

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Purinethol 50 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 50 mg van de werkzame stof 6mercaptopurine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 59 mg van de hulpstof lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Lichtgele, ronde, biconvexe tabletten, met breukstreep aan één zijde met de inscriptie PT aan één zijde van de breukstreep en 50 aan de andere zijde van de breukstreep, en glad aan de andere zijde van de tablet.

De breukstreep dient uitsluitend om de tabletten te kunnen breken om ze gemakkelijker te kunnen doorslikken en niet om ze in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

6mercaptopurine is geïndiceerd voor de behandeling van acute leukemie bij volwassenen, adolescenten en kinderen. Het kan worden gebruikt bij:

- acute lymfatische leukemie (ALL);
- acute promyelocyttaire leukemie (APL) / acute myeloïde leukemie type M3 (AMLM3).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met 6mercaptopurine moet plaatsvinden onder toezicht van een arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaren is in het behandelen van patiënten met ALL en APL (AMLM3).

Dosering

De dosis wordt bepaald aan de hand van de nauwlettend gecontroleerde hematotoxiciteit en de dosis moet zorgvuldig op de individuele patiënt worden afgestemd in overeenstemming met het toegepaste behandelprotocol.

Afhankelijk van de behandelfase moeten de aanvangs of streefdoses bij patiënten met een verminderde of geen activiteit van het enzym thiopurinemethyltransferase (TPMT) lager zijn (zie rubriek 4.4).

Voor volwassenen en kinderen is de gebruikelijke dosis 2,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag, of 50 tot 75 mg/m² lichaamsoppervlakte per dag, maar de dosis en de duur van toediening zijn afhankelijk van de aard en dosering van andere cytotoxische middelen die in combinatie met 6mercaptopurine worden gegeven.

De dosering moet voor elke patiënt afzonderlijk zorgvuldig worden aangepast.

6mercaptopurine is in verschillende behandelingsschema's voor combinatietherapie bij acute leukemie gebruikt. Voor meer informatie moeten de literatuur en de huidige behandelingsrichtlijnen worden geraadpleegd.

Onderzoek dat is uitgevoerd bij kinderen met acute lymfatische leukemie gaf aan dat toediening van 6mercaptopurine 's avonds het risico op recidief verlaagde in vergelijking met toediening 's ochtends.

Speciale populaties

- *Ouderen*

Bij deze patiënten is het raadzaam de nier en leverfunctie te controleren, en als er sprake is van een verminderde functie, moet worden overwogen om de dosis 6mercaptopurine te verlagen.

- *Verminderde nierfunctie*

Aangezien de farmacokinetiek van 6mercaptopurine niet formeel is onderzocht bij een verminderde nierfunctie, kunnen er geen specifieke dosisaanbevelingen worden gedaan. Aangezien een verminderde nierfunctie kan leiden tot een langzamere eliminatie van mercaptopurine en zijn metabolieten, en dus tot een groter cumulatief effect, moet bij patiënten met een verminderde nierfunctie worden overwogen de aanvangsdoses te verlagen. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op dosisgerelateerde bijwerkingen.

- *Verminderde leverfunctie*

Aangezien de farmacokinetiek van 6mercaptopurine niet formeel is onderzocht bij een verminderde leverfunctie, kunnen er geen specifieke dosisaanbevelingen worden gedaan. Aangezien er een kans bestaat op verminderde eliminatie van mercaptopurine, moet bij patiënten met een verminderde leverfunctie worden overwogen de aanvangsdoses te verlagen. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op dosisgerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Overstappen van tablet op suspensie voor oraal gebruik en vice versa

Er is ook een suspensie voor oraal gebruik van 6mercaptopurine beschikbaar. De suspensie voor oraal gebruik en de tablet met 6mercaptopurine zijn niet bioequivalent wat betreft de piekplasmaconcentratie en daarom wordt bij overstappen van de ene formulering op de andere geïntensiverde hematologische monitoring van de patiënt aanbevolen (zie rubriek 5.2).

- *Combinatie met xanthineoxidaseremmers*

Wanneer de xanthineoxidaseremmers allopurinol, oxipurinol of thiopurinol gelijktijdig worden toegediend met 6mercaptopurine, is het essentieel dat slechts 25% van de gebruikelijke dosis 6mercaptopurine wordt gegeven aangezien deze middelen het katabolisme van 6mercaptopurine vertragen. Gelijktijdige toediening van andere xanthineoxidaseremmers, zoals febuxostat, moet worden vermeden (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

- *TPMTdeficiënte patiënten*

6mercaptopurine wordt omgezet door het polymorfe TPMTenzym. Patiënten met weinig of geen erfelijke thiopurineSmethyltransferase (TPMT)activiteit lopen een verhoogd risico op ernstige 6mercaptopurinetoxiciteit na conventionele doseringen van 6mercaptopurine en bij hen moet de dosis doorgaans aanzienlijk worden verlaagd. De optimale startdosis voor patiënten met homozygote deficiëntie is niet vastgesteld. Patiënten met verminderde of geen TPMTactiviteit kunnen door middel van TPMTgenotypering of fenotypering worden opgespoord. TPMTonderzoek kan geen vervanging vormen voor hematologische monitoring bij patiënten die mercaptopurine krijgen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

- *Patiënten met NUDT15-variant*

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door 6mercaptopurine (zie rubriek 4.4). Voor deze patiënten is doorgaans een dosisvermindering nodig, met name voor patiënten die homozygoot zijn voor de NUDT15variant (zie rubriek 4.4). Genotypisch testen op NUDT15varianten kan worden overwogen alvorens therapie met 6mercaptopurine aan te vangen. Nauwlettend controleren van het bloedbeeld is in elk geval noodzakelijk.

Wijze van toediening

6mercaptopurine kan met voedsel of op een lege maag worden ingenomen, maar patiënten moeten wel steeds dezelfde wijze van toediening gebruiken. De dosis mag niet met melk of zuivelproducten worden ingenomen (zie rubriek 4.5). 6mercaptopurine moet ten minste 1 uur vóór of 2 uur na melk of zuivelproducten worden ingenomen. 6-mercaptopurine vertoont dagelijkse schommelingen in de farmacokinetiek en werkzaamheid.

Toediening 's avond in plaats van 's morgens kan het risico van recidief verlagen. Daarom moet de dagdosis van mercaptopurine 's avonds worden ingenomen.

4.3 Contraindicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik met het gelekoortsvaccin (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

6mercaptopurine is een werkzame cytotoxische stof en mag uitsluitend gebruikt worden onder leiding van artsen die ervaren zijn in het toedienen van dergelijke stoffen.

Monitoring

Aangezien 6mercaptopurine sterk myelosuppressief is, moet tijdens remissieinductie dagelijks een volledige bloedtelling worden uitgevoerd. Patiënten moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd.

Cytotoxiciteit en hematologische monitoring

Behandeling met 6mercaptopurine veroorzaakt beenmergsuppressie, resulterend in leukopenie en trombocytopenie en, minder vaak, in anemie. Tijdens behandeling moeten de hematologische parameters zorgvuldig worden gemonitord. Na stopzetting van de behandeling blijft het aantal leukocyten en bloedplaatjes dalen; daarom moet bij het eerste teken van een abnormaal sterke daling van de aantallen de behandeling onmiddellijk worden onderbroken. Beenmergsuppressie is reversibel als het gebruik van 6mercaptopurine tijdig wordt gestaakt.

Er zijn personen met een erfelijke deficiënte activiteit van het TPMTenzym die zeer gevoelig zijn voor het beenmergsuppressieve effect van 6mercaptopurine en bij wie zich snel beenmergdepressie kan ontwikkelen na instelling van een behandeling met 6mercaptopurine. Dit probleem zou verergerd kunnen worden door gelijktijdige toediening van werkzame stoffen die TPMT remmen, zoals olsalazine, mesalazine of sulfasalazine. Sommige laboratoria bieden tests op TPMTdeficiëntie aan, hoewel van deze tests niet is aangetoond dat ze alle patiënten met een risico op ernstige toxiciteit opsporen. Daarom is nauwlettende monitoring van de bloedceltellingen noodzakelijk. Aanzienlijke dosisverlagingen zijn doorgaans vereist voor homozygote TPMTdeficiënte patiënten om het ontstaan van levensbedreigende beenmergsuppressie te voorkomen.

Een mogelijk verband tussen verminderde TPMTactiviteit en secundaire leukemieën en myelodysplasie is gemeld bij personen die 6mercaptopurine kregen toegediend in combinatie met andere cytotoxische middelen (zie rubriek 4.8).

Wanneer wordt overgeschakeld tussen verschillende farmaceutische formuleringen van mercaptopurine is een verhoogde hematologische monitoring van de patiënt aanbevolen.

Immunosuppressie

Immunisatie met een vaccin dat levende organismen bevat, kan bij immuungecompromitteerde ontvangers een infectie veroorzaken. Daarom zijn immunisaties met vaccins die levende organismen bevatten, niet aanbevolen.

In elk geval mogen patiënten die in remissie zijn, geen vaccins met levende organismen krijgen toegediend totdat de patiënt geacht wordt in staat te zijn om op het vaccin te reageren. Het interval tussen de stopzetting van de chemotherapie en het herstel van het vermogen van de patiënt om op vaccins te reageren, is afhankelijk van de intensiteit en het type van de gebruikte geneesmiddelen die immunosuppressie veroorzaken, de onderliggende ziekte en andere factoren.

Gelijktijdige toediening van ribavirine en 6mercaptopurine wordt niet aanbevolen. Ribavirine kan de werkzaamheid van 6mercaptopurine verlagen en de toxiciteit ervan verhogen (zie rubriek 4.5).

Tijdens remissieinductie bij acute myelogene leukemie is het mogelijk dat de patiënt regelmatig een periode van relatieve beenmergaplasie moet overbruggen en het is belangrijk dat er gepaste ondersteunende voorzieningen beschikbaar zijn.

Het kan nodig zijn om de dosering van 6mercaptopurine te verlagen wanneer dit middel wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen die myelosuppressie als primaire of secundaire toxiciteit hebben (zie rubriek 4.5).

Hepatotoxiciteit

6mercaptopurine is hepatotoxisch en tijdens de behandeling moeten wekelijks ter controle leverfunctietests worden uitgevoerd. De plasmaconcentratie van gammaglutamyltransferase (GGT) kan in het bijzonder een voorspellende factor zijn voor stopzetting van de behandeling wegens hepatotoxiciteit. Frequentere controle kan aanbevolen zijn bij patiënten met vooraf bestaande leverziekte of bij patiënten die een andere, mogelijk hepatotoxische behandeling krijgen. Aan patiënten moet worden opgedragen onmiddellijk met 6mercaptopurine te stoppen bij symptomen van geelzucht (zie rubriek 4.8).

Renale toxiciteit

Tijdens remissieinductie, wanneer snelle cellysis plaatsvindt, moet de urinezuurconcentratie in bloed en urine worden gecontroleerd aangezien hyperurikemie en/of hyperuricosurie kunnen ontstaan met het risico op urinezuurnefropathie. Hydratatie en alkaliseren van de urine kunnen potentiële renale complicaties tot een minimum reduceren. Verminderde nier- en/of leverfunctie
Voorzichtigheid is geboden tijdens de toediening van 6mercaptopurine bij patiënten met een verminderde nier- en/of leverfunctie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Bij deze patiënten moet worden overwogen om de dosering te verlagen en de hematologische respons moet zorgvuldig worden gecontroleerd.

Pancreatitis bij offlabel behandeling van patiënten met inflammatoire darmziekte

Bij patiënten die voor inflammatoire darmziekte, een niet-goedgekeurde indicatie, worden behandeld, is gemeld dat pancreatitis optreedt bij een frequentie van $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ ('vaak').

Mutageniteit en carcinogeniciteit

Patiënten die immunosuppressiva krijgen, waaronder mercaptopurine, lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, met name huidkankers

(melanoom en nietmelanoom), sarcomen (Kaposi en nietKaposi) en *in situ* baarmoederhalskanker. Het verhoogde risico lijkt verband te houden met de mate en de duur van de immunosuppressie. Er is gemeld dat het staken van de immunosuppressie partiële regressie van de lymfoproliferatieve aandoening kan opleveren.

Een behandelingsregime met meerdere immunosuppressiva (waaronder thiopurines) dient daarom met voorzichtigheid te worden toegepast, omdat dit zou kunnen leiden tot lymfoproliferatieve aandoeningen, sommige met gerapporteerde fatale afloop. Een combinatie van meerdere gelijktijdig gegeven immunosuppressiva, verhoogt het risico op epsteinbarrvirus (EBV)geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen.

Er is een t—name van chromosoomafwijkingen waargenomen in de perifere lymfocyten bij patiënten met leukemie, bij een patiënt met hypernefroom die een onbekende dosis 6mercaptopurine kreeg en bij patiënten met chronische nierziekte die met doses van 0,4 tot 1,0 mg/kg/dag werden behandeld.

Gezien de werking van 6mercaptopurine op het cellulaire desoxyribonucleïnezuur (DNA) is het middel potentieel carcinogeen en moet het theoretische risico van carcinogenese bij deze behandeling in overweging worden genomen.

Er zijn twee gevallen gedocumenteerd van ontstaan van acute nietlymfatische leukemie bij patiënten die voor nietneoplastische aandoeningen 6mercaptopurine kregen toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen.

Er is één geval gemeld, waarbij een patiënt die voor pyoderma gangrenosum met 6mercaptopurine werd behandeld en later acute nietlymfatische leukemie ontwikkelde. Het is echter niet duidelijk of dit deel uitmaakte van het natuurlijke beloop van de ziekte of dat er een oorzakelijk verband was met 6mercaptopurine.

Bij een patiënt met de ziekte van Hodgkin die met 6mercaptopurine en meerdere, aanvullende cytotoxische middelen werd behandeld, ontstond acute myelogene leukemie.

Twaalf en een half jaar na de behandeling met 6mercaptopurine voor myasthenia gravis ontstond bij een vrouwelijke patiënt chronische myeloïde leukemie.

Er zijn gevallen van hepatosplenisch Tcellymfoom gemeld bij patiënten met inflammatoire darmziekte* die werden behandeld met azathioprine (de prodrug van 6mercaptopurine) of 6mercaptopurine en die al dan niet gelijktijdig werden behandeld met antiTNF—alfaantilichamen. Dit zeldzame type Tcellymfoom kent een agressief ziekteverloop en is meestal fataal (zie ook rubriek 4.8).

*Inflammatoire darmziekte, of IBD is een nietgoedgekeurde indicatie.

Macrofaagactivatiesyndroom

Macrofaagactivatiesyndroom (MAS) is een bekende, levensbedreigende aandoening die zich kan ontwikkelen bij patiënten met autoimmuunaandoeningen, in het bijzonder met inflammatoire darmziekte (*inflammatory bowel disease* — IBD; nietgoedgekeurde indicatie), en er zou mogelijk een verhoogde gevoeligheid kunnen zijn voor het ontwikkelen van de aandoening bij het gebruik van mercaptopurine. Als MAS optreedt, of wordt vermoed, dienen evaluatie en behandeling zo vroeg mogelijk te worden gestart, en dient de behandeling met mercaptopurine te worden stopgezet. Artsen dienen te letten op symptomen van infectie zoals EBV en cytomegalovirus (CMV), omdat dit bekende initiators voor MAS zijn.

Voedings en stofwisselingsstoornissen

Toediening van purineanalogen, azathioprine en mercaptopurine, verstoort mogelijk de route van niacine, wat kan leiden tot nicotinezuurdeficiëntie (pellagra). Enkele gevallen zijn gemeld met het gebruik van azathioprine en mercaptopurine, vooral bij patiënten met inflammatoire darmziekte (ziekte

van Crohn, colitis ulcerosa). Diagnose van pellagra dient te worden overwogen bij een patiënt die zich presenteert met gelokaliseerde gepigmenteerde uitslag (dermatitis); gastroenteritis (diarree); of neurologische defecten, waaronder cognitieve achteruitgang (dementie). Passende medische zorg met niacine/nicotinamidesuppletie moet worden gestart en een verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling met azathioprine moet worden overwogen.

Infecties

Patiënten die worden behandeld met 6mercaptopurine alleen of in combinatie met andere immunosuppressiva, inclusief corticosteroiden, hebben een verhoogde gevoeligheid voor een virus, schimmel en bacteriële infectie vertoond, inclusief ernstige of atypische infectie en virusreactivering. De infectieziekte en complicaties kunnen bij deze patiënten ernstiger zijn dan bij nietbehandelde patiënten.

Met eerdere blootstelling aan of infectie met het varicellazostervirus dient vóór aanvang van de behandeling rekening te worden gehouden. Lokale richtlijnen kunnen overwogen worden, indien nodig inclusief profylactische behandeling. Serologische tests vóór aanvang van de behandeling dienen overwogen te worden met betrekking tot hepatitis B. Lokale richtlijnen kunnen overwogen worden, inclusief profylactische behandeling voor gevallen die positief zijn bevestigd door middel van serologische tests. Er zijn gevallen van neutropene sepsis gemeld bij patiënten die 6mercaptopurine voor ALL ontvingen.

Als de patiënt tijdens de behandeling wordt geïnfecteerd, moeten gepaste maatregelen worden getroffen, zoals een geschikte antimicrobiële behandeling en ondersteunende zorg.

Patiënten met NUDT15variant

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door 6mercaptopurine, zoals vroegtijdige leukopenie en alopecia, door conventionele doses van thiopurinetherapie. Zij hebben doorgaans een dosisvermindering nodig, met name de patiënten die homozygoot zijn voor de NUDT15variant (zie rubriek 4.2). De frequentie van NUDT15 c.415C>T heeft een etnische variabiliteit van ongeveer 10% bij OostAziaten, 4% bij latino's, 0,2% bij Europeanen en 0% bij Afrikanen. Nauwlettend controleren van het bloedbeeld is in elk geval noodzakelijk.

Pediatrische patiënten

Er zijn gevallen van symptomatische hypoglykemie gemeld bij kinderen met ALL die 6mercaptopurine kregen toegediend (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). De meeste van de gemelde gevallen waren kinderen jonger dan zes jaar of met een lage *body mass index*.

Interacties

Xanthineoxidaseremmers

Patiënten die met de xanthineoxidaseremmers allopurinol, oxipurinol of thiopurinol en 6mercaptopurine worden behandeld, mogen slechts 25% van de gebruikelijke dosis 6mercaptopurine krijgen toegediend, aangezien allopurinol het katabolisme van 6mercaptopurine vertraagt (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening en rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Anticoagulantia

Wanneer gelijktijdig orale anticoagulantia met 6mercaptopurine worden toegediend, wordt extra monitoring van de INR (*International Normalised Ratio*) aanbevolen (zie rubriek 4.5).

TPMTdeficiëntie

Er bestaan personen met een erfelijke deficiëntie van het enzym thiopurinemethyltransferase (TPMT). Na het opstarten van behandeling met 6-mercaptopurine kunnen zij abnormaal gevoelig zijn voor het

myelosuppressieve effect van 6-mercaptopurine en kunnen zij vatbaar zijn voor het ontstaan van snelle beenmergsuppressie. Dit probleem kan worden verergerd door gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die TPMT remmen, zoals olsalazine, mesalazine of sulfasalazine. Er is ook melding gemaakt van een mogelijk verband tussen verminderde TPMTactiviteit en secundaire leukemieën en myelodysplasie bij personen die 6-mercaptopurine in combinatie met andere cytotoxische middelen kregen toegediend (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). Ongeveer 0,3% (1:300) van de patiënten heeft weinig of geen detecteerbare enzymactiviteit. Ongeveer 10% van de patiënten heeft een lage of matige TPMTactiviteit en 90% van de personen heeft een normale TPMTactiviteit. Er is mogelijk ook een groep van ongeveer 2% die een zeer hoge TPMTactiviteit heeft. Bepaalde laboratoria bieden de mogelijkheid om TPMTdeficiëntie te testen, hoewel is gebleken dat deze tests niet alle patiënten met een risico op ernstige toxiciteit detecteren. Daarom is een zorgvuldige controle van het bloedbeeld nog steeds noodzakelijk.

Kruisresistentie

Er vindt meestal kruisresistentie plaats tussen 6mercaptopurine en 6thioguanine.

Overgevoeligheid

Bij patiënten van wie wordt vermoed dat zij in het verleden een overgevoeligheidsreactie op 6mercaptopurine hebben gehad, mag het gebruik van de prodrug ervan, azathioprine, niet worden aanbevolen, tenzij op basis van allergologische tests is bevestigd dat de patiënt overgevoelig is voor 6mercaptopurine en negatief testte voor azathioprine. Aangezien azathioprine een prodrug van 6mercaptopurine is, moeten patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor azathioprine worden getest op overgevoeligheid voor 6mercaptopurine voordat een behandeling wordt opgestart.

Syndroom van LeschNyhan

Beperkte aanwijzingen suggereren dat noch 6mercaptopurine noch de prodrug ervan, azathioprine, doeltreffend zijn bij patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening van totale hypoxanthineguaninesfosforibosyltransferasedeficiëntie (syndroom van LeschNyhan). Bij deze patiënten wordt het gebruik van 6mercaptopurine of azathioprine niet aanbevolen.

Blootstelling aan uvlicht

Patiënten die met 6mercaptopurine worden behandeld, zijn gevoeliger voor de zon. Blootstelling aan zonlicht en uvlicht moet worden beperkt en aan patiënten moet worden aanbevolen om beschermende kledij te dragen en zonnecrème met een hoge beschermingsfactor te gebruiken.

Hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactoseintolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Veilige verwerking van 6mercaptopurine tabletten — Zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De toediening van 6-mercaptopurine met voedsel kan de systemische blootstelling enigszins verlagen. 6mercaptopurine kan met voedsel of op een lege maag worden ingenomen, maar patiënten moeten wel steeds dezelfde wijze van toediening gebruiken om een grote variabiliteit in blootstelling te vermijden. De dosis mag niet met melk of zuivelproducten worden ingenomen, aangezien deze producten xanthineoxidase, een enzym dat 6-mercaptopurine metaboliseert, bevatten en dit tot een verlaagde plasmaconcentratie van mercaptopurine kan leiden.

Effecten van mercaptopurine op andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van het gelekoortsvaccin is gecontraïndiceerd wegens het risico op fatale ziekte bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.3).

Vaccinaties met andere vaccins die levende organismen bevatten, worden niet aanbevolen bij immuungecompromitteerde personen (zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia

Remming van het anticoagulerend effect van warfarine is gemeld, wanneer dit wordt gegeven in combinatie met 6-mercaptopurine. Monitoring van de INRwaarde (*International Normalised Ratio*) wordt aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening met orale anticoagulantia.

Antiepileptica

Cytotoxische middelen kunnen de intestinale absorptie van fenytoïne verminderen. Zorgvuldige monitoring van de serumspiegels van fenytoïne wordt aanbevolen. De spiegels van andere antiepileptica kunnen eveneens worden gewijzigd. Tijdens behandeling met 6-mercaptopurine moeten de serumspiegels van antiepileptica nauwlettend worden gecontroleerd en zo nodig moet de dosis worden aangepast.

Effecten van andere geneesmiddelen op 6-mercaptopurine Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol en andere xanthineoxidaseremmers

De activiteit van xanthineoxidase wordt geremd door allopurinol, oxipurinol en thiopurinol en resulteert in een verminderde omzetting van biologisch actief 6-thioinosinezuur naar biologisch inactief 6-thiourinezuur.

Wanneer allopurinol en 6-mercaptopurine gelijktijdig worden toegediend, is het essentieel dat slechts een kwart van de gebruikelijke dosis 6-mercaptopurine wordt gegeven aangezien allopurinol de omzettingssnelheid van 6-mercaptopurine via xanthineoxidase verlaagt. Ook andere xanthineoxidaseremmers, zoals febuxostat, kunnen de omzetting van mercaptopurine verlagen en gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen aangezien er niet voldoende gegevens zijn om een juiste dosisverlaging te bepalen.

Aminosalicylaten

Er is *in vitro* en *in vivo* bewijs dat aminosalicylaatderivaten (bijv. olsalazine, mesalazine of sulfasalazine) het TPMT-enzym remmen. Daarom kan het nodig zijn om lagere doses van 6-mercaptopurine te overwegen bij gelijktijdige toediening met aminosalicylaatderivaten (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Methotrexaat

Methotrexaat (20 mg/m², oraal) verhoogde de AUC van 6-mercaptopurine met ongeveer 31% en methotrexaat (2 of 5 g/m², intraveneus) verhoogde de AUC van 6-mercaptopurine met respectievelijk 69% en 93%. Wanneer 6-mercaptopurine gelijktijdig met een hoge dosis methotrexaat wordt toegediend, moet de dosis worden aangepast en moet het aantal witte bloedcellen nauwgezet opgevolgd worden.

Infliximab

Er zijn interacties waargenomen tussen azathioprine, een prodrug van 6-mercaptopurine, en infliximab. Patiënten bij wie de behandeling met azathioprine werd voortgezet, ondervonden tijdelijke verhogingen in de 6-TGN-concentratie (6-thioguaninenucleotide, een werkzame metaboliet van azathioprine) en verlagingen in de gemiddelde leukocytentelling in de eerste weken na infusie met infliximab. Na 3 maanden keerden deze concentraties terug naar de beginwaarden. Daarom is nauwkeurige controle van de hematologische parameters noodzakelijk als Purinethol gelijktijdig wordt toegediend met infliximab.

Ribavirine

Ribavirine remt het enzym inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH), wat tot een lagere productie van de werkzame 6thioguaninenucleotiden leidt. Na gelijktijdige toediening van een prodrug van 6mercaptopurine met ribavirine is ernstige myelosuppressie gemeld. Gelijktijdige toediening van ribavirine en 6mercaptopurine wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen: metabolisme).

Myelosuppressieve middelen

Wanneer 6mercaptopurine met andere myelosuppressieve middelen wordt gecombineerd, is voorzichtigheid geboden. Op basis van hematologische controle kunnen dosisverlagingen noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Het bewijs voor teratogeniciteit van 6mercaptopurine bij mensen is niet eenduidig. Zowel seksueel actieve mannen als vrouwen moeten doeltreffende anticonceptiemethoden toepassen tijdens de behandeling en nog eens gedurende minstens drie maanden na de laatst toegediende dosis. De resultaten van dieronderzoek duiden op embryotoxische en embryoletale effecten (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

6mercaptopurine mag niet worden gegeven aan patiënten die zwanger zijn of waarschijnlijk zwanger zullen worden zonder de risico's zorgvuldig af te wegen tegen de baten.

Het is gebleken dat er aanzienlijke transplacentale en transamniotische overdracht van 6mercaptopurine en de metaboliëten ervan plaatsvindt van de moeder naar de foetus.

Er zijn meldingen van premature geboorte en van een laag geboortegewicht na maternale blootstelling aan 6mercaptopurine. Ook zijn er meldingen van congenitale afwijkingen en spontane abortus na maternale of paternale blootstelling. Multiële congenitale afwijkingen zijn gemeld na behandeling van de moeder met 6mercaptopurine in combinatie met andere chemotherapeutica.

Een recenter epidemiologisch rapport duidt erop dat er geen sprake is van een verhoogd risico op preterm geboorte, laag geboortegewicht aterm of congenitale afwijkingen bij vrouwen die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn geweest aan mercaptopurine.

Aanbevolen wordt de pasgeborenen van vrouwen die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn geweest aan mercaptopurine, te controleren op hematologische afwijkingen en immuunsysteemstoornissen.

Borstvoeding

6mercaptopurine is aangetoond in het colostrum en de moedermelk van vrouwen die werden behandeld met azathioprine en daarom mogen vrouwen die met 6mercaptopurine worden behandeld, geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Het effect van behandeling met 6-mercaptopurine op de vruchtbaarheid bij de mens is niet bekend, maar er is melding gemaakt van succesvol vader/moederschap na behandeling in de kindertijd of adolescentie.

Na blootstelling aan 6-mercaptopurine in combinatie met corticosteroïden is voorbijgaande ernstige oligospermie gemeld.

Blootstelling van de moeder:

Na behandeling met 6mercaptopurine, toegediend als enkelvoudige chemotherapie tijdens de zwangerschap bij de mens, vooral wanneer het vóór de bevruchting of na het eerste trimester werd toegediend, zijn normale nakomelingen geboren.

Na blootstelling van de moeder zijn gevallen van abortus en vroeggeboorte gemeld. Na blootstelling van de moeder aan behandeling met 6mercaptopurine in combinatie met andere chemotherapeutica zijn meerdere congenitale afwijkingen gemeld.

Blootstelling van de vader:

Na blootstelling van de vader aan 6mercaptopurine zijn congenitale afwijkingen en spontane abortus gemeld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens over de invloed van 6mercaptopurine op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Een nadelige invloed op deze activiteiten kan niet worden voorspeld op basis van de farmacologie van het geneesmiddel.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De belangrijkste bijwerking van behandeling met 6mercaptopurine is beenmergsuppressie met leukopenie en trombocytopenie als gevolg.

Er is een gebrek aan actuele klinische documentatie voor 6mercaptopurine als ondersteuning om de frequentie van bijwerkingen nauwkeurig te bepalen. De frequentie categorieën die aan de bijwerkingen hieronder werden toegewezen, zijn schattingen: voor de meeste bijwerkingen zijn er geen gepaste gegevens beschikbaar om de incidentie te berekenen. De incidentie van bijwerkingen kan variëren afhankelijk van de dosis die wordt toegediend en ook wanneer het geneesmiddel in combinatie met andere therapeutische middelen wordt toegediend.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende gebeurtenissen zijn als bijwerkingen geïdentificeerd. De bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie:

zeer vaak ($\geq 1/10$),

vaak ($\geq 1/100, < 1/10$),

soms ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$),

zelden ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$),

zeer zelden ($< 1/10\ 000$), en

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

bij pediatrie patiënten

Lichaamssysteem		Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Bacteriële en virusinfecties, infecties gerelateerd aan neutropenie
Neoplasmata, benigne, maligne en nietgespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Zelden	Neoplasmata, inclusief lymfoproliferatieve aandoeningen, huidkankers (melanomen en nietmelanomen), sarcomen (Kaposi en nonKaposisarcomen) en <i>in situ</i> baarmoederhalskanker (zie rubriek 4.4)
	Zeer zelden	Secundaire leukemie en myelodysplasie (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend	Hepatosplenisch Tcellymfoom bij patiënten met inflammatoire darmziekte (IBD) (een nietgoedgekeurde indicatie) bij gebruik in combinatie met TNFmiddelen (zie rubriek 4.4)
Bloed en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Beenmergsuppressie, leukopenie en trombocytopenie
	Vaak	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties met de volgende manifestaties zijn gemeld: artralgie, huiduitslag, geneesmiddelenkoorts
	Zelden	Overgevoeligheidsreacties met de volgende manifestaties zijn gemeld: gezichtsoedeem
Voedings en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexie
	Niet bekend	Hypoglykemie# Pellagra (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Nausea, braken, pancreatitis bij de populatie met IBD (een nietgoedgekeurde indicatie), stomatitis
	Zelden	Orale ulceratie, pancreatitis (in de goedgekeurde indicatie)
	Zeer zelden	Intestinale ulceratie
Lever en galaandoeningen	Vaak	Biliaire stasis, hepatotoxiciteit
	Soms	Levernecrose
Huid en onderhuidaandoeningen	Zelden	Alopecia, erythema nodosum
	Niet bekend	Fotosensibiliteit
Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen	Zelden	Voorbijgaande oligospermie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lever en galaandoeningen

6mercaptopurine is hepatotoxisch bij dieren en bij de mens. De histologische bevindingen bij de mens hebben levernecrose en biliare stasis aangetoond.

De incidentie van hepatotoxiciteit varieert aanzienlijk en kan bij elke dosis optreden, maar vaker wanneer de aanbevolen dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag of 75 mg/m² lichaamsoppervlakte per dag wordt overschreden.

Controle van de leverfunctietests kan een vroege opsporing van hepatotoxiciteit bewerkstelligen. De plasmaconcentratie van gammaglutamyltransferase (GGT) kan in het bijzonder een voorspellende factor zijn voor stopzetting van de behandeling wegens hepatotoxiciteit. Hepatotoxiciteit is doorgaans reversibel wanneer de behandeling met 6mercaptopurine tijdig wordt stopgezet, maar fatale leverschade heeft reeds plaatsgevonden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B1000 Brussel Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
email: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen en verschijnselen:

Gastrointestinale effecten, waaronder nausea, braken en diarree en anorexie kunnen vroege symptomen van overdosering zijn die zijn voorgekomen. Het belangrijkste toxische effect is op het beenmerg, met myelosuppressie als gevolg. De kans is groot dat hematologische toxiciteit ernstiger is bij chronische overdosering dan bij eenmalige inname van 6mercaptopurine. Gestoorde leverfunctie en gastroenteritis kunnen ook optreden.

Het risico op overdosering is ook verhoogd wanneer xanthineoxidaseremmers gelijktijdig met 6mercaptopurine worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Behandeling:

Aangezien er geen antidotum bekend is, moet het bloedbeeld zorgvuldig worden gecontroleerd en moeten, indien nodig, algemene ondersteunende maatregelen, samen met een gepaste bloedtransfusie, worden ingesteld. Actieve maatregelen (zoals het gebruik van actieve kool) zijn mogelijk niet doeltreffend bij overdosering met 6mercaptopurine, tenzij deze maatregelen binnen 60 minuten na inname kunnen plaatsvinden.

Verdere behandeling moet worden ingesteld op basis van klinische indicaties of aanbevelingen van de nationale antigifcentra, indien beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, antimetabolieten, purineanalogen, ATCcode: L01BB02

Werkingsmechanisme

6mercaptopurine is een sulfydrylanaloon van de purinebasen adenine en hypoxanthine en werkt als een cytotoxische antimetaboliët.

6mercaptopurine is een inactieve prodrug die werkt als een purineantagonist, maar voor een cytotoxische werking is cellulaire opname en intracellulair anabolisme tot thioguaninenucleotiden vereist. De 6mercaptopurinemetabolieten remmen de *de novo* purinesynthese en purinenucleotide-interconversies. De thioguaninenucleotiden worden ook ingebouwd in nucleïnezuren en dit draagt bij aan de cytotoxische effecten van de werkzame stof. Er is doorgaans sprake van kruisresistentie tussen 6mercaptopurine en 6thioguanine.

Farmacodynamische effecten

Het cytotoxische effect van 6mercaptopurine kan in verband worden gebracht met de concentratie van thioguaninenucleotiden afgeleid van 6mercaptopurine in rode bloedcellen, maar niet met de plasmaconcentratie van 6mercaptopurine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van oraal 6mercaptopurine toont een aanzienlijke interindividuele variabiliteit, waarschijnlijk als gevolg van het 'first pass' metabolisme ervan. Bij orale toediening van een dosering van 75 mg/m² bij zeven pediatrische patiënten bedroeg de biologische beschikbaarheid gemiddeld 16% van de toegediende dosis, met een bereik van 5 tot 37%.

Na orale toediening van 6mercaptopurine in een dosis van 75 mg/m² bij 14 kinderen met acute lymfatische leukemie bedroeg de gemiddelde C_{max} 0,89 µM, met een bereik van 0,29 – 1,82 µM, en bedroeg de T_{max} 2,2 uur, met een bereik van 0,5 – 4 uur.

De gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid van 6mercaptopurine was ongeveer 26% lager na toediening met voedsel en melk in vergelijking met toediening na een nuchtere nacht. 6mercaptopurine is niet stabiel in melk door de aanwezigheid van xanthineoxidase (30% afbraak binnen 30 minuten) (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Distributie

Na intraveneuze of orale toediening zijn de concentraties 6mercaptopurine in cerebrospinaal vocht (CSV) laag of verwaarloosbaar (CSV: plasmaverhoudingen van 0,05 tot 0,27). Na intrathecale toediening zijn de concentraties in CSV hoger.

Biotransformatie

6mercaptopurine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door tal van stapsgewijze routes tot actieve en inactieve metabolieten. Door het complexe metabolisme verklaart de remming van één enzym niet alle gevallen van een gebrek aan werkzaamheid en/of uitgesproken myelosuppressie. De belangrijkste enzymen die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van 6mercaptopurine of de afgeleide metabolieten ervan, zijn: het polymorfe enzym thiopurine S-methyltransferase (TPMT), xanthineoxidase, inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH) en hypoxanthineguaninesforibosyltransferase (HPRT). Andere enzymen die betrokken zijn bij de vorming van actieve en inactieve metabolieten zijn: guanosinemonofosfaatsynthetase (GMPS, die TGN's vormen) en inosinetrifosfaatpyrofosfatase (ITPase). Er zijn ook meerdere inactieve metabolieten die via andere routes worden gevormd.

Er is aangetoond dat polymorfismen in de genen die coderen voor de verschillende enzymsystemen die betrokken zijn bij het metabolisme van 6mercaptopurine, bijwerkingen van behandeling met 6mercaptopurine kunnen voorspellen. Bij personen met TPMTdeficiëntie kunnen bijvoorbeeld zeer hoge cytotoxische thioguaninenucleotideconcentraties ontstaan (zie rubriek 4.4).

Eliminatie

In een onderzoek met 22 volwassen patiënten bedroegen de gemiddelde klaring en halfwaardetijd van 6mercaptopurine na intraveneuze infusie respectievelijk 864 ml/min/m² en 0,9 uur. De gemiddelde renale klaring die bij 16 van deze patiënten werd gemeld, bedroeg 191 ml/min/m². Na intraveneuze toediening werd slechts ongeveer 20% van de dosis in de urine uitgescheiden als intact geneesmiddel. In een onderzoek met 7 pediatrische patiënten bedroegen de gemiddelde klaring en halfwaardetijd van 6mercaptopurine na intraveneuze infusie respectievelijk 719 (± 610) ml/min/m² en 0,9 (± 0,3) uur.

Speciale patiëntenpopulaties

- *Ouderen*

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd bij ouderen (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

- *Verminderde nierfunctie*

Onderzoek met een prodrug van 6mercaptopurine heeft geen verschil in de farmacokinetiek van 6mercaptopurine aangetoond bij uremische patiënten in vergelijking met niertransplantatiepatiënten. Er is weinig bekend over de actieve metabolieten van 6mercaptopurine bij een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

6mercaptopurine en/of de metabolieten ervan worden via hemodialyse uitgescheiden; tijdens een dialyse van 8 uur wordt ongeveer 45% van de radioactieve metabolieten verwijderd.

- *Verminderde leverfunctie*

Een onderzoek met een prodrug van 6mercaptopurine werd uitgevoerd bij drie groepen van niertransplantatiepatiënten: patiënten zonder leverziekte, patiënten met een verminderde leverfunctie (maar geen cirrose) en patiënten met een verminderde leverfunctie en cirrose. Het onderzoek toonde aan dat de blootstelling aan 6mercaptopurine 1,6 maal hoger was bij patiënten met een verminderde leverfunctie (maar geen cirrose) en 6 maal hoger was bij patiënten met een verminderde leverfunctie en cirrose, in vergelijking met patiënten zonder leverziekte (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Genotoxiciteit

6mercaptopurine is, net als andere antimetabolieten, mutageen en veroorzaakt *in vitro* en *in vivo* chromosoomafwijkingen bij muizen en ratten.

Carcinogeniciteit

Gezien het genotoxische potentieel is 6mercaptopurine mogelijk carcinogeen.

Teratogeniciteit

6mercaptopurine veroorzaakt embryoletaliteit en ernstige teratogene effecten bij muis, rat, hamster en konijn in doses die voor de moeder niet toxisch zijn. Bij alle diersoorten zijn de mate van embryotoxiciteit en het type misvormingen afhankelijk van de dosis en het stadium van de dracht op het moment van toediening.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Gemodificeerd maïszetmeel
Stearinezuur
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke fles en in de doos, ter bescherming tegen licht. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruine glazen fles met 25 tabletten met een kindveilige sluiting van polyethyleen/polypropyleen met hoge dichtheid en inductiewarmteverzegeling.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Veilige hantering

Het is aanbevolen om 6mercaptopurine tabletten te hanteren overeenkomstig de geldende lokale aanbevelingen en/of regelgeving voor het hanteren en verwijderen van cytotoxische middelen.

Iemand die Purinethol hanteert, moet vóór en na toediening van een dosis de handen wassen. Om het risico op blootstelling te beperken, moeten ouders en zorgverleners wegwerphandschoenen dragen wanneer ze Purinethol hanteren.

Contact van Purinethol met de huid of slijmvliesen moet worden vermeden. Als Purinethol in aanraking komt met de huid of slijmvliesen, moeten deze onmiddellijk en zorgvuldig worden gewassen met water en zeep.

Vrouwen die zwanger zijn, zwanger willen worden of borstvoeding geven, mogen Purinethol niet hanteren (zie rubriek 4.6).

Ouders/zorgverleners en patiënten moeten worden geadviseerd om Purinethol uit het zicht en bereik van kinderen te houden, bij voorkeur in een afgesloten kast. Accidentele inname kan fataal zijn voor kinderen.

Verwijdering

Purinethol is cytotoxisch. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd in overeenstemming met lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België: BE058563

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 mei 1962.
Datum van laatste verlenging: {DD/MM/JJJJ}

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2023.