

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mercaptopurine Accord 50 mg, tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 50 mg mercaptopurinemonohydraat, overeenkomend met 44,70 mg mercaptopurine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 67,79 mg van de hulpstof lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Lichtgele tot gele, ronde, biconvexe, niet-omhulde tabletten, met aan één zijde de inscripties “M” en “E” aan weerszijden van de breukstreep en glad aan de andere zijde. Het formaat van de tablet is ongeveer 7,30 mm.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mercaptopurine 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 mercaptopurine dient te gebeuren 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 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 behandelingsduur hangen af van de aard en de dosering van andere cytotoxische middelen die samen met mercaptopurine worden gegeven.

De dosering dient zorgvuldig te worden afgestemd op de individuele patiënt. Mercaptopurine is in verschillende behandelingsschema's voor combinatietherapie bij acute leukemie gebruikt. Voor meer informatie dienen de literatuur en de huidige behandelingsrichtlijnen te worden geraadpleegd.

Studies die zijn uitgevoerd bij kinderen met acute lymfoblastenleukemie suggereren dat de toediening van mercaptopurine 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 mercaptopurine te verlagen.

Nierfunctiestoornis

Aangezien de farmacokinetiek van mercaptopurine 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 de metabolieten ervan, 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 mercaptopurine 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 mercaptopurine beschikbaar. De suspensie voor oraal gebruik en de tablet met mercaptopurine 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 xanthineoxidaseremmers zoals allopurinol, oxipurinol of thiopurinol gelijktijdig worden toegediend met mercaptopurine, is het essentieel dat slechts 25% van de gebruikelijke dosis mercaptopurine wordt gegeven, aangezien deze middelen het katabolisme van mercaptopurine 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

Mercaptopurine wordt gemetaboliseerd door het polymorfe TPMT-enzym. Patiënten met weinig of geen erfelijke activiteit van thiopurine-S-methyltransferase (TPMT) hebben een verhoogd risico op ernstige mercaptopurinetoxiciteit bij de gebruikelijke doses mercaptopurine 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 mercaptopurinetoxiciteit (zie rubriek 4.4). Voor deze patiënten is doorgaans een dosisverlaging 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 mercaptopurine aan te vangen. Nauwlettend controleren van het bloedbeeld is in elk geval noodzakelijk.

Wijze van toediening

Mercaptopurine 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). Mercaptopurine moet ten minste 1 uur vóór of 2 uur na melk of zuivelproducten worden ingenomen.

Mercaptopurine vertoont gedurende de dag variatie in farmacokinetiek en werkzaamheid. Toediening 's avonds in vergelijking met toediening 's morgens kan het risico op recidief 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

Mercaptopurine 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 bloedceltellingen te worden verricht. Patiënten moeten tijdens de therapie onder zorgvuldige controle staan.

Cytotoxiciteit en hematologische monitoring

Behandeling met mercaptopurine veroorzaakt beenmergsuppressie, leidend tot leukopenie en trombocytopenie en, minder vaak, tot 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 mercaptopurine tijdig wordt gestaakt.

Er zijn personen met een erfelijke deficiënte activiteit van het TPMT-enzym die zeer gevoelig zijn voor het beenmergsuppressieve effect van mercaptopurine en bij wie zich snel beenmergdepressie kan ontwikkelen na instelling van een behandeling met mercaptopurine.

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 bloedceltellingen 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 mercaptopurine in combinatie met andere cytotoxische middelen kregen toegediend (zie rubriek 4.8).

Wanneer wordt overgeschakeld tussen verschillende farmaceutische formuleringen van mercaptopurine, wordt 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 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 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 mercaptopurine wordt afgeraden. Ribavirine kan de werkzaamheid van mercaptopurine verminderen en de toxiciteit ervan vergroten (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

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

Het kan nodig zijn de dosering van mercaptopurine te verlagen als dit middel wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen die als primair of secundair toxisch effect beenmergsuppressie hebben (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie: Beenmergsuppressieve middelen).

Hepatotoxiciteit

Mercaptopurine 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 raadzaam 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 mercaptopurine zodra geelzucht duidelijk wordt (zie rubriek 4.8).

Renale toxiciteit

Tijdens remissie-inductie wanneer snelle cellysis optreedt, dienen de urinezuurspiegels 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 mercaptopurine 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 met een frequentie van $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ ('vaak').

Mutageniteit en carcinogeniteit

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-kaposisarcomen) en baarmoederhalskanker in situ. 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 behandelingschema 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 met Epstein-Barrvirus (EBV) geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen.

In de perifere lymfocyten van leukemiepatiënten, bij een patiënt met niercelcarcinoom die met een niet nader gespecificeerde dosis mercaptopurine 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 mercaptopurine op het cellulaire desoxyribonucleïnezuur (DNA) is het potentieel carcinogeen en moet het theoretische risico van carcinogenese bij deze behandeling in aanmerking worden genomen.

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

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

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

Een vrouwelijke patiënt ontwikkelde twaalfenhalf jaar na behandeling met mercaptopurine 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 mercaptopurine) of mercaptopurine 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 (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 de 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

De toediening van de purineanalogen azathioprine en mercaptopurine kan de niacineroute verstoren, wat kan leiden tot nicotinezuurdeficiëntie (pellagra). Er zijn enkele gevallen gemeld bij het gebruik van azathioprine en mercaptopurine, met name bij patiënten met IBD (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa). De diagnose pellagra moet in aanmerking worden genomen bij patiënten met gelokaliseerde gepigmenteerde uitslag (dermatitis), gastro-enteritis (diarree) of neurologische aandoeningen, waaronder cognitieve achteruitgang (dementie). Er moet passende medische zorg met niacine-/nicotinamidesuppletie worden geïnitieerd en dosisverlaging of stopzetting van azathioprine moet worden overwogen.

Infecties

Patiënten die worden behandeld met mercaptopurine alleen of in combinatie met andere immunosuppressiva, waaronder corticosteroiden, hebben een verhoogde gevoeligheid voor

een virus-, schimmel- en bacteriële infectie vertoond, waaronder ernstige of atypische infectie en virusreacterivering. 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 voor 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 mercaptopurine 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 mercaptopurinetoxiciteit, zoals vroegtijdige leukopenie en alopecia, door conventionele doses van thiopurinetherapie. Zij hebben doorgaans een dosisverlaging 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 Latijns-Amerikaans, 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 mercaptopurine 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 mercaptopurine worden behandeld, mogen slechts 25% van de gebruikelijke dosis mercaptopurine krijgen, aangezien allopurinol het katabolisme van mercaptopurine 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 mercaptopurine 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), die ongebruikelijk gevoelig kunnen zijn voor het beenmergsuppressieve effect van mercaptopurine en snel na de start van de behandeling met mercaptopurine beenmergdepressie kunnen 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 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 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 op TPMT-deficiëntie aan, hoewel van deze tests niet is aangetoond dat ze alle patiënten met een risico van ernstige toxiciteit opsporen. Daarom is nog steeds nauwgezette monitoring van de bloedtellingen noodzakelijk.

Kruisresistentie

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

Overgevoeligheid

Voor patiënten van wie wordt vermoed dat ze een overgevoeligheidsreactie hebben gehad op mercaptopurine 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 mercaptopurine en negatief testte voor azathioprine. Omdat azathioprine een prodrug is van mercaptopurine, moeten patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor azathioprine getest worden op overgevoeligheid voor mercaptopurine voordat begonnen wordt met de behandeling.

Syndroom van Lesch-Nyhan

Beperkte aanwijzingen suggereren dat noch mercaptopurine, noch de prodrug ervan, azathioprine, doeltreffend zijn bij patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening totale hypoxanthine-guanine-fosforibosyltransferase-deficiëntie (syndroom van Lesch-Nyhan). Het wordt niet aanbevolen om bij deze patiënten mercaptopurine of azathioprine te gebruiken.

Blootstelling aan uv-licht

Patiënten die worden behandeld met mercaptopurine 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 hanteren van mercaptopurine-tabletten - zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De toediening van mercaptopurine met voedsel kan de systemische blootstelling enigszins verminderen. Mercaptopurine 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 mercaptopurine metaboliseert en daarom tot verlaagde 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

Er is remming van het anticoagulerend effect van warfarine bij gelijktijdige toediening met mercaptopurine gemeld. Monitoring van de INR-waarde (*International Normalised Ratio*) 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

mercaptopurine moeten de serumspiegels van anti-epileptica nauwlettend worden gecontroleerd; zo nodig moet de dosis worden aangepast.

Effecten van andere geneesmiddelen op mercaptopurine

Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol en andere xanthineoxidaseremmers

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

Wanneer allopurinol en mercaptopurine gelijktijdig worden toegediend, is het essentieel dat slechts een kwart van de gebruikelijke dosis mercaptopurine wordt gegeven, aangezien allopurinol de omzettingssnelheid van mercaptopurine via xanthineoxidase verlaagt. Ook andere xanthineoxidaseremmers, zoals febuxostat, kunnen het metabolisme 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 mercaptopurine 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 AUC van mercaptopurine 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 dient de dosis mercaptopurine te worden aangepast en dienen de wittebloedceltellingen zeer nauwlettend te worden gemonitord.

Infliximab

Er zijn interacties waargenomen tussen azathioprine, een prodrug van mercaptopurine, en infliximab. Bij patiënten die azathioprine kregen, traden in de eerste weken na infusie van infliximab voorbijgaande stijgingen op van de concentratie 6-TGN (6-thioguaninenucleotide, een actieve metaboliet van azathioprine) en een daling van de gemiddelde leukocytentelling. Na 3 maanden waren deze teruggekeerd naar de eerdere waarden. Daarom is nauwlettende monitoring van hematologische parameters nodig wanneer mercaptopurine tijdens therapie met infliximab wordt toegediend.

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 mercaptopurine en ribavirine. Daarom wordt gelijktijdige toediening van ribavirine en mercaptopurine 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 mercaptopurine 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 bij mannen en vrouwen

Het bewijs voor teratogeniteit van mercaptopurine 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 laatste dosis. Dieronderzoek duidt op embryotoxische en embryoletale effecten (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Mercaptopurine mag niet zonder zorgvuldige afweging van de risico's en baten worden gegeven aan patiënten die zwanger zijn of waarschijnlijk zwanger zullen worden. Er is aangetoond dat er aanzienlijke transmissie van mercaptopurine en zijn metabolieten 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 mercaptopurine. Ook zijn er meldingen van congenitale afwijkingen en spontane abortus na blootstelling van de moeder of vader. Na behandeling van de moeder met mercaptopurine in combinatie met andere chemotherapeutica zijn meerdere congenitale afwijkingen gemeld.

Een recenter epidemiologisch rapport duidt erop dat er geen verhoogd risico van premature geboorte, laag geboortegewicht à terme of congenitale afwijkingen is 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

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

Vruchtbaarheid

Het effect van behandeling met mercaptopurine 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 mercaptopurine in combinatie met corticosteroiden.

Blootstelling van de moeder:

Na behandeling met mercaptopurine, 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 behandeling van de moeder met mercaptopurine in combinatie met andere chemotherapeutica zijn meerdere congenitale afwijkingen gemeld.

Blootstelling van de vader

Na blootstelling van de vader aan mercaptopurine 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 mercaptopurine 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 mercaptopurine is beenmergsuppressie die leidt tot leukopenie en trombocytopenie.

Het ontbreekt aan hedendaagse klinische documentatie inzake mercaptopurine 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.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende voorvallen 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.

Lichaamstelsel		Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Bacteriële en virusinfecties, infecties gerelateerd aan neutropenie
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Zelden	Neoplasma's, inclusief lymfoproliferatieve aandoeningen, huidkankers (melanomen en non-melanomen), sarcomen (kaposi- en non-kaposi-sarcomen) en baarmoederhalskanker <i>in situ</i> (zie rubriek 4.4).
	Zeer zelden	Secundaire leukemie en myelodysplasie
	Niet bekend	Hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten met inflammatoire darmziekte (IBD) (een niet-gelicenseerde indicatie) wanneer gebruikt in combinatie met anti-TNF-middelen (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	Anorexia
	Niet bekend	Hypoglykemie [#] Pellagra (zie rubriek 4.4)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid, braken, pancreatitis bij de IBD-populatie (een niet-gelicentieerde indicatie), stomatitis
	Zelden	Mondulceraties, pancreatitis (in de gelicentieerde indicaties)
	Zeer zelden	Intestinale ulceratie
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Cholestase, levertoxiciteit
	Soms	Levernecrose
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Alopecia
	Niet bekend	Fotosensitiviteit, erythema nodosum
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zelden	Voorbijgaande oligospermie

[#] Bij pediatrische patiënten

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

Lever- en galaandoeningen

Mercaptopurine is hepatotoxisch bij dieren en bij de mens. De histologische bevindingen bij de mens hebben levernecrose en cholestase 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 hepatotoxiciteit, die stopzetting van de behandeling noodzakelijk maakt. Dit is doorgaans reversibel wanneer de behandeling met mercaptopurine 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen en verschijnselen

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

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

Behandeling

Aangezien er geen antidotum bekend is, dient het bloedbeeld nauwkeurig gecontroleerd te worden en dienen ondersteunende maatregelen genomen te worden samen met geschikte

bloedtransfusies, indien noodzakelijk. In geval van overdosering met mercaptopurine 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 dient plaats te vinden op klinische indicatie of zoals aanbevolen door het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, indien beschikbaar.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Mercaptopurine is een sulphydrylanalogon van de purinebasen adenine en hypoxanthine en werkt als een cytotoxische antimetabolië.

Mercaptopurine 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 mercaptopurinemetaboliëten 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 mercaptopurine en 6-thioguanine.

Farmacodynamische effecten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van orale mercaptopurine 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 mercaptopurine 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 mercaptopurine was ongeveer 26% lager na toediening met voedsel en melk vergeleken met een nacht vasten. Mercaptopurine 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 mercaptopurine in cerebrospinale vloeistof (CSV) zijn laag of verwaarloosbaar na iv- of orale toediening (CSV: plasmaverhoudingen van 0,05 tot 0,27). Concentraties in de CSV zijn hoger na intrathecale toediening.

Biotransformatie

Mercaptopurine wordt door tal van stapsgewijze routes uitgebreid gemetaboliseerd tot actieve en inactieve metaboliëten. Vanwege 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 mercaptopurine of de metabolieten ervan zijn: het polymorfe enzym thiopurine-S-methyltransferase (TPMT), xanthineoxidase, inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH) en hypoxanthineguaninesforibosyltransferase (HPR1). Bijkomende enzymen die betrokken zijn bij de vorming van actieve en inactieve metabolieten zijn: guanosinemonofosfaatsynthetase (GMPS, die TGN's vormt) en inosinetrifosfaatpyrofosfatase (ITPase). Er worden ook meerdere inactieve metabolieten gevormd via andere routes. Er zijn aanwijzingen dat polymorfismen in de genen die coderen voor de verschillende enzymsystemen die betrokken zijn bij het metabolisme van mercaptopurine, bijwerkingen van behandeling met mercaptopurine kunnen voorspellen. Bij personen met TPMT-deficiëntie kunnen bijvoorbeeld zeer hoge cytotoxische concentraties thioguaninenucleotide ontstaan (zie rubriek 4.4).

Eliminatie

In een studie met 22 volwassen patiënten waren na iv-infusie de gemiddelde klaring en halfwaardetijd van mercaptopurine 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 studie met 7 pediatrische patiënten bedroegen de gemiddelde klaring en halfwaardetijd van mercaptopurine 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 mercaptopurine hebben geen verschillen aangetoond in de farmacokinetiek van mercaptopurine bij uremische patiënten vergeleken met niertransplantatiepatiënten. Er is weinig bekend over de actieve metabolieten van mercaptopurine bij een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Mercaptopurine 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 mercaptopurine 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 mercaptopurine 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

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

Carcinogeniteit

Gezien het genotoxische potentieel is mercaptopurine mogelijk carcinogeen.

Teratogeniteit

Mercaptopurine veroorzaakt embryoletaliteit en ernstige teratogene effecten bij muizen, ratten, hamsters en konijnen 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
Zetmeel, gepregelatineerd
Stearinezuur
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekend.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen flessen met 25 tabletten met een sluiting moeilijk te openen door kinderen van polypropyleen met hoge dichtheid en triseal-verzegeling.

Witte, ondoorzichtige PVC/PVDC blisterverpakking met 24 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Veilig hanteren

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

Iedereen die Mercaptopurine Accord 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 Mercaptopurine Accord hanteren.

Contact van Mercaptopurine Accord met de huid of slijmvliezen moet worden vermeden. Als Mercaptopurine Accord in aanraking komt met de huid of slijmvliezen, moeten deze onmiddellijk en grondig worden gewassen met water en zeep.

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

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

Verwijdering

Mercaptopurine 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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

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

RVG 132840

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 augustus 2025

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST