

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Puri-Nethol 50 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 50 mg van de werkzame stof mercaptopurinemonohydraatmonohydraat.

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

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

- Acute lymfoblastenleukemie (ALL);
- Acute promyelocytenleukemie (APL)/acute myeloïde leukemie M3 (AML M3).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met mercaptopurinemonohydraat dient plaats te vinden onder toezicht van een arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft in de behandeling van patiënten met ALL en APL (AML M3).

Dosering

De dosis wordt bepaald aan de hand van nauwlettend gemonitorde 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 50-75 mg/m² lichaamsoppervlakte per dag, maar de dosis en de behandelingsduur hangen af van de aard en de dosering van andere cytotoxische middelen, die samen met mercaptopurinemonohydraat worden gegeven.

De dosering dient zorgvuldig te worden afgestemd op de individuele patiënt.

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

Studies die zijn uitgevoerd bij kinderen met acute lymfoblastenleukemie suggereren dat de toediening van mercaptopurinemonohydraat in de avond het risico op recidief vermindert vergeleken met toediening in de ochtend.

Speciale populaties

- *Ouderen*

Het wordt aangeraden om de nier- en leverfunctie van deze patiënten te controleren en als er sprake is van een vermindering van de functie, moet overwogen worden om de dosering van mercaptopurinemonohydraat te verlagen.

- *Nierfunctiestoornis*

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

- *Leverfunctiestoornis*

Aangezien de farmacokinetiek van mercaptopurinemonohydraat niet formeel is onderzocht met betrekking tot leverfunctiestoornis, kunnen er geen specifieke dosisaanbevelingen worden gedaan. Aangezien er een kans bestaat op verminderde eliminatie van mercaptopurine, moet bij patiënten met een leverfunctiestoornis worden overwogen de aanvangsdoses te verlagen. Patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord op dosisgerelateerde bijwerkingen (zie rubrieken 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 mercaptopurinemonohydraat beschikbaar. De suspensie voor oraal gebruik en de tablet met mercaptopurinemonohydraat zijn niet bio-equivalent wat betreft de piekplasmaconcentratie en daarom wordt bij overstappen van de ene formulering op de andere formulering geïntensiveerde hematologische monitoring van de patiënt aanbevolen (zie rubriek 5.2).

- *Combinatie met xanthineoxidaseremmers*

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

- *TPMT-deficiënte patiënten*

Mercaptopurinemonohydraat wordt omgezet door het polymorfe TPMT-enzym. Patiënten met weinig of geen erfelijke thiopurine-S-methyltransferase (TPMT)-activiteit hebben een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door mercaptopurinemonohydraat bij de gebruikelijke doses mercaptopurinemonohydraat en bij hen is doorgaans een aanzienlijke dosisverlaging noodzakelijk. De optimale aanvangsdosis voor homozygote deficiënte patiënten is niet vastgesteld. Patiënten met verminderde of geen TPMT-activiteit kunnen door middel van TPMT-genotypering of -fenotypering worden opgespoord. TPMT-onderzoek kan geen vervanging vormen voor hematologische monitoring

bij patiënten die met mercaptopurine worden behandeld (zie rubriek 4.4 en 5.2).

- **Patiënten met NUDT15-variant**

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door mercaptopurinemonohydraat (zie rubriek 4.4). Voor deze patiënten is doorgaans een dosisvermindering nodig, met name voor patiënten die homozygoot zijn voor de NUDT15-variant (zie rubriek 4.4). Genotypisch testen op NUDT15-varianten kan worden overwogen alvorens therapie met mercaptopurinemonohydraat aan te vangen. Nauwlettend controleren van het bloedbeeld is in elk geval noodzakelijk.

Wijze van toediening

Mercaptopurinemonohydraat 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). Mercaptopurinemonohydraat moet ten minste 1 uur vóór of 2 uur na melk of zuivelproducten worden ingenomen. Mercaptopurinemonohydraat vertoont dagelijkse variatie in farmacokinetiek en werkzaamheid. Toediening 's avonds in vergelijking met toediening 's morgens kan het risico op terugval verminderen. Daarom moet de dagelijkse dosis mercaptopurine 's avonds worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

Mercaptopurinemonohydraat is een werkzaam cytotoxisch middel en mag uitsluitend gebruikt worden onder leiding van artsen die ervaren zijn in het toedienen van dergelijke middelen.

Controle

Omdat mercaptopurine de beenmergfunctie sterk kan remmen, dienen tijdens de remissie-inductie dagelijks volledige bloedcelltellingen te worden verricht. Patiënt dient tijdens de therapie onder zorgvuldige controle te staan.

Cytotoxiciteit en hematologische monitoring

Behandeling met mercaptopurinemonohydraat 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 mercaptopurinemonohydraat tijdig wordt gestaakt.

Er zijn personen met een erfelijke deficiënte activiteit van het TPMT-enzym die zeer gevoelig zijn voor het beenmergsuppressieve effect van mercaptopurinemonohydraat en bij wie zich snel beenmergdepressie kan ontwikkelen na instelling van een behandeling met mercaptopurinemonohydraat. 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 TPMT-deficiëntie aan, hoewel van deze tests niet is aangetoond dat ze alle patiënten met een risico van ernstige toxiciteit opsporen. Daarom is nauwlettende monitoring van de bloedcelltellingen noodzakelijk. Aanzienlijke dosisverlagingen zijn doorgaans vereist voor homozygote TPMT-deficiënte patiënten om het ontstaan van levensbedreigende beenmergsuppressie te voorkomen.

Een mogelijk verband tussen verminderde TPMT-activiteit en secundaire leukemieën en myelodysplasie is gemeld bij personen die mercaptopurinemonohydraat 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 controle van de patiënt aanbevolen.

Immunosuppressie

Immunisatie met vaccins met levende organismen vergroot de kans op infectie bij immuungecompromitteerde ontvangers. Daarom wordt immunisatie met vaccins met levende organismen ontraden.

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 het vaccin 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 mercaptopurinemonohydraat wordt niet aangeraden. Ribavirine kan de werkzaamheid van mercaptopurinemonohydraat verminderen en de toxiciteit ervan vergroten (zie rubriek 4.5).

Tijdens remissie-inductie bij acute myelogene leukemie moet de patiënt mogelijk vaak een periode van relatieve beenmergplasie overleven en is het belangrijk dat adequate ondersteunende voorzieningen beschikbaar zijn.

Het kan nodig zijn de dosering van mercaptopurinemonohydraat te verlagen als dit middel wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen die als primair of secundair toxisch effect beenmergsuppressie hebben (zie rubriek 4.5).

Hepatotoxiciteit

Mercaptopurinemonohydraat is hepatotoxisch en leverfunctietests dienen gedurende de behandeling wekelijks uitgevoerd te worden. De plasmaconcentratie van gammaglutamyltransferase (GGT) kan in het bijzonder een voorspellende factor zijn voor hepatotoxiciteit, die stopzetting van de behandeling noodzakelijk maakt. Een frequentere controle kan aan te raden zijn bij personen die een leveraandoening in de anamnese hebben of die een andere potentieel hepatotoxische therapie krijgen. De patiënt moet erop gewezen worden om onmiddellijk te stoppen met mercaptopurinemonohydraat zodra geelzucht duidelijk wordt (zie rubriek 4.8).

Renale toxiciteit

Indien tijdens remissie-inductie snelle cellysis optreedt, dienen de urinezuurhoeveelheden in het bloed en de urine te worden gemonitord, omdat er hyperurikemie en/of hyperuricosurie kan ontstaan met het risico op urinezuurnefropathie. Hydratatie en urine-alkalisering kunnen potentiële renale complicaties tot een minimum beperken.

Nier- en/of leverfunctiestoornis

Voorzichtigheid is geboden met de toediening van mercaptopurinemonohydraat bij patiënten met een nier- en/of leverfunctiestoornis (zie rubrieken 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 off-label behandeling van patiënten met inflammatoire darmziekte

Bij patiënten die voor de niet-gelicentieerde indicatie inflammatoire darmziekte worden behandeld, is

gemeld dat pancreatitis optreedt bij een frequentie van $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ ('vaak').

Mutageniciteit en carcinogeniciteit

Patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen, waaronder mercaptopurine, lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, met name huidkankers (melanoom en non-melanoom), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en *in situ* baarmoederhalskanker. Het verhoogde risico lijkt verband te houden met de mate en de duur van immunosuppressie. Er is gemeld dat het staken van de immunosuppressie partiële regressie van de lymfoproliferatieve aandoening kan opleveren.

Een behandelingsregime met meerdere immunosuppressiva (waaronder thiopurinen) 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 epstein-barrvirus (EBV)-geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen.

In de perifere lymfocyten van leukemiepatiënten, bij een patiënt met niercelcarcinoom die met een niet nader gespecificeerde dosis mercaptopurinemonohydraat werd behandeld en bij patiënten met een chronische nierziekte die werden behandeld met doses van 0,4–1,0 mg/kg/dag, werd een toename van chromosoomafwijkingen waargenomen.

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

In 2 gevallen is bij patiënten die mercaptopurinemonohydraat in combinatie met andere geneesmiddelen voor niet-neoplastische aandoeningen kregen, acute niet-lymfatische leukemie beschreven.

Een enkel geval is gemeld, waarbij een patiënt werd behandeld met mercaptopurinemonohydraat voor pyoderma gangrenosum en later acute niet-lymfatische leukemie ontwikkelde. Het is niet duidelijk of dit deel uitmaakte van de natuurlijke ziektegeschiedenis of dat mercaptopurinemonohydraat een rol speelde in de oorzaak.

Een patiënt met de ziekte van Hodgkin ontwikkelde bij behandeling met mercaptopurinemonohydraat en een aantal andere cytotoxische middelen acute myeloïde leukemie.

Een vrouwelijke patiënt kreeg na 12½ jaar behandeling met mercaptopurinemonohydraat voor myasthenia gravis chronische myeloïde leukemie.

Er zijn gevallen van hepatosplenisch T-cellymfoom gemeld bij patiënten met inflammatoire darmziekte* die werden behandeld met azathioprine (de prodrug van mercaptopurinemonohydraat) of mercaptopurinemonohydraat en die al dan niet gelijktijdig werden behandeld met anti-TNF-alfa-antilichamen. Dit zeldzame type T-cellymfoom kent een agressief ziekteverloop en is meestal fataal (zie ook rubriek 4.8).

*inflammatoire darmziekte (IBD) is een niet-gelicenseerde indicatie.

Macrofaagactivatiesyndroom

Macrofaagactivatiesyndroom (MAS) is een bekende, levensbedreigende aandoening die zich kan ontwikkelen bij patiënten met auto-immuunaandoeningen, in het bijzonder met inflammatoire darmziekte (*inflammatory bowel disease* - IBD; niet-gelicenseerde 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

Purineanalogen (azathioprine en mercaptopurine) kunnen de niacineroute verstoren, wat kan leiden tot nicotinezuurdeficiëntie (pellagra). Er zijn gevallen van pellagra gemeld bij het gebruik van purineanalogen, met name bij patiënten met chronische inflammatoire darmziekte. De diagnose pellagra moet worden overwogen bij patiënten met gelokaliseerde gepigmenteerde uitslag (dermatitis), gastro-enteritis of neurologische aandoeningen, waaronder cognitieve achteruitgang. Er moet passende medische zorg met niacine-/nicotinamidesuppletie worden geïnitieerd.

Infecties

Patiënten die worden behandeld met mercaptopurinemonohydraat 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 niet-behandelde 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 mercaptopurinemonohydraat 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 NUDT15-variant

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door mercaptopurinemonohydraat, 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 NUDT15-variant (zie rubriek 4.2). De frequentie van NUDT15 c.415C>T heeft een etnische variabiliteit van ongeveer 10% bij Oost-Aziaten, 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 mercaptopurinemonohydraat 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 mercaptopurinemonohydraat worden behandeld, mogen slechts 25% van de gebruikelijke dosis mercaptopurinemonohydraat krijgen, aangezien allopurinol het katabolisme van mercaptopurinemonohydraat 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 mercaptopurinemonohydraat worden toegediend, wordt extra monitoring van de INR (*International Normalised Ratio*) aanbevolen (zie rubriek 4.5).

TPMT-deficiëntie

Er zijn personen met een erfelijke deficiëntie van het enzym thiopurinemethyltransferase (TPMT). Deze personen kunnen buitengewoon gevoelig zijn voor het beenmergsuppressieve effect van mercaptopurinemonohydraat en kunnen snel na de start van de behandeling met mercaptopurinemonohydraat beenmergdepressie ontwikkelen. Dit probleem kan toenemen door gelijktijdige toediening van TPMT-remmende geneesmiddelen zoals olsalazine, mesalazine of sulfasalazine. Er is ook een mogelijk verband gerapporteerd tussen verminderde TPMT-activiteit en secundaire leukemieën en myelodysplasie is gemeld bij personen die mercaptopurinemonohydraat kregen toegediend in combinatie met andere cytotoxische middelen (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 TPMT-activiteit en 90% van de personen heeft een normale TPMT-activiteit. Er is mogelijk ook een groep van ongeveer 2% die een zeer hoge TPMT-activiteit heeft. Sommige laboratoria bieden tests aan om TPMT-deficiëntie aan te tonen. Deze tests hebben echter niet aangetoond dat ze alle patiënten met risico op ernstige toxiciteit kunnen identificeren. Daarom is nog steeds nauwgezette monitoring van de bloedtellingen noodzakelijk.

Kruisresistentie

Over het algemeen bestaat er kruisresistentie tussen mercaptopurinemonohydraat en 6-thioguanine.

Overgevoeligheid

Voor patiënten van wie men vermoedt dat ze een overgevoelighedsreactie hebben gehad op mercaptopurinemonohydraat is het niet aan te raden om de prodrug azathioprine te gebruiken, tenzij door middel van allergologische tests bevestigd is dat de patiënt overgevoelig is voor mercaptopurinemonohydraat en negatief testte voor azathiopurine. Omdat azathiopurine een prodrug is van mercaptopurinemonohydraat moeten patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor azathiopurine getest worden op overgevoeligheid voor mercaptopurinemonohydraat voordat begonnen wordt met de behandeling.

Syndroom van Lesch-Nyhan

Beperkte aanwijzingen suggereren dat noch mercaptopurinemonohydraat noch de prodrug ervan, azathioprine, doeltreffend zijn bij patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening van totale hypoxanthineguaninesfosforibosyltransferasedeficiëntie (syndroom van Lesch-Nyhan). Het wordt aangeraden om bij deze patiënten geen mercaptopurinemonohydraat of azathioprine te gebruiken.

Blootstelling aan uv-licht

Patiënten die worden behandeld met mercaptopurinemonohydraat zijn gevoeliger voor de zon. Blootstelling aan zon- en uv-licht moet worden beperkt, en patiënten moeten het advies krijgen om beschermende kleding te dragen en een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor te gebruiken.

Hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Veilig gebruik van mercaptopurinemonohydraat 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 verminderen. Mercaptopurinemonohydraat kan met voedsel of op een lege maag worden ingenomen, maar patiënten moeten wel steeds dezelfde wijze van toediening gebruiken om grote variabiliteit in blootstelling te vermijden. De dosis mag niet met melk of zuivelproducten worden ingenomen omdat

die xanthineoxidase bevatten, een enzym dat 6-mercaptopurine metaboliseert en daarom tot verminderde plasmaconcentraties van mercaptopurine kan leiden.

Effecten van mercaptopurine op andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van het gelekoortsvaccin is gecontra-indiceerd in verband met het risico van fatale ziekte bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.3).

Vaccinaties met andere vaccins met een levend organisme worden niet aanbevolen bij immuungecompromitteerde personen (zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia

Remming van het anticoagulerend effect van warfarine bij gelijktijdige toediening met mercaptopurinemonohydraat is gemeld. Monitoring van de INR (*International Normalised Ratio*)-waarde wordt aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening met orale anticoagulantia.

Anti-epileptica

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

Effecten van andere geneesmiddelen op mercaptopurinemonohydraat

Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol en andere xanthineoxidaseremmers

De activiteit van xanthineoxidase wordt geremd door allopurinol, oxipurinol en thiopurinol, hetgeen leidt tot een vermindering van de omzetting van het biologisch actieve 6-thio-inosinezuur in het biologisch inactieve 6-thio-urinezuur.

Wanneer allopurinol en mercaptopurinemonohydraat gelijktijdig worden toegediend, is het essentieel dat slechts een kwart van de gebruikelijke dosis mercaptopurinemonohydraat wordt gegeven aangezien allopurinol de omzettingssnelheid van mercaptopurinemonohydraat 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 zijn *in vitro* en *in vivo* aanwijzingen dat aminosalicylaatderivaten (bijv. olsalazine, mesalazine of sulfasalazine) het TPMT-enzym remmen. Daarom moeten mogelijk lagere doses mercaptopurinemonohydraat worden overwogen bij gelijktijdige toediening met aminosalicylaatderivaten (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Methotrexaat

Methotrexaat (20 mg/m² oraal) verhoogde de blootstelling aan mercaptopurine (gebied onder de curve, AUC) met ongeveer 31% en methotrexaat (2 of 5 g/m² intraveneus) verhoogde de AUC van mercaptopurine met respectievelijk 69% en 93%. Bij gelijktijdige toediening van methotrexaat in hoge dosering kan het nodig zijn de dosis mercaptopurine aan te passen.

Infliximab

Er zijn interacties waargenomen tussen azathioprine, een prodrug van 6-mercaptopurine, en infliximab. Bij patiënten die azathioprine kregen, traden in de eerste weken na infusie van infliximab voorbijgaande stijgingen op van de 6-TGN-spiegel (6-thioguaninenucleotide, een actieve metaboliet van azathioprine) en een daling van de gemiddelde leukocytentelling. Na 3 maanden waren deze teruggekeerd naar de eerdere waarden.

Ribavirine

Ribavirine remt het enzym inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH), wat leidt tot een lagere productie van de actieve 6-thioguaninenucleotiden. Er is ernstige beenmergsuppressie gemeld na gelijktijdige toediening van een prodrug van mercaptopurinemonohydraat en ribavirine; daarom wordt gelijktijdige toediening van ribavirine en mercaptopurinemonohydraat niet aangeraden (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen: metabolisme).

Beenmergsuppressieve middelen

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van mercaptopurinemonohydraat met andere beenmergsuppressieve middelen; op basis van hematologische controle is het mogelijk dat de dosis moet worden verlaagd (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 mercaptopurinemonohydraat bij de mens is niet eenduidig. Zowel seksueel actieve mannen als vrouwen moeten effectieve anticonceptiemethoden toepassen tijdens behandeling en gedurende ten minste drie maanden na de laatst toegediende dosis. Dieronderzoek duidt op embryotoxische en embryoletale effecten (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Mercaptopurinemonohydraat mag niet worden gegeven aan patiënten die zwanger zijn of waarschijnlijk zwanger zullen worden zonder zorgvuldige afweging van de risico's tegen de baten.

Er is aangetoond dat er aanzienlijke transmissie van mercaptopurinemonohydraat en zijn metaboliëten door de placenta en het vruchtwater optreedt van de moeder naar de foetus.

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

Een recenter epidemiologisch rapport duidt erop dat er geen sprake is van een verhoogd risico van preterme 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.

Er zijn incidentele gevallen van zwangerschapscholestase gemeld die in verband werden gebracht met behandeling met azathioprine (een prodrug van 6-mercaptopurine). Indien zwangerschapscholestase wordt vastgesteld, dient er een zorgvuldige beoordeling te worden uitgevoerd van het voordeel voor de moeder en de gevolgen voor de foetus.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Het effect van behandeling met mercaptopurinemonohydraat op de menselijke vruchtbaarheid is onbekend. Er zijn echter meldingen van succesvol vader-/moederschap na een behandeling tijdens de jeugd of de adolescentie.

Voorbijgaande, ernstige oligospermie is gemeld na blootstelling aan mercaptopurinemonohydraat in combinatie met corticosteroiden.

Blootstelling van de moeder:

Na behandeling met mercaptopurinemonohydraat, 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 mercaptopurinemonohydraat in combinatie met andere chemotherapeutica zijn meerdere congenitale afwijkingen gemeld.

Blootstelling van de vader:

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

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

Er zijn geen gegevens over de invloed van mercaptopurinemonohydraat 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 mercaptopurinemonohydraat is beenmergsuppressie die leidt tot leukopenie en trombocytopenie.

Het ontbreekt aan hedendaagse klinische documentatie inzake mercaptopurinemonohydraat die het nauwkeurig vaststellen van de frequentie van bijwerkingen kan ondersteunen. De frequentie categorieën waarin de bijwerkingen zijn ingedeeld, zijn schattingen: voor de meeste bijwerkingen zijn er geen geschikte gegevens beschikbaar voor het berekenen van de incidentie. Bijwerkingen kunnen variëren in incidentie, afhankelijk van de toegediende dosis en ook wanneer ze in combinatie met andere therapeutische middelen zijn toegediend.

Tabel met bijwerkingen

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

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

Lichaamssysteem	Bijwerkingen
-----------------	--------------

Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Bacteriële en virusinfecties, infecties gerelateerd aan neutropenie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Zelden	Neoplasmata, inclusief lymfoproliferatieve aandoeningen, huidkankers (melanomen en non-melanomen), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en <i>in situ</i> baarmoederhalskanker (zie rubriek 4.4)
	Zeer zelden	Secundaire leukemie en myelodysplasie
	Niet bekend	Hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten met inflammatoire darmziekte (IBD) (een niet-gelicentieerde indicatie) wanneer gebruikt in combinatie met anti-TNF-middelen (zie rubriek 4.4)
Bloed-lymfestelselaandoeningen en	Zeer vaak	Beenmergsuppressie, leukopenie en trombocytopenie
	Vaak	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoelighedsreacties met de volgende manifestaties zijn gemeld: artralgie, huiduitslag, geneesmiddelenkoorts
	Zelden	Overgevoelighedsreacties zijn gemeld met de volgende manifestaties: gezichtsoedeem
Voedings-stofwisselingsstoornissen en	Vaak	Anorexia
	Niet bekend	Hypoglykemie# Pellagra (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid, braken, pancreatitis bij de IBD-populatie (een niet-gelicentieerde indicatie)
	Zelden	Mondulceraties, pancreatitis (in de gelicentieerde indicaties)
	Zeer zelden	Intestinale ulceratie
	Niet bekend	Stomatitis, cheilitis
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Biliaire stasis, levertoxiciteit
	Soms	Levernecrose
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Alopecia
	Niet bekend	Fotosensitiviteit Erythema nodosum
Voortplantingsstelsel- borstaandoeningen en	Zelden	Voorbijgaande oligospermie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Slijmvliesontsteking
Onderzoeken	Niet bekend	Stollingsfactoren verlaagd

Bij de pediatrie patiënten

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

Lever- en galaandoeningen

Mercaptopurinemonohydraat is hepatotoxisch bij dieren en bij de mens. De histologische bevindingen bij de mens hebben levernecrose en biliaire 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 mercaptopurinemonohydraat tijdig wordt stopgezet, maar fatale leverschade is voorgekomen.

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen en tekens:

Gastro-intestinale effecten, waaronder misselijkheid, braken en diarree en anorexie kunnen vroege symptomen zijn van overdosering die zijn voorgekomen. Het belangrijkste toxische effect is op het beenmerg, met als resultaat beenmergsuppressie. Hematologische toxiciteit zal meestal sterker op de voorgrond treden bij chronische overdosering dan bij een eenmalige inname van mercaptopurinemonohydraat. Disfunctie van de lever en gastro-enteritis kunnen ook voorkomen.

Het risico van overdosering is ook groter wanneer xanthineoxidaseremmers tegelijkertijd met mercaptopurinemonohydraat worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Behandeling:

Aangezien er geen antidotum bekend is, dient het bloedbeeld nauwkeurig gecontroleerd te worden en indien noodzakelijk dienen ondersteunende maatregelen genomen te worden samen met geschikte bloedtransfusies. In geval van overdosering met mercaptopurinemonohydraat is het mogelijk dat actieve maatregelen (zoals het gebruik van actieve kool) niet effectief zijn, tenzij de procedure kan worden gestart binnen 60 minuten na inname.

Verdere behandeling behoort plaats te vinden op klinische indicatie of zoals wordt aangeraden in overeenstemming met Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, wanneer deze beschikbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, antimetaboliëten, purineanaloga, ATC-code: L01BB02.

Werkingsmechanisme

Mercaptopurinemonohydraat is een sulfydrylanaloon van de purinebasen adenine en hypoxanthine en werkt als een cytotoxische antimetabool.

Mercaptopurinemonohydraat is een inactieve prodrug die werkt als een purineantagonist maar waarvoor cellulaire opname en intracellulair anabolisme tot thioguaninenucleotiden vereist zijn alvorens het cytotoxisch wordt. De mercaptopurinemonohydraatmetabolieten 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 mercaptopurinemonohydraat en 6-thioguanine.

Farmacodynamische effecten

Het cytotoxische effect van mercaptopurinemonohydraat kan worden gerelateerd aan de concentratie van thioguaninenucleotiden afgeleid van mercaptopurinemonohydraat in rode bloedcellen, maar niet aan de plasmaconcentratie van mercaptopurinemonohydraat.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van orale mercaptopurinemonohydraat vertoont aanzienlijke interindividuele variabiliteit, wat waarschijnlijk het gevolg is van het 'first pass'-metabolisme. Bij een orale toediening van een dosering van 75 mg/m² aan zeven pediatrische patiënten bedroeg de biologische beschikbaarheid gemiddeld 16% van de toegediende dosis, met een bereik van 5 tot 37%.

Na orale toediening van mercaptopurinemonohydraat 75 mg/m² aan 14 kinderen met acute lymfoblastenleukemie was de gemiddelde C_{max} 0,89 µM, met een bereik van 0,29 - 1,82 µM, en was de T_{max} 2,2 uur, met een bereik van 0,5 - 4 uur.

De gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid van mercaptopurinemonohydraat was ongeveer 26% lager na toediening met voedsel en melk vergeleken met een nacht vasten. Mercaptopurinemonohydraat 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

Concentraties van mercaptopurinemonohydraat in cerebrospinale vloeistof (CSF) zijn laag of verwaarloosbaar na IV of orale toediening (CSF: plasmaverhoudingen van 0,05 tot 0,27). Concentraties in het CSF zijn hoger na intrathecale toediening.

Biotransformatie

Mercaptopurinemonohydraat wordt op grote schaal 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 mercaptopurinemonohydraat zijn: het polymorfe enzym thiopurine-S-methyltransferase (TPMT), xanthineoxidase, inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH) en hypoxanthineguaninesfosforibosyltransferase (HPRT). Aanvullende enzymen die betrokken zijn bij de vorming van actieve en inactieve metabolieten zijn: guanosinemonofosfaatsynthetase (GMPS, welke TGN's vormt) en inosinetrifosfaatpyrofosfatase (ITPase). Er worden ook meerdere inactieve metabolieten gevormd via andere routes.

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

Eliminatie

In een studie met 22 volwassen patiënten waren na IV infusie de gemiddelde klaring en halfwaardetijd van mercaptopurinemonohydraat respectievelijk 864 ml/min/m² en 0,9 uur. De gemiddelde renale klaring die gerapporteerd werd bij 16 van deze patiënten was 191 ml/min/m². Na IV toediening werd slechts ongeveer 20% van de dosis als intact geneesmiddel uitgescheiden in de urine. In een onderzoek met 7 pediatrische patiënten bedroegen de gemiddelde klaring en halfwaardetijd van mercaptopurinemonohydraat na IV infusie respectievelijk 719 (+/- 610) ml/min/m² en 0,9 (+/- 0,3) uur.

Speciale patiëntenpopulaties

- *Ouderen*

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij ouderen (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

- *Nierfunctiestoornis*

Studies met een prodrug van mercaptopurinemonohydraat hebben geen verschillen aangetoond in de farmacokinetiek van mercaptopurinemonohydraat bij uremische patiënten vergeleken met niertransplantatiepatiënten. Er is weinig bekend over de actieve metabolieten van mercaptopurinemonohydraat bij een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Mercaptopurinemonohydraat en/of de metabolieten ervan worden verwijderd door hemodialyse, waarbij ongeveer 45% van de radioactieve metabolieten wordt verwijderd tijdens een dialyse van 8 uur.

- *Leverfunctiestoornis*

Een studie met een prodrug van mercaptopurinemonohydraat werd uitgevoerd in drie groepen niertransplantatiepatiënten: patiënten zonder leverziekte, patiënten met een leverfunctiestoornis (maar geen cirrose) en patiënten met een leverfunctiestoornis en cirrose. De studie toonde aan dat blootstelling aan mercaptopurinemonohydraat 1,6 keer hoger was bij patiënten met een leverfunctiestoornis (maar geen cirrose) en 6 keer hoger bij patiënten met een leverfunctiestoornis en cirrose, vergeleken met patiënten zonder leverziekte (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Genotoxiciteit

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

Carcinogeniciteit

Gezien het genotoxische potentieel is mercaptopurinemonohydraat mogelijk carcinogeen.

Teratogeniciteit

Mercaptopurinemonohydraat 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

Amberkleurige glazen fles met 25 tabletten met een moeilijk door kinderen te openen sluiting van polyethyleen/polypropyleen met hoge dichtheid en inductiewarmteverzegeling.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Veilig hanteren

Het wordt aangeraden om de mercaptopurinemonohydraat tabletten te hanteren volgens de geldende lokale aanbevelingen en/of voorschriften voor het hanteren en de verwijdering van cytotoxische middelen.

Iemand die Puri-Nethol 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 Puri-Nethol hanteren.

Contact van Puri-Nethol met de huid of slijmvliezen moet worden vermeden. Als Puri-Nethol in aanraking komt met de huid of slijmvliezen, moeten deze onmiddellijk en zorgvuldig worden gewassen met water en zeep.

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

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

Verwijdering

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

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 VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 00859

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 augustus 1967
Datum van laatste verlenging: 16 augustus 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 t/m 4.6 en 4.8: 4 september 2024.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl