

Mercaptopurine + Allopurinol

MFB 366A

6-MP = mercaptopurine; 6-TGN = 6-thioguanine-nucleotide (actieve metaboliet);
 TPMT = thiopurine S-methyltransferase

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Zimm S. Clin Pharmacol Ther 1983;34:810-7.	mercaptopurine + allopurinol	toename Cmax 6-MP 4x (0.74 → 3.7 μM), AUC 4x (142 → 716 μM/min en biol.beschikbaarheid van 12 naar 59% bij 3 patiënten op 6-MP 75 mg/m ² /dag oraal na voorbehandeling met allopurinol 100 mg 2dd gedurende 2 dagen. Geen effect op tmax en t _{1/2} . Allopurinol had geen significant effect op 6-MP i.v. → Stockley: intraveneus 6-MP zou niet worden beïnvloed door allopurinol, maar toch monitoren. → GIC: in Nederland is geen i.v. handelsproduct beschikbaar.	3A
Castleman B. N Engl J Med 1972;286:205-12	mercaptopurine + allopurinol	jongen (16) met 'embryonal rhabdomyosarcoma metastatic bones': pancytopenie (WBC 3.3x10 ⁹ /l met 27% neutrofielen en 61% lymfocyten, aantal trombocyten 4x10 ⁹ /l) en ernstige neusbloedingen, 2 weken na start allopurinol 300 mg en 6-MP 150 mg/dag. De jongen overleed 1 maand later. Auteurs speculeren: 'onduidelijk is of pancytopenie gevolg is van toename ziekte of gebruik combinatie; de piek in effect 6-MP wordt bereikt in 2 weken, er kan dus relatie zijn tussen pancytopenie en geneesmiddelgebruik'. → GIC: aanname WBC '3300' is 3300/mm ³ , trombocyten '4000' is 4000/mm ³ . Uitgaande van eenheid '/mm ³ ' kom je voor WBC op A (3300/mm ³ = 3.3x10 ⁹ /l) en voor trombocyten op E (4000/mm ³ = 4x10 ⁹ /l).	1E
Rundles RW. Trans Assoc Am Physicians 1963;76:126-40.	mercaptopurine + allopurinol	bij 7 leukemiepatiënten werd een therapeutisch effect behaald met een 4x lagere dosering 6-MP na toevoegen van 200-300 mg allopurinol → GIC: niet helemaal duidelijk of het om 7 of om totaal 11 patiënten gaat.	3B
Levine AS. Cancer Chemother Rep 1969;53:53-7.	mercaptopurine + allopurinol	totaal 16 kinderen met acute leukemie, waarvan 3 resistent voor 6-MP en 13 'naïef'. - bij 3 kinderen pancytopenie bij combinatie 6-MP 2.5 mg/kg/dag, allopurinol 10 mg/kg/dag en prednison. Herstel na halveren dosering 6-MP naar 1.25 mg/kg/dag. Na 2-4 weken echter geen therapeutische respons. - bij 9 kinderen op het regime met 50% 6-MP minder toxiciteit; bij 5 kinderen 'some peripheral blood depression' maar slechts bij 1 was dosiswijziging nodig; bij 1 kind daalde WBC naar 1.5x10 ⁹ /l aan begin therapie, staken was niet nodig (maar wel dosisverlaging?; onduidelijk of dit hetzelfde kind is als bij WBC 1.5x10 ⁹ /l). Auteurs: toevoegen van allopurinol gaf geen verbetering van remissie-inductie of remissietijd tov geen allopurinol. Bij de 3 resistente kinderen: geen benefit van de combinatie; bij 12 van 13 naïeve kinderen wel benefit (3 complete en 9 partiële remissie), bij 1 van 13 niet (had acute ongedifferentieerde leukemie); deze incidentie is vergelijkbaar met 6-MP+prednison (zonder allopurinol).	3E

NCI-CTC	1 = B	2 = C	3 = D	4 = E	5 = F
leukocyten	3x10 ⁹ /l	3-2x10 ⁹ /l	2-1x10 ⁹ /l	< 1x10 ⁹ /l	dood
neutrofielen/ granulocyten	>1.5x10 ⁹ /l	1.5-1x10 ⁹ /l	1-0.5x10 ⁹ /l	< 0.5x10 ⁹ /l	dood
trombocyten	> 75x10 ⁹ /l	75-50x10 ⁹ /l	50-25x10 ⁹ /l	< 25x10 ⁹ /l	dood
hemoglobine	< LLN – 100 g/l < LLN - 6.2 mol/l	100-80 g/l 6.2-4.9 mmol/l	80-65 g/l 4.9-4 mmol/l	< 65 g/l < 4.0 mmol/l	dood

Overig	Stof	Effect
SPC Purinethol	6-MP + allopurinol	bij combinatie dosis 6-MP verlagen tot ¼.
SPC Acepurin, Zyloric	6-MP/azathio + allopurinol	6-MP en azathioprine worden geïnactiveerd door de werking van xanthineoxydase. Dit betekent dat remming van xanthine-oxydase de werking van deze middelen zal verlengen. Daarom zal, indien 6-MP of azathioprine oraal wordt gegeven in combinatie met allopurinol, slechts één vierde van de gebruikelijke dosis van 6-MP of azathioprine moeten worden toegediend.

Opmerkingen

Hansten: when given concomitantly, the mercaptopurine dose may need to be reduced to as little as 25% of the usual dose. 'Minimize risk'.

Stockley: 'well documented, well established, clinically important, potentially life-threatening'.

Tioguanine

Werkgroep Interacties oncologische middelen 18-1-2017: toch maar koppelen. Allopurinol en febuxostat remmen xanthine-oxidase. Bij het metabolisme van tioguanine is oa xanthine-oxidase betrokken (naast hypoxanthine-guanine-fosforibosyl-transferase, guanase, TPMT, methylering en deaminering).

SPC Lanvis: in tegenstelling tot mercaptopurine (Puri-Nethol) en azathioprine (Imuran) heeft de dosering van tioguanine bij gelijktijdige toediening met allopurinol (bijv. Zyloric), om de urinezuurvorming te remmen, niet te worden verlaagd.

SPC Acepurin, Zyloric (allopurinol): tioguanine niet genoemd.

Stockley, Hansten: niet genoemd.

PubMed: tioguanine levert verder niets op, gaat dan toch om azathioprine of 6-MP.

Risicofactoren	verminderde nierfunctie
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	18 januari 2017

Azathioprine + Allopurinol

B

6-MP = mercaptopurine; 6-TGN = 6-thioguanine-nucleotide (actieve metaboliet);
 TPMT = thiopurine S-methyltransferase

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Kennedy DT. Ann Pharmacother 1996;30:951-4.	azathioprine + allopurinol	pancytopenie (Hb 37 g/l, trombocyten $11 \times 10^9/l$ en WBC $1.4 \times 10^9/l$), 6 weken na start allopurinol 300 mg/dag bij <u>harttransplantatie</u> patiënt op oa aza-thioprine 200 mg/dag en cotrimoxazol 160/800 mg/dag. Allopurinol, aza en cotrimoxazol gestaakt, behandeling met transfusies en na 3 dagen ook met GM-CSF. 10 dagen later herstart aza 25 mg/dag, in 2 weken getitreerd naar 200 mg/dag.	1E
Cummins D. Transplantation 1996;61:1661-2.	azathioprine + allopurinol	leukopenie (WBC $<4 \times 10^9/l$) bij 11 van 24 patiënten (hart en/of long <u>transplantatie</u>), Hb <100 g/l bij 7 en trombocytopenie ($<150 \times 10^9/l$) bij 5 binnen 3 maanden na start allopurinol en dosisreductie azathioprine met gemiddeld 73%. Dosisreductie varieerde van 0-90%, gemiddeld 73.3%, dit betekent dat bij 14 patiënten de dosis-reductie voldoende was en bij de rest niet. Preventieve dosisreductie azathioprine verminderde de ernst myelotoxiciteit, maar kon dit niet voorkomen	3C
Garcia-Ortiz RE. J Pharm Technol 1991;7:224-6.	azathioprine + allopurinol	pancytopenie (WBC $0.55 \times 10^9/l$, trombocyten $40 \times 10^9/l$) 3 weken na start allopurinol 200 mg/dag bij een <u>niertransplantatie</u> patiënt op azathioprine 0.8 mg/kg/dag bij creatinine 309 $\mu\text{mol/l}$ (= Clcr 23 ml/min). Asymptomatisch 7 dagen na staken beide middelen, na 16 dagen WBC $5.5 \times 10^9/l$. Auteurs: bij verminderde nierfunctie toename bijwerkingen allopurinol, met name huidreacties, maar ook hematologische effecten.	1E
Boyd IW. J Intern Med 1991 ;229:386.	azathioprine + allopurinol	- casus 1: afname trombocyten van 236 naar $45 \times 10^9/l$, WBC van 9.4 naar $0.85 \times 10^9/l$ en hemoglobine van 115 naar 53 g/l, binnen 10 weken na start azathioprine 100 mg/dag vanwege <u>auto-immuun hemolytische anemie</u> bij een man op allopurinol 300 mg/dag. Snel herstel na staken beide middelen. - casus 2: afname WBC van normaal naar $1.9 \times 10^9/l$ en hemoglobine 64 g/l 8 weken na start allopurinol bij een man sinds 17 jaar op azathioprine 100 mg/dag vanwege <u>transplantatie</u> . Verbetering na verlagen azathioprine naar 25 mg/dag. - casus 3: hemoglobinenadir 83 g/l 5 weken na start azathioprine 50 mg/dag vanwege <u>reuma</u> bij een man op allopurinol 100 mg/dag. Verbetering na staken allopurinol.	1E 1E 1C

Venkat Raman G. J Intern Med 1990 ;228:69-71. → GIC: tabel en tekst zijn bij casus 3+4 net omgekeerd qua aantal weken	azathioprine + allopurinol	- 1: afname WBC van 5.7 naar 1.4x10 ⁹ /l, trombocyten van 183 naar 77x10 ⁹ /l, 4 weken na start allopurinol 300 mg/dag bij <u>niertransplantatiepatiënt</u> op azathioprine 150/dag bij serumcreatinine 216 µmol/l (= Clcr 37 ml/min). Verlagen azathioprine naar 50 mg/dag had geen effect. Herstel 6 weken na staken allopuri.	1D
		- 2: afname WBC van 4.4 naar 1.9x10 ⁹ /l, trombocyten van 201 naar 94x10 ⁹ /l, 6 weken na start azathioprine 125 mg/dag bij <u>niertransplantatie-patiënte</u> op allopurinol bij serumcreatinine 158 µmol/l (= Clcr 33 ml/min). Herstel 8 weken na staken azathioprine.	1D
		- 3: anemie en leukopenie (WBC van 8.8 naar 1.74x10 ⁹ /l), trombocyten van 445 naar 237x10 ⁹ /l, 10 weken (NB vgl. tabel 4 weken) na start allopurinol 100 mg/dag bij man met <u>glomerulonefritis</u> op azathioprine 75 mg/dag bij serumcreatinine 123 µmol/l (=Clcr 60 ml/min). Herstel 6 weken na staken allopurinol.	1D
		- 4: mondulcera en afname WBC van 6.7 naar 4.4x10 ⁹ /l, 4 weken (NB vgl tabel 10 weken) na start azathioprine bij man met <u>polymyositis</u> op allopurinol 100 mg/dag bij normale nierfunctie. 2 weken na staken azathioprine bloedbeeld weer normaal.	1A
		- 5: pancytopenie (WBC van 5.7 naar 0.9x10 ⁹ /l), 8 weken na start allopurinol 100 mg/dag bij <u>niertransplantatiepatiënte</u> op azathioprine 125 mg/dag bij serumcreatinine 387 µmol/ (= Clcr 12 ml/min). 4 weken na staken allopurinol bloedbeeld naar uitgangswaarde.	1E
Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Med J Aust 1980;2:130.	azathioprine + allopurinol	neutropenie, sepsis en overlijden binnen 2 weken na start azathioprine 100 mg/dag vanwege <u>reuma</u> bij een vrouw sinds 4 maanden op allopurinol 300 mg/dag.	1E
Anoniem. Am J Med 1970;49:519-28 + Nies AS. Am J Med 1971;51:812-4.	azathioprine + allopurinol	afname trombocyten van 200x10 ⁹ /l naar 9x10 ⁹ /l, WBC van 6.7x10 ⁹ /l naar 0.1x10 ⁹ /l, agranulocytose, petechiae, gastroïntestinale bloedingen, E. coli sepsis en uiteindelijk overlijden, ong. 2 weken na toevoegen allopurinol 100 mg 3dd aan azathioprine 150 mg/dag. Complexe casus van een man met slecht te reguleren ernstige hypertensie, adenocarcinoma in de long, doorgemaakt myocardinfarct. Tijdens ziekenhuisopname ong. 2 weken eerder onderging hij peritoneaaldialyse, bij ontslag creatinineklaring 3 ml/min. Reactie Nies: in de discussie over de etiologie van de beenmergdepressie wordt alleen azathioprinetoxiciteit genoemd. Men ziet een interactie over het hoofd; er is namelijk sprake van ernstige toxiciteit bij een gebruikelijke azathioprinedosering.	1E

Overig	Stof	Effect
SPC Imuran, Acepurin, Zyloric	azathioprine + allopurinol	bij combinatie dosis azathioprine verlagen tot ¼.

Opmerkingen

Hansten: 'Usually avoid'.

Commentaar Stockley bij NEJM 1972;286:730-1: "expert opinion": pancytopenie is gevolg van combinatie allopurinol + normale dosering 6-MP; auteurs verwijzen naar 'Anoniem' 1970 en Nies 1971.

Risicofactoren	verminderde nierfunctie
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Azathioprine/6-MP + Febuxostat

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Logan JK. Pharmacotherapy 2020;40:125-132.	febuxostat and Thiopurine Antimetabolites	<p>19 cases of myelosuppressive events were identified in patients receiving febuxostat with AZA (n=18) or 6-MP (n=1); 16 cases required hospitalization; 15 reported administration of blood products.</p> <p>13 cases reported resolution of the event with discontinuation of both drugs, 2 reported discontinuation of the thiopurine only, and 1 reported discontinuation of febuxostat only.</p> <p>A median of 1.6 months elapsed from initiation of the drug combination until discovery of the event.</p> <p>Methods: case series from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) and published medical literature.</p> <p>Limitations: Thiopurine monotherapy may cause myelosuppression. Complications of immunosuppression that may contribute to the real-world morbidity and mortality associated with the febuxostat-thiopurine DI were not examined. Finally, FAERS data are limited by the voluntary nature of reporting.</p> <p>Conclusion: current febuxostat labeling contraindicates concomitant administration with either AZA or 6-MP. This case series demonstrates that the DI can result in clinically significant adverse events and is supportive of current febuxostat labeling.</p>	2E
Kaczorski S. Transplantation 2011;92:e13-4.	azathioprine + febuxostat	<p>misselijkheid, braken, diarree, gewichtsverlies, malaise, vermoeidheid, pancytopenie* en verhoogd serumcreatinine, 6 weken na start febuxostat vanwege jicht bij een vrouw (66) op azathioprine, ciclosporine en prednison na niertransplantatie (15 jaar geleden).</p> <p>*leukocyten $0.7 \times 10^9/l$ (= E); neutrofielen $0.63 \times 10^9/l$ (=D); Hb 83 g/l (=D); trombocyten $34 \times 10^9/l$ (=D).</p> <p>Binnen 3 dagen na staken azathioprine en febuxostat en ondersteunende therapie duidelijk verbetering van symptomen.</p> <p>Auteurs: hyperurikemie is bijwerking van ciclosporine die veel voorkomt na transplantatie. Omdat allopurinol een interactie geeft met azathioprine, is nu uitgeweken naar febuxostat.</p> <p>→ WFG: het is aannemelijk dat het een interactie betreft, alhoewel niet is uit te sluiten dat de pancytopenie een bijwerking is van alleen febuxostat.</p>	1E

Overig	Stof	Effect								
spc Adenuric 18-1-2022	azathioprine/ mercaptopurine+ febuxostat	combinatie niet aanbevolen obv het werkingsmechanisme van febuxostat op de XO-remming. XO-remming door febuxostat kan gestegen plasmaconcentraties van deze middelen veroorzaken met als gevolg myelotoxiciteit. Bij combinatie met febuxostat, dient de dosis mercaptopurine/azathioprine verlaagd te worden tot 20% of minder van de tevoren voorgeschreven dosis. De geschiktheid van de voorgestelde dosisaanpassing, die gebaseerd was op een modellerings- en simulatieanalyse obv preklinische gegevens bij ratten, werd bevestigd door de resultaten van een klinisch onderzoek naar de interactie tussen middelen bij gezonde vrijwilligers, die azathioprine 100 mg alleen en een verlaagde dosis azathioprine (25 mg) icm met febuxostat (40 of 120 mg) kregen. →GIC: niet terug te vinden in EPAR of PubMed.								
https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/adenuric-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf 18-1-22 p.3	azathioprine/ mercaptopurine+ febuxostat	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Important identified risk: Concomitant co-treatment with certain immunosuppressants called azathioprine or mercaptopurine (Drug-drug interaction with azathioprine or mercaptopurine)</td> </tr> <tr> <td>Evidence for linking the risk to the medicine</td> <td>Based on the mechanism of action of xanthine oxidase inhibition, co-administration of febuxostat with azathioprine or mercaptopurine was not recommended. Although the potential for inadvertent co-administration is very small because these drugs are used in different populations, the potential consequences, including neutropenia, could be severe or life threatening. Following a preclinical study and an analysis to predict the dose reduction of azathioprine/mercaptopurine to be used when co-administered with febuxostat in humans, a study to assess the pharmacokinetic profile of 6-mercaptopurine following coadministration of two doses febuxostat and azathioprine in healthy subjects has been completed.</td> </tr> <tr> <td>Risk factors and risk groups</td> <td>The populations at risk for this interaction is that which benefit from azathioprine treatment, these populations include patients with Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's disease and ulcerative colitis), with lupus erythematosus, and transplanted patients.</td> </tr> <tr> <td>Risk minimisation measures</td> <td>Routine risk minimisation measures: SmPC Section 4.4 and corresponding PL section SmPC Section 4.5 and corresponding PL section SmPC Section 5.3 and corresponding PL section Additional risk minimisation measures: No risk minimisation measures</td> </tr> </table>	Important identified risk: Concomitant co-treatment with certain immunosuppressants called azathioprine or mercaptopurine (Drug-drug interaction with azathioprine or mercaptopurine)		Evidence for linking the risk to the medicine	Based on the mechanism of action of xanthine oxidase inhibition, co-administration of febuxostat with azathioprine or mercaptopurine was not recommended. Although the potential for inadvertent co-administration is very small because these drugs are used in different populations, the potential consequences, including neutropenia, could be severe or life threatening. Following a preclinical study and an analysis to predict the dose reduction of azathioprine/mercaptopurine to be used when co-administered with febuxostat in humans, a study to assess the pharmacokinetic profile of 6-mercaptopurine following coadministration of two doses febuxostat and azathioprine in healthy subjects has been completed.	Risk factors and risk groups	The populations at risk for this interaction is that which benefit from azathioprine treatment, these populations include patients with Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's disease and ulcerative colitis), with lupus erythematosus, and transplanted patients.	Risk minimisation measures	Routine risk minimisation measures: SmPC Section 4.4 and corresponding PL section SmPC Section 4.5 and corresponding PL section SmPC Section 5.3 and corresponding PL section Additional risk minimisation measures: No risk minimisation measures
Important identified risk: Concomitant co-treatment with certain immunosuppressants called azathioprine or mercaptopurine (Drug-drug interaction with azathioprine or mercaptopurine)										
Evidence for linking the risk to the medicine	Based on the mechanism of action of xanthine oxidase inhibition, co-administration of febuxostat with azathioprine or mercaptopurine was not recommended. Although the potential for inadvertent co-administration is very small because these drugs are used in different populations, the potential consequences, including neutropenia, could be severe or life threatening. Following a preclinical study and an analysis to predict the dose reduction of azathioprine/mercaptopurine to be used when co-administered with febuxostat in humans, a study to assess the pharmacokinetic profile of 6-mercaptopurine following coadministration of two doses febuxostat and azathioprine in healthy subjects has been completed.									
Risk factors and risk groups	The populations at risk for this interaction is that which benefit from azathioprine treatment, these populations include patients with Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's disease and ulcerative colitis), with lupus erythematosus, and transplanted patients.									
Risk minimisation measures	Routine risk minimisation measures: SmPC Section 4.4 and corresponding PL section SmPC Section 4.5 and corresponding PL section SmPC Section 5.3 and corresponding PL section Additional risk minimisation measures: No risk minimisation measures									
Doré M. Ann Pharmacother 2014;48:648-51. doi: 10.1177/1060028014521389	azathioprine + febuxostat	atypical drug-induced hypersensitivity syndrome (lichte koorts, lichte eosinofilie, 'multiple hepatic masses') bij vrouw (44) met anti-signal recognition particle necrotizing myopathy op azathioprine + allopurinol; beide middelen gestaakt; na herstel herstart azathioprine (langzaam opgebouwd) en febuxostat 40 mg/dag (ipv allopurinol); deze combinatie was succesvol met 6-TGN binnen streefwaarde en 6-MMP voldoende laag, maar na 5 maanden toch weer dezelfde symptomen en zijn beide middelen gestaakt. Auteurs: it is likely that febuxostat, via its XO inhibition, would exhibit the same effect on thiopurines' metabolism. Werkgroep Interacties oncologische middelen 18-1-2017: niet onderbouwend.								

CTCAE	1 = B	2 = C	3 = D	4 = E	5 = F
leukocyten	$3 \times 10^9/l$	$3-2 \times 10^9/l$	$2-1 \times 10^9/l$	$< 1 \times 10^9/l$	dood
neutrofielen/ granulocyten	$> 1.5 \times 10^9/l$	$1.5-1 \times 10^9/l$	$1-0.5 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$	dood
trombocyten	$> 75 \times 10^9/l$	$75-50 \times 10^9/l$	$50-25 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$	dood
hemoglobine	$< LLN - 100 \text{ g/l}$ $< LLN - 6.2 \text{ mmol/l}$	$100-80 \text{ g/l}$ $6.2-4.9 \text{ mmol/l}$	$80-65 \text{ g/l}$ $4.9-4 \text{ mmol/l}$	$< 65 \text{ g/l}$ $< 4.0 \text{ mmol/l}$	dood

LLN = lower limit of normal

Opmerkingen

WFG: mercaptopurine ook koppelen (azathioprine wordt gemetaboliseerd tot onder andere mercaptopurine).
Doen we altijd. Bij advies vermelden dat een 'forse' verlaging van azathioprine/mercaptopurine nodig kan zijn, alhoewel je niet precies weet met hoeveel.

Hansten: Avoid concurrent use of azathioprine and febuxostat.

Tioguanine

Werkgroep Interacties oncologische middelen 18-1-2017: toch maar koppelen. Allopurinol en febuxostat remmen xanthine-oxidase. Bij het metabolisme van tioguanine is oa xanthine-oxidase betrokken (naast hypoxanthine-guanine-fosforibosyl-transferase, guanase, TPMT, methylering en deaminering). PubMed nov 2016: niets op tioguanine.

Risicofactoren	als A
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		