

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Purimmun 50 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg merkaptopuriinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

– Laktoosi: 59 mg per tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Pyöreä 6 mm:n kellertävä tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Purimmun on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja lapsille akuutin promyelosyyttileukemian (APL) / akuutin myeloisen leukemian alalajin M3 (AML M3) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Purimmun-hoito on annettava akuuttia promyelosyyttileukemiaa (AML M3) sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa.

6-merkaptopuriini voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan, mutta antotavan pitää olla aina sama. 6-merkaptopuriinia ei saa ottaa maidon tai meijerituotteiden kanssa (ks. kohta 4.5). 6-merkaptopuriini pitää ottaa vähintään 1 tunti ennen maidon tai meijerituotteiden käyttöä tai aikaisintaan 2 tuntia sen jälkeen.

Potilasryhmät

Aikuiset ja lapset

Tavanomainen annos aikuisille ja lapsille on 2,5 mg/painokg/vrk tai kehon pinta-alan perusteella $50 \square 75 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$, mutta annos ja hoidon kesto riippuvat Purimmun-hoidon yhteydessä käytettävien muiden solunsalpaajien tyypistä ja annostuksesta.

Annostus on säädettävä tarkoin kullekin potilaalle yksilöllisesti.

6-merkaptopuriinia on käytetty akuutin leukemian hoitoon osana erilaisia yhdistelmähoitoja, joten tiedot pitää tarkistaa kirjallisuudesta.

Iäkkäät

Tähän potilasryhmään kuuluvien potilaiden munuaisten ja maksan toimintaa kehoitetaan seuraamaan. Jos vajaatoimintaa havaitaan, suositellaan harkitsemaan Purimmun-annoksen pienentämistä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostuksen pienentämistä pitää harkita (ks. kohta 5.2).

Maksan toiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostuksen pienentämistä pitää harkita (ks. kohta 5.2).

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Ksantiinioksidaasin estäjien, kuten allopurinolin, ja 6-merkaptopuriinin samanaikaisessa käytössä on tärkeää, että 6-merkaptopuriinia annetaan vain neljännes (25 %) tavanomaisesta annoksesta, sillä allopurinoli vähentää 6-merkaptopuriinin kataboliaa (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on TPMT-entsyymin puutos

Jos potilaalla on perinnöllinen tiopuriini-S-metyylitransferaasientsyymin (TPMT) vähentynyt aktiivisuus tai aktiivisuuden täydellinen puuttuminen, 6-merkaptopuriinin vaikea-asteisen toksisuuden riski on 6-merkaptopuriinin tavanomaisilla annoksilla tavallista suurempi, joten annosta on yleensä tarpeen pienentää huomattavasti.

Optimaalista aloitusannosta potilaille, joilla on homotsygoottinen puutos, ei ole määritetty (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2).

Valtaosa potilaista, joilla on heterotsygoottinen TPMT:n aktiivisuuden puutos, sietävät 6-merkaptopuriinin suositusannokset, mutta joidenkin annosta voi olla tarpeen pienentää. TPMT:n aktiivisuuden geno- ja fenotyypitykseen on saatavissa testejä (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2).

Potilaat, joilla on NUDT15-geenivariantti

Jos potilaalla on perinnöllinen mutatoitunut NUDT15-geeni, 6-merkaptopuriinin vaikean toksisuuden riski on tavallista suurempi (ks. kohta 4.4). Näiden potilaiden annosta on yleensä tarpeen pienentää, etenkin jos potilaalla on homotsygoottinen NUDT15-variantti (ks. kohta 4.4). Ennen

6-merkaptopuriinihoidon aloittamista voidaan harkita NUDT15-varianttien genotyypitystä. Veren kuvan tarkka seuranta on joka tapauksessa välttämätöntä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys merkaptopuriinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Samanaikainen käyttö keltakuumerokotteen kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

6-merkaptopuriini on aktiivinen solunsalpaaja, joka on tarkoitettu käytettäväksi vain tällaisten lääkeaineiden käyttöön perehtyneen lääkärin ohjauksessa.

Rokotukset eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla voivat aiheuttaa immuunipuutteiselle potilaalle infektiota. Rokotuksia eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla ei siten suositella.

Purimmun-tablettien turvallinen käsittely

Ks. kohta 6.6.

Ribaviriiniin ja 6-merkaptopuriiniin samanaikaista käyttöä ei suositella. Ribaviriini voi vähentää 6-merkaptopuriinin tehoa ja lisätä sen toksisuutta (ks. kohta 4.5).

Seuranta

6-merkaptopuriini on luuytimen toimintaa voimakkaasti lamaava aine, joten täydellinen verenkuva on määritettävä remission induktion aikana päivittäin. Potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana.

Luuydinlama

Hoito 6-merkaptopuriinilla aiheuttaa luuydinlaman, josta aiheutuu leukopeniaa ja trombosytopeniaa ja harvinaisemmissa tapauksissa anemia. Remission induktion aikana täydellinen verenkuva on määritettävä päivittäin, ja ylläpito-hoidon aikana hematologisia parametreja on seurattava tarkoin.

Kun hoito on lopetettu, leukosyytti- ja trombosyttimäärät vähenevät edelleen, joten hoito on lopetettava heti, kun havaitaan ensimmäisiä viitteitä määrien poikkeavan suuresta vähenemisestä.

Jos 6-merkaptopuriinihoito lopetetaan riittävän ajoissa, luuydinlama korjautuu.

Potilaalla saattaa esiintyä akuutin myeloïsen leukemian remission induktion aikana usein suhteellisen luuydinplasian jakso. Tällöin on tärkeää, että riittävät tukitoimenpiteet ovat saatavissa.

Purimmun-annostusta saattaa olla tarpeen pienentää, jos samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, joiden ensi- tai toissijainen toksisuus on luuydinlama (ks. kohta 4.5).

Maksatoksisuus

Purimmun on maksatoksinen, joten maksan toimintakokeita pitää seurata hoidon aikana viikoittain. Gammaglutamyyli-transferraasipitoisuus (gamma-GT) plasmassa voi erityisesti ennakoita hoidon keskeyttämistä maksatoksisuuden vuoksi. Jos potilaalla on ennestään maksasairaus tai hän saa muuta mahdollisesti maksatoksista hoitoa, tiheämpi seuranta voi olla

suositeltavaa. Potilasta pitää neuvoa lopettamaan Purimmun-hoito heti, jos hänelle ilmenee ikterusta.

Tuumorilyysioireyhtymä

Kun remission induktion aikana tapahtuu nopea solulyysi, veren ja virtsan virtsahappopitoisuutta on seurattava, sillä potilaalle saattaa kehittyä hyperurikemia ja/tai hyperurikosuria, joihin liittyy virtsahapponefropatian riski.

TPMT-entsyymin puutos

Henkilöt, joilla on perinnöllinen tiopuriini-S-metyylitransferaasientsyymin (TPMT) puutos, saattavat olla epätavallisen herkkiä 6-merkaptopuriinin luuydinlamma aiheuttavalle vaikutukselle, ja heille voi kehittyä luuydinlama nopeasti 6-merkaptopuriinihoidon aloittamisen jälkeen. Muiden TPMT-entsyymiä estävien lääkkeiden, kuten olsalatsiinin, mesalatsiinin tai sulfasalatsiinin, samanaikainen käyttö voi pahentaa tätä. Vähentyneen TPMT-entsyymin aktiivisuuden ja sekundaaristen leukemioiden välillä voi myös olla yhteys, ja 6-merkaptopuriinin käytössä yhdistelmänä muiden solunsalpaajien kanssa on raportoitu myelodysplasiaa (ks. kohta 4.8).

Noin 0,3 % :lla (1:300) potilaista entsyymin aktiivisuus on vähäistä tai sitä ei ole havaittavissa. TPMT:n aktiivisuus on noin 10 %:lla potilaista vähäistä tai kohtalaista, ja 90 % :lla TPMT:n aktiivisuus on normaali. Noin 2 % :lla potilaista TPMT-entsyymin aktiivisuus saattaa olla hyvin suuri. Jotkut laboratoriot voivat testata TPMT-entsyymin puutoksen, mutta näistä testeistä on todettu, etteivät ne tunnista kaikkia potilaita, joilla on vaikea-asteisen toksisuuden riski. Veren kuvan tarkka seuranta on siis edelleen välttämätöntä.

Ristiresistenssi

6-merkaptopuriinin ja 6-tioguaaniinin välillä esiintyy tavallisesti ristiresistenssiä.

Yliherkkyys

Jos potilaalla epäillään olleen yliherkkyysreaktio 6-merkaptopuriinille, sen aihiolääke atsatiopriinin käyttöä ei suositella, paitsi jos allergiatesteillä on varmistettu, että potilas on yliherkkä 6-merkaptopuriinille, mutta atsatiopriinitesti on negatiivinen.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

6-merkaptopuriinin käytössä munuaisten vajaatoimintaa ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on oltava varovainen. Näiden potilaiden annostuksen pienentämistä on harkittava, ja hematologista vastetta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.2 ja kohta 5.2 Farmakokinetiikka).

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Immunosuppressiivista hoitoa, mukaan lukien merkaptopuriinia, saavilla potilailla on muita suurempi lymfoproliferatiivisten sairauksien ja muiden syöpien, etenkin ihosyöpien (melanooma ja eimelanoottinen ihosyöpä), sarkoomien (Kaposin sarkooman ja muun kuin Kaposin sarkooman) sekä kohdunkaulan syövän *in situ* riski. Lisääntynyt riski näyttää liittyvän immunosuppression asteeseen ja keston. On raportoitu, että immunosuppression päättymisen saattaa saada lymfoproliferatiivisen sairauden osittaiseen regressioon.

Useita immunosuppressiivisia aineita (tiopuriineja mukaan lukien) sisältävien hoito-ohjelmien käytössä pitää siksi olla varovainen, sillä seurauksena voi olla lymfoproliferatiivisia sairauksia, joista osan on raportoitu johtaneen potilaan kuolemaan. Useiden immunosuppressiivisten aineiden yhdistelmän samanaikainen käyttö lisää Epstein–Barrin virukseen (EBV) liittyvien lymfoproliferatiivisten sairauksien riskiä.

Leukemiaa sairastavien potilaiden, mainitsemattoman suuruisen 6-merkaptopuriiniannoksen saaneen hypernefroomapotilaan ja annoksia 0,4–1,0 mg/kg/vrk saaneiden kroonista munuaissairautta sairastavien potilaiden perifeerisissä lymfosyyteissä havaittiin kromosomipoikkeavuuksien lisääntymistä.

Kahdessa tapauksessa on dokumentoitu, että 6-merkaptopuriinia yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa saaneilla akuuttia ei-lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla esiintyi kasvaimiin liittymättömiä sairauksia. Yhdessä tapauksessa on raportoitu, että 6-merkaptopuriinia märkäisen ihotulehduksen (*pyoderma gangrenosum*) hoitoon saaneelle potilaalle kehittyi myöhemmin akuutti eilymfaattinen leukemia. Ei kuitenkaan ole selvää, oliko kyseessä sairauden luonnollinen kulku vai oliko 6-merkaptopuriinilla syy-yhteys tapahtumaan. 6-merkaptopuriinia ja useita muita solunsalpaajia Hodgkinin taudin hoitoon saaneelle potilaalle kehittyi akuutti myelogeeninen leukemia.

Kun eräs naispotilas oli saanut 6-merkaptopuriinia kaksitoista ja puoli vuotta myasthenia gravisin hoitoon, hänelle kehittyi krooninen myeloinen leukemia.

Tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet 6-merkaptopuriinia yhdistelmänä TNF:n estäjien kanssa, on raportoitu hepatospleenistä T-solulymfoomaa (ks. kohta 4.8).

Infektiot

6-merkaptopuriinia monoterapiana tai yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden, mukaan lukien kortikosteroidien, kanssa käytävillä potilailla on osoitettu lisääntynyttä herkkyyttä virus-, sieni- ja bakteeri-infektioille, myös vaikea-asteisille tai epätyypillisille infektioille ja viruksen reaktivaatiolle. Infektiosairaudet ja -komplikaatiot voivat olla vakavampia näillä potilailla kuin potilailla, jotka eivät saa hoitoa.

Aiempi vesirokkovirusaltistus tai -infektio pitää ottaa huomioon ennen hoidon aloittamista. Paikalliset ohjeistot voidaan huomioida, mukaan lukien estohoito tarvittaessa. Ennen hoidon aloittamista pitää harkita hepatiitti B:n serologista testausta. Jos serologisten testien tulos varmistuu positiiviseksi, paikalliset ohjeistot voidaan huomioida, mukaan lukien estohoito. 6-merkaptopuriinia saaneilla potilailla on raportoitu infektioita, joihin on liittynyt neutropeniaa. Jos potilaalla on hoidon aikana infektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, joihin voi kuulua viruslääkehoito ja tukihoido.

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä on tunnettu hengenvaarallinen sairaus, joka saattaa kehittyä autoimmuunisairauksia, etenkin tulehduksellista suolistosairautta (ei hyväksytyt käyttöaiheet) sairastaville potilailla. Merkaptopuriinin käyttö voi lisätä alttiutta makrofagiaktivaatio-oireyhtymän kehittymiseen. Jos makrofagiaktivaatio-oireyhtymä kehittyy tai sitä epäillään, tutkimukset ja hoito pitää aloittaa mahdollisimman pian, ja merkaptopuriinihoito pitää lopettaa. Lääkärin pitää tarkkailla infektioiden, kuten Epstein–Barrin viruksen (EBV) ja sytomegaloviruksen (CMV), oireita, koska näiden tiedetään laukaisevan makrofagiaktivaatio-oireyhtymän.

Lesch–Nyhanin oireyhtymä

Suppea näyttö viittaa siihen, etteivät 6-merkaptopuriini tai sen aihiolääke atsatiopriini tehoa, jos potilaalla on harvinainen perinnöllinen hypoksantiinin täydellinen puutos (Lesch–Nyhanin oireyhtymä). Tälle potilasryhmälle ei suositella 6-merkaptopuriinin eikä atsatiopriinin käyttöä.

Altistus UV-valolle

Purimmun-hoitoa saavat potilaat ovat herkempiä auringonvalolle. Altistumista auringonvalolle ja UV-valolle pitää rajoittaa. Potilaita kehoitetaan käyttämään suojaavaa vaatetusta sekä auringonsuoja voidetta, jossa on korkea suojakerroin.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Ksantiinioksidaasin estäjät

Ksantiinioksidaasin estäjien, kuten allopurinolin, oksipurinolin tai tiopurinolin, ja 6-merkaptopuriinin samanaikaisessa käytössä on tärkeää, että 6-merkaptopuriinia annetaan vain neljännes (25 %) tavanomaisesta annoksesta, sillä allopurinoli vähentää 6-merkaptopuriinin kataboliaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Antikoagulantit

Varfariinin ja asenokumarolin antikoagulanttivaikutuksen estymistä on raportoitu, kun niitä on käytetty yhdessä 6-merkaptopuriinin kanssa. Näin ollen saatetaan tarvita suurempia antikoagulanttiannoksia. Kun antikoagulantteja käytetään samanaikaisesti 6-merkaptopuriinin kanssa, hyytymiskokeita suositellaan seuraamaan tarkoin.

Potilaat, joilla on NUDT15-geenivariantti

Potilailla, joilla on perinnöllinen mutatoitunut NUDT15-geeni, on tavanomaisia tiopuriiniannoksia käytettäessä tavallista suurempi vaikea-asteisen 6-merkaptopuriinitoksisuuden, kuten varhaisvaiheen leukopenian ja alopesian, riski. Näiden potilaiden annosta on yleensä tarpeen pienentää, etenkin jos potilaalla on homotsygoottinen NUDT15-variantti (ks. kohta 4.2). NUDT15 c.415C>T -variantin esiintyvyys vaihtelee etnisen taustan mukaan siten, että itäaasialaisilla esiintyvyys on noin 10 %, latinalaisamerikkalaisilla 4 %, eurooppalaisilla 0,2 % ja afrikkalaisilla 0 %. Veren kuvan tarkka seuranta on joka tapauksessa välttämätöntä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

6-merkaptopuriinin ottaminen ruokailun yhteydessä saattaa hieman vähentää systeemistä altistusta. Purimmun voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan, mutta suurten altistusvaihteluiden välttämiseksi pitää aina noudattaa samaa antotapaa. Annosta ei saa ottaa maidon tai meijerituotteiden kanssa, koska ne sisältävät ksantiinioksidaasia, joka on 6-merkaptopuriinia metaboloiva entsyymi, ja saattaa siten johtaa merkaptopuriinipitoisuuksien pienemiseen plasmassa.

Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus 6-merkaptopuriiniin:

Keltakuumerokotteen samanaikainen anto on vasta-aiheista, koska siihen liittyy immuunipuutteisilla potilailla kuolemaan johtavan sairauden riski (ks. kohta 4.3).

Rokotuksia muita eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla ei suositella, jos potilaan immuunivaste on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Ribaviriini

Ribaviriini estää inosiinimonofosfaattidehydrogenaasia (IMPDH-entsyymi) ja vähentää siten aktiivisten

6-tioguaaniinukleotidien muodostumista. 6-merkaptopuriinin aihiolääkkeen ja ribaviriinin samanaikaisessa käytössä on raportoitu vaikea-asteista luuydinlamaa. Ribaviriinin ja 6-merkaptopuriinin samanaikaista käyttöä ei siksi suositella (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Luuydintä lamaavat aineet

6-merkaptopuriinin käytössä yhdistelmänä muiden luuydintä lamaavien aineiden kanssa on oltava varovainen. Annosta voi olla tarpeen pienentää hematologisen seurannan perusteella (ks. kohta 4.4).

Allopurinoli, oksipurinoli, tiopurinoli ja muut ksantiinioksidaasin estäjät

Allopurinoli, oksipurinoli ja tiopurinoli estävät ksantiinioksidaasin aktiivisuutta, mikä vähentää biologisesti aktiivisen 6-tioinosiinihapon muuntumista biologisesti inaktiiviseksi 6-tiovirtsaahapoksi. Kun allopurinolia, oksipurinolia ja/tai tiopurinolia annetaan samanaikaisesti 6-merkaptopuriinin kanssa, on tärkeää, että 6-merkaptopuriinia annetaan vain neljännes (25 %) tavanomaisesta annoksesta (ks. kohta 4.2).

Muut ksantiinioksidaasin estäjät, kuten febuksostaatti, vähentävät 6-merkaptopuriinin metaboliaa. Samanaikaista käyttöä ei suositella, koska annoksen riittävästä pienentämisestä ei ole riittävästi tietoja.

Aminosalisylaattit

In vitro- ja *in vivo* -näyttö osoittaa, että aminosalisylaattijohdokset (esim. olsalatsiini, mesalatsiini tai sulfasalatsiini) estävät TPMT-entsyymiä. Näin ollen aminosalisylaattijohdosten samanaikaisessa käytössä saattaa olla tarpeen harkita pienempiä 6-merkaptopuriiniannoksia (ks. kohta 4.4).

Metotreksaatti

Metotreksaatti (20 mg/m² suun kautta) suurensi 6-merkaptopuriinin AUC-arvoa noin 31 %, ja metotreksaatti (2 tai 5 g/m² laskimoon) suurensi 6-merkaptopuriinin AUC-arvoa 69 % (2 g/m²) ja 93 % (5 g/m²). Näin ollen jos 6-merkaptopuriinia annetaan samanaikaisesti suurten metotreksaattiannosten kanssa, annosta pitää säätää siten, että veren valkosolumäärä pysyy sopivana.

Infliksimabi

Atsatiopriinin ja infliksimabin välillä on havaittu yhteisvaikutuksia. Atsatiopriinihoitoa saaneiden potilaiden 6-TGN-pitoisuus (atsatiopriinin aktiivisen metaboliitin 6-tioguaaniinukleotidin pitoisuus) suureni ohimenevästi, ja keskimääräinen leukosyyttimäärä väheni ensimmäisinä viikkoina infliksimabiinfuusion jälkeen, mutta palautui aiemmalle tasolle 3 kuukauden kuluttua.

6-merkaptopuriinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Antikoagulantit

Varfariinin ja asenokumarolin antikoagulanttivaikutuksen estymistä on raportoitu, kun niitä on käytetty yhdessä 6-merkaptopuriinin kanssa. Näin ollen saatetaan tarvita suurempia antikoagulanttiannoksia. Kun antikoagulantteja käytetään samanaikaisesti 6-merkaptopuriinin kanssa, hyytymiskokeita suositellaan seuraamaan tarkoin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Merkaptopuriinihoidon vaikutus ihmisen hedelmällisyyteen on suurelta osin tuntematon, mutta hoitoa lapsuudessa tai nuoruudessa saaneiden on raportoitu onnistuneen saamaan lapsia.

6-merkaptopuriinille altistumisen jälkeen on raportoitu ohimenevää oligospermiaa.

Raskaus

6-merkaptopuriinin ja sen metaboliittien huomattavaa siirtymistä äidistä sikiöön istukan läpi ja lapsiveden välityksellä on todettu.

Purimmun-tablettien käyttöä on vältettävä raskauden aikana, jos mahdollista, etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Mahdollista riskiä sikiölle on arvioitava yksilöllisesti äidin oletettavasti saamaan hyötyyn nähden.

Kuten aina solunsalpaajahoidon yhteydessä, riittävän ehkäisyn käyttö hoidon aikana ja vähintään 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen on suositeltavaa kumman tahansa sukupuolikumppanin käyttäessä Purimmun-tabletteja.

6-merkaptopuriinilla tehdyt eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Mahdollinen riski ihmiselle on suurelta osin tuntematon.

Äidin altistus: Kun 6-merkaptopuriinihoitoa on annettu ainoana solunsalpaajana ihmisen raskauden aikana, etenkin ennen hedelmöitymistä tai ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen, syntyneet lapset ovat olleet terveitä.

Äidin altistuksen jälkeen on raportoitu keskenmenoja ja ennenaikaisia synnytyksiä. Äidin saatua 6-merkaptopuriinia yhdistelmänä muiden solunsalpaajien kanssa on raportoitu monenlaisia synnynnäisiä epämuodostumia.

Isän altistus: Isän altistuttua 6-merkaptopuriinille on raportoitu synnynnäisiä epämuodostumia ja keskenmenoja.

Imetys

Kun munuaissiirteiden saaneet potilaat ovat saaneet immunosuppressiivista hoitoa aihiolääkkeellä, 6-merkaptopuriinia on havaittu rintamaidossa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

6-merkaptopuriinin vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tietoja. Purimmun 50 mg:n tablettien farmakologisiin ominaisuuksiin ei liity tällaisia vaikutuksia.

4.8 Haittavaikutukset

6-merkaptopuriinista ei ole uutta kliinistä dokumentaatiota, joka tukisi haittavaikutusten esiintyvyyden tarkkaa määrittystä. Jäljempänä olevassa taulukossa mainitut haittavaikutusten yleisyysluokat ovat arvioita, sillä useimmista haittavaikutuksista ei ole saatavissa ilmaantuvuuden laskemiseen soveltuvia tietoja. Haittavaikutusten ilmaantuvuus voi vaihdella annostuksen sekä samanaikaisesti käytettyjen muiden lääkkeiden mukaan.

6-merkaptopuriinihoidon pääasiallinen haittavaikutus on luuydinloma, josta aiheutuu leukopeniaa ja trombosytopeniaa.

*Hyvin yleinen $\geq 1/10$ Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$ Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
Harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$ Hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$*

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot	Melko harvinainen	Bakteeri- ja virusinfektiot, infektiot, joihin liittyy neutropeniaa
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)	Hyvin harvinainen	Sekundaarinen leukemia ja myelodysplasia (ks. kohta 4.4), heptospleeninen T-solulymfooma tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla potilailla (ei hyväksytty käyttöaihe) käytettäessä yhdistelmänä TNF:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.4)
	Harvinainen	Kasvaimet, mukaan lukien lymfoproliferatiiviset sairaudet, ihosyövät (melanoomat ja ei-melanootiset ihosyövät), sarkoomat (Kaposin sarkooma ja muut kuin Kaposin sarkooma) ja kohdunkaulan syöpä <i>in situ</i> (ks. kohta 4.4).
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Luuydinloma, leukopenia ja trombosytopenia
	Yleinen	Anemia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Ilmenemisluonteeltaan seuraavan tyyppisiä yliherkkyyden reaktioita on raportoitu: nivelkipu, ihottuma, lääkeaineen laukaisema kuume.
	Hyvin harvinainen	Ilmenemisluonteeltaan seuraavan tyyppisiä yliherkkyyden reaktioita on raportoitu: kasvojen turvotus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahaluttomuus
	Tuntematon	Hypoglykemia*
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla potilailla (ei hyväksytty käyttöaihe) haimatulehdus
	Harvinainen	Suun haavaumat, haimatulehdus (hyväksytyissä käyttöaiheissa).
	Hyvin harvinainen	Suoliston haavaumat
Maksa ja sappi	Yleinen	Kolestaasi, maksatoksisuus

	Harvinainen	Maksanekroosi
Iho ja ihonalainen kudosis	Harvinainen	Alopesia
	Tuntematon	Valoyliherkkyys
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	Ohimenevä oligospermia

6-merkaptopuriinin yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat annosriippuvainen luuydinlama sekä siitä aiheutuva leukopenia ja trombosytopenia.

* Pediatriisilla potilailla

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

Maha-suolikanavan vaikutukset, mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu ja ripuli sekä ruokahaluttomuus, voivat olla yliannoksen varhaisvaiheen oireita. Pääasiallinen toksinen vaikutus kohdistuu luuytimeen ja aiheuttaa luuydinlammaa. Hematologinen toksisuus on todennäköisesti vaikea-asteisempaa kroonisen yliannostuksen yhteydessä kuin Purimmunvalmisteen kerta-annoksen yhteydessä. Maksan toimintahäiriöitä ja gastroenteriittia voi myös esiintyä.

Yliannoksen riski on tavanomaista suurempi myös, jos 6-merkaptopuriinin kanssa annetaan samanaikaisesti allopurinolia (ks. kohta 4.5).

Hoito:

Tunnettua vasta-ainetta ei ole, joten verenkuvaa pitää seurata tarkoin, ja ryhtyä yleisiin tukitoimiin sekä aloittaa tarvittaessa asianmukaiset verensiirrot. Aktiiviset toimenpiteet (kuten lääkehiilen anto) eivät välttämättä tehoa 6-merkaptopuriiniyliannoksen yhteydessä, paitsi jos toimenpide voidaan aloittaa 60 minuutin kuluessa lääkkeen nielemisestä.

Muihin hoitotoimiin pitää ryhtyä kliinisen tarpeen mukaan tai kansallisen Myrkytystietokeskuksen suositusten mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat.

ATC-koodi: L01BB02.

6-merkaptopuriini on inaktiivinen aihiolääke, jolla on soluun siirtymisen jälkeen puriinantagonistinen vaikutus ja joka muuntuu solussa sytotoksiset vaikutukset tuottaviksi tioguaaniinukleotideiksi.

6-merkaptopuriinimetaboliitit suppressoivat puriinin *de novo* -synteesiä ja puriininukleotidien muodostumista. Tioguaaniinukleotidit myös liittyvät nukleiinihappoon, mikä saa aikaan lääkkeen sytotoksisen vaikutuksen.

6-merkaptopuriinin sytotoksinen vaikutus saattaa liittyä tioguaaniinukleotidien määrään veren punasoluissa, mutta ei 6-merkaptopuriinin pitoisuuteen plasmassa.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun 6-merkaptopuriinin biologisessa hyötyosuudessa on huomattavaa vaihtelua yksilöiden välillä. Kun seitsemälle pediatrielle potilaalle annettiin annos 75 mg/m², keskimääräinen biologinen hyötyosuus oli 16 % annetusta annoksesta ja vaihteluväli oli 5–37 %. Vaihtelu biologisessa hyötyosuudessa johtuu todennäköisesti siitä, että merkittävä osa 6-merkaptopuriinista metaboloituu maksan ensikierron metaboliassa.

6-merkaptopuriinin suhteellisen biologisen hyötyosuuden keskiarvo oli noin 26 % pienempi, kun se otettiin ruoan ja maidon kanssa verrattuna paastoamiseen yön yli. 6-merkaptopuriini ei ole stabiili maidossa, koska siinä on ksantiinioksidaasia (30 % hajoaa 30 minuutin kuluessa) (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa).

Jakautuminen

Laskimoon annetun tai suun kautta otetun 6-merkaptopuriinin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on pieni tai merkityksetön (aivo-selkäydinneste–plasma-suhte 0,05–0,27). Intratekaalisen annon jälkeen pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on suurempi.

Biotransformaatio

6-merkaptopuriini metaboloituu laajasti useiden monivaiheisten reittien kautta aktiivisiksi ja inaktiivisiksi metaboliiteiksi, joista yksikään entsyymi ei ole vallitseva. Metabolia on mutkikas, joten yhden entsyymin estyminen ei selitä kaikkia tehon puuttumista ja/tai voimasta luuydinlammakosta koskevia tapauksia. 6-merkaptopuriinin metaboliasta vastaavat vallitsevat entsyymit tai muodostuneet metaboliitit ovat: polymorfinen entsyymi tiopuriini-S-metyylitransferaasi (TPMT), ksantiinioksidaasi, inosiinimonofosfaattidehydrogenaasi (IMPDH) ja hypoksantiiniguaniinifosforibosyyliitransferaasi (HPRT). Muita aktiivisten ja inaktiivisten metaboliittien muodostumiseen osallistuvia entsyymejä ovat guanosiinimonofosfaattisyntetaasi (GMPS, joka muodostaa tioguaaniinukleotidit) ja inosiinitrifosfaattipyrofosfaasi (ITPaasi). Myös muiden reittien kautta muodostuu monia inaktiivisia metaboliitteja.

Siitä on näyttöä, että 6-merkaptopuriinin metaboliaan osallistuvien eri entsyymijärjestelmiä koodaavien geenien polymorfismi saattaa ennakoida 6-merkaptopuriinihoidosta aiheutuvia haittavaikutuksia. Jos henkilöllä on esimerkiksi tiopuriini-S-metyylitransferaasi-entsyymin (TPMT:n) puutos, sytotoksiset tioguaaniinukleotidipitoisuudet kehittyvät hyvin suuriksi (ks. kohta 4.4).

Eliminaatio

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 22 potilasta, 6-merkaptopuriinin puhdistuman keskiarvo oli 864 ml/min/m² ja puoliintumisaika laskimoinfuusion jälkeen oli 0,9 tuntia. Näistä 16 potilaalla

munuaispuhdistuman keskiarvoksi raportoitiin 191 ml/min/m². Laskimoon annetusta lääkkeestä vain noin

20 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana lääkeaineena. Tutkimuksessa, jossa oli mukana 7 lapsipotilasta, 6-merkaptopuriinin puhdistuman keskiarvo oli 719 (+/- 610) ml/min/m² ja puoliintumisaika laskimoinfuusion jälkeen oli 0,9 (+/- 0,3) tuntia.

Erityis potilasryhmät

Vanhemmat potilasryhmät

Iäkkäillä ei ole tehty erityisiä tutkimuksia (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa).

Munuaisten vajaatoiminta

6-merkaptopuriinin aihiolääkkeellä tehdyt tutkimukset eivät osoittaneet 6-merkaptopuriinin farmakokinetiikassa eroja ureemisten potilaiden ja munuaisensiirtopotilaiden välillä. 6-merkaptopuriinin aktiivisista metaboliiteista on munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä vähän tietoja, joten munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen pienentämistä pitää harkita (ks. *Annostus ja antotapa*).

6-merkaptopuriini ja/tai sen metaboliitit eliminoituvat hemodialyysissä; 8 tunnin dialyysin aikana eliminoitui noin 45 % radioaktiivisista metaboliiteista.

Maksan vajaatoiminta

6-merkaptopuriinin aihiolääkkeellä tehtiin tutkimus kolmessa munuaisensiirtopotilaiden ryhmässä, joissa potilailla ei ollut maksasairautta tai oli maksan vajaatoimintaa (mutta ei kirroosia) tai oli maksan vajaatoimintaa ja kirroosi. Tutkimus osoitti, että 6-merkaptopuriinialtistus oli maksan vajaatoimintaa (mutta ei kirroosia) sairastavilla potilailla 1,6-kertainen ja maksan vajaatoimintaa sekä kirroosia sairastavilla potilailla 6-kertainen verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut maksasairautta (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

6-merkaptopuriini, samoin kuin muut antimetaboliitit, on ihmisellä mahdollisesti mutageeninen. Hiirillä, rotilla ja ihmisellä on raportoitu kromosomivaurioita.

Teratogeenisuus

6-merkaptopuriini aiheuttaa hiirelle, rotalle, hamsterille ja kaniinille alkionkuolleisuutta ja vaikeasteisia teratogeenisiä vaikutuksia annoksilla, jotka eivät ole emolle toksisia. Alkiotoksisuuden aste ja epämuodostumien tyyppi ovat kaikilla lajeilla riippuvaisia annoksesta sekä gestaatiovaiheesta antoajankohtana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi
Maissitärkkelys
Tärkkelys, esigelatinoitu
Steariinihappo
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäisessä lasipurkissa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Purimmun 50 mg:n tabletit ovat ruskeassa lasipurkissa, jossa on propeenista valmistettu turvakorkki sekä silikageeliä.

25 tablettia ruskeassa lasipurkissa.

25 tablettia/pakkaus

50 (2x25) tablettia/pakkaus

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Turvallinen käsittely:

Purimmun-tablettien käsittelyssä suositellaan noudattamaan solunsalpaajien käsittelyä ja hävittämistä koskevia voimassa olevia paikallisia suosituksia ja/tai määräyksiä.

Purimmun-tabletteja käsittelevän henkilön on pestävä kädet ennen annoksen antamista ja sen jälkeen. Potilaan vanhempien ja potilasta hoitavien henkilöiden on altistusriskin vähentämiseksi käytettävä kertakäyttökäsineitä Purimmun-tabletteja käsitellessään.

Purimmun-valmisteen pääsyä kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa on vältettävä. Jos Purimmun pääsee kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa, altistunut kohta on pestävä heti huolellisesti vedellä ja saippualla.

Raskaana olevat, raskautta suunnittelevat ja imettävät naiset eivät saa käsitellä Purimmun-tabletteja.

Potilaan vanhempia tai potilasta hoitavia henkilöitä ja potilaita on kehoitettava pitämään Purimmuntabletit poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta, mieluiten lukitussa kaapissa. Tablettien tahaton nieleminen voi aiheuttaa lapsen kuoleman.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä solunsalpaajia koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
6710 Esbjerg V
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34800

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.09.2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.11.2019