide eller med sandsynlighed bliver gravide, uden en nøje risk/benefit-vurdering.

Det er påvist, at der forekommer betydelig transplacental og transamniotisk transmission af mercaptopurin og dets metabolitter fra moder til foster.

Der har været indberetninger om præmatur fødsel og lav fødselsvægt efter maternel eksponering for mercaptopurin. Der har også været indberetninger om medfødte misdannelser og spontan abort efter enten maternel eller paternel eksponering. Der er indberetninger flere medfødte misdannelser efter maternel behandling med mercaptopurin i kombination med andre kemoterapimidler.

En nyere epidemiologisk rapport tyder på, at der ikke er nogen forhøjet risiko for præmatur fødsel, lav fødselsvægt ved termin eller medfødte misdannelser hos kvinder, som har været eksponeret for mercaptopurin under graviditet.

Det anbefales, at nyfødte børn af kvinder, som har været eksponeret for mercaptopurin under graviditeten, monitoreres for hæmatologiske forstyrrelser og immunsystem­forstyrrelser.

Amning

Der er fundet mercaptopurin i colostrum og brystmælk hos kvinder, som blev behandlet med azathioprin, og derfor må kvinder, som får mercaptopurin, ikke amme.

Fertilitet

Mercaptopurinbehandlingens indvirkning på menneskers fertilitet er ukendt, men der er indberetninger om mænd og kvinder, der har fået børn efter behandling i barndoms- eller ungdomsårene.

Der er indberetninger om forbigående oligospermi efter eksponering for mercaptopurin i kombination med kortikosteroider.

*Maternel eksponering*

Der er født normale børn efter administration af mercaptopurinbehandling som enkeltstofkemoterapi under human graviditet, især ved administration inden undfangelsen eller efter første trimester.

Der er indberettet aborter og præmaturitet efter maternel eksponering. Der er indberettet flere medfødte misdannelser efter maternel behandling med mercaptopurin i kombination med andre kemoterapimidler.

*Paternel eksponering*

Der er indberettet medfødte misdannelser og spontane aborter efter paternel eksponering for mercaptopurin.

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

Ikke mærkning

Der foreligger ingen data vedrørende mercaptopurins påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Under hensyntagen til de farmakologiske egenskaber forventes lægemidlet ikke at påvirke evnen til at udføre disse aktiviteter.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Den væsentligste bivirkning ved behandling med mercaptopurin er knoglemarvs­suppression, som medfører leukopeni og trombocytopeni.

Der mangler nyere klinisk dokumentation for mercaptopurin, der kan danne grundlag for en præcis bestemmelse af hyppigheden af bivirkninger. Nedenstående hyppigheds­kategorier for bivirkninger er estimater. Der mangler velegnede data til beregning af incidensen. Hyppigheden af bivirkninger kan variere afhængigt af den indgivne dosis og ved samtidig administration af andre lægemidler.

Tabel over bivirkninger

Følgende hændelser er identificeret som bivirkninger. Bivirkningerne er angivet iht. systemorganklasse og hyppighed:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjælden (<1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne angivet efter faldende sværhedsgrad.

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

# i den pædiatriske population

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger:

*Hepatobiliære bivirkninger*

Mercaptopurin er hepatotoksisk hos dyr og mennesker. Historisk er der hos mennesker påvist levernekrose og galdestase.

Den hepatotoksiske hyppighed varierer betydeligt og kan forekomme med en given dosis, men hyppigst, hvis den anbefalede dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt dagligt eller 75 mg/m2 legemsoverfladeareal pr. dag overskrides.

Monitorering af leverfunktionen giver mulighed for tidlig påvisning af hepatotoksicitet. Niveauet af gammaglutamyltransferase (GGT) i plasma kan være særligt prædiktivt for seponering på grund af hepatotoksicitet. Det er normalt reversibelt, hvis behandlingen med mercaptopurin seponeres i tide, men der har været tilfælde af dødelig leverskade.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer og tegn

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

Risikoen for overdosering er også forøget ved samtidig administration af xanthinoxidasehæmmere og 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 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

Mercaptopurin er sulfydrylanalog af de purine baser, adenin og hypoxanthin og virker som cytotoksisk antimetabolit.

Mercaptopurin er et inaktivt prodrug, der virker som purinantagonist, men kræver cellulær optagelse og intracellulær anabolisme til thioguaninnukleotider for cytotoksicitet. Mercaptopurinmetabolitterne hæmmer *de novo*-purinsyntese og dannelsen af purinnukleotider. Thioguaninnukleotiderne inkorporeres også i nukleinsyrer, og dette bidrager til det aktive stofs cytotoksiske virkning.

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

Farmakodynamisk virkning

Mercaptopurins cytotoksiske virkning kan være relateret til niveauet af mercaptopurinderiverede thioguaninnukleotider i de røde blodlegemer, men ikke til mercaptopurins plasmakoncentration.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Biotilgængeligheden af oralt mercaptopurin varierer betydeligt fra person til person, hvilket sandsynligvis er et resultat af first pass-metabolismen. Efter oral administration med en dosis på 75 mg/m2 til syv pædiatriske patienter var biotilgængeligheden i gennemsnit 16 % af den administrerede dosis og varierede fra 5 til 37 %.

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

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

Fordeling

Koncentrationen af 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

Mercaptopurin metaboliseres i udstrakt grad via mange veje med flere trin til aktive og inaktive metabolitter. 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 mercaptopurins metabolisme eller dets downstream-metabolitter 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, som er involveret i mercaptopurins metabolisme, kan forudsige bivirkninger over for mercaptopurinbehandling. For eksempel udvikler personer med TPMT-mangel meget høje cytotoksiske thioguaninnukleotidkoncentrationer (se pkt. 4.4).

Elimination

I et studie med 22 voksne patienter var 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 dosis blev udskilt via urinen som intakt lægemiddel efter intravenøs administration. I et studie med 7 pædiatriske patienter var mercaptopurins gennemsnitlige clearance og halveringstid efter intravenøs infusion hhv. 719 (+/-610) ml/min./m2 og 0,9 (+/-0,3) timer.

Særlige patientpopulationer

*Ældre*

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

*Nedsat nyrefunktion*

Studier med et prodrug af mercaptopurin har ikke vist nogen forskel i mercaptopurins farmakokinetik hos uræmiske patienter i forhold til nyretransplanterede patienter. Der er begrænset viden om mercaptopurins aktive metabolitter ved nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Mercaptopurin og/eller dets metabolitter elimineres ved hæmodialyse, hvor ca. 45 % af de radioaktive metabolitter elimineres ved en dialysesession på 8 timer.

*Nedsat leverfunktion*

Der er gennemført et studie med et prodrug af 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 mercaptopurin var 1,6 gange højere hos patienter med nedsat leverfunktion (men uden cirrose) og 6 gange højere hos patienter med nedsat leverfunktion sammenlignet med patienter uden leversygdom (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Genotoksicitet

Ligesom andre antimetabolitter er mercaptopurin mutagent og forårsager kromosomskader *in vitro* og *in vivo* hos mus og rotter.

Carcinogenicitet

Mercaptopurin er med sit gentotoksiske potentiale potentielt karcinogent.

Teratogenicitet

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Stivelse, prægelatiniseret

Stearinsyre

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke kendt

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ravgule glasflasker med børnesikret HDPP-lukning med triseal-liner indeholdende 25 tabletter.

Hvid, uigennemsigtig PVC/PVDC-blisterpakning indeholdende 24 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Sikker håndtering

Mercaptopurin-tabletter skal håndteres i henhold til gældende lokale anbefalinger og/eller retningslinjer for håndtering og bortskaffelse af cytotoksika.

Alle, der håndterer mercaptopurin, skal vaske hænder før og efter administration af en dosis. For at mindske risikoen for eksponering bør forældre og omsorgspersoner bruge engangshandsker ved håndtering af mercaptopurin.

Det bør undgås, at mercaptopurin kommer i kontakt med hud eller slimhinder. Hvis mercaptopurin kommer i kontakt med hud eller slimhinder, skal der straks vaskes grundigt med vand og sæbe.

Kvinder, som er gravide, planlægger at blive gravide eller ammer, må ikke håndtere mercaptopurin (se pkt. 4.6).

Forældre/omsorgspersoner og patienter skal rådgives til at opbevare mercaptopurin utilgængeligt for børn, helst i et aflåst skab. Indtagelse ved et uheld kan være dødeligt for børn.

Bortskaffelse

Mercaptopurin er cytotoksisk. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71017

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. juli 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-