

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Puri-Nethol
50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 50 mg Mercaptopurin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Fahlgelbe, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchrinne. Sie sind auf einer Seite mit „GX EX2“ gekennzeichnet.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Für die Induktionstherapie und Erhaltungstherapie Leukämie (ALL)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

6-Mercaptopurin ist entweder mindestens eine Stunde vor oder drei Stunden nach der Einnahme von Milch oder einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Resorption).

Purinethol-Tabletten mit reichlich Flüssigkeit einnehmen. Sie können als tägliche Einzeldosis eingenommen werden.

Patientengruppen**• Erwachsene, Kinder und Jugendliche**

Die Standarddosis für Erwachsene und Kinder beträgt 2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag oder 50 bis 75 mg/m² der Körperoberfläche pro Tag. Die Dosierung und Dauer der Behandlung mit 6-Mercaptopurin ist von der Art und Dosierung der anderen in Verbindung mit 6-Mercaptopurin verabreichten Zytostatika abhängig.

Die Dosierung muss sorgfältig an die Bedürfnisse des einzelnen Patienten angepasst werden.

Purinethol wird in verschiedenen Kombinationsschemata zur Behandlung der akuten Leukämie verwendet; für ausführlichere Angaben sollte die entsprechende Literatur konsultiert werden.

Laut Studien an Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie gibt es einen Hinweis darauf, dass das Rückfallrisiko bei Anwendung von 6-Mercaptopurin am Abend im Vergleich zur morgendlichen Anwendung geringer ist.

Kinder, die als übergewichtig gelten, können Dosen am oberen Ende des Dosisbereichs erfordern. Daher wird eine engmaschige Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Besondere Patientengruppen; Übergewichtige Kinder und Jugendliche).

• Ältere Patienten

Es ist ratsam, Leber- und Nierenfunktionsprüfungen bei diesen Patienten zu überwachen und eine Verringerung der Dosis von 6-Mercaptopurin sollte bei einer Beeinträchtigung in Betracht gezogen werden.

• Eingeschränkte Nierenfunktion:

Eine Dosisreduktion von 6-Mercaptopurin sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Besondere Patientengruppen; Eingeschränkte Nierenfunktion).

• Eingeschränkte Leberfunktion:

Eine Dosisreduktion von 6-Mercaptopurin sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Besondere Patientengruppen; Eingeschränkte Leberfunktion).

• Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Wenn Xanthinoxidaseinhibitoren wie Allopurinol und 6-Mercaptopurin gleichzeitig verabreicht werden, ist es wichtig, dass nur 25 % der üblichen Dosis von 6-Mercaptopurin angewendet wird, da Allopurinol die Abbaurate von 6-Mercaptopurin senkt (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

• Patienten mit TPMT-Defizienz

Patienten mit einer angeborenen Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)-Defizienz bzw. geringeren TPMT-Aktivität weisen ein erhöhtes Risiko für schwere 6-Mercaptopurin-Toxizität mit herkömmlichen Dosen von 6-Mercaptopurin auf und erfordern in der Regel eine erhebliche Dosisreduktion. Die optimale Anfangsdosis für homozygot defiziente Patienten wurde nicht bestimmt (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Überwachung und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Die meisten Patienten mit heterozygoter TPMT-Defizienz können die empfohlenen 6-Mercaptopurin-Dosen vertragen, aber bei einigen kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Genotypische und phänotypische Tests für TPMT sind verfügbar (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Überwachung und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

4.3 Gegenanzeigen

Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 6-Mercaptopurin oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Angeichts der Schwere der Indikationen gibt es keine anderen absoluten Gegenanzeigen für 6-Mercaptopurin.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

6-MERCAPTOPURIN IST EIN AKTIVES ZYTOSTATIKUM. ES IST NUR ZUR VERWENDUNG UNTER DER LEITUNG VON IN DER ANWENDUNG DIESER THERAPEUTIKA ERFAHRENEN ÄRZTEN VORGESEHEN.

Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen kann bei immunsupprimierten Patienten zu einer Infektion führen. Die Immunisierung mit Lebendimpfstoffen wird daher bei Patienten mit ALL oder AML nicht empfohlen.

In allen Fällen sollten Patienten in Remission bis mindestens drei Monate nach Behandlungsabschluss der Chemotherapie keine Lebendimpfstoffe erhalten.

Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und 6-Mercaptopurin wird nicht empfohlen. Ribavirin kann die Wirksamkeit von 6-Mercaptopurin reduzieren und die Toxizität verstärken (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Sichere Handhabung der 6-Mercaptopurin-Tabletten

Siehe Abschnitt 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Überwachung

DA 6-MERCAPTOPURIN STARK MYELOSUPPRESSIV IST, MUSS WÄHREND DER REMISSIONSINDUKTION DAS BLUTBILD TÄGLICH ÜBERWACHT WERDEN. DIE PATIENTEN MÜSSEN WÄHREND DER THERAPIE ENGMASCHIG ÜBERWACHT WERDEN.

Die Behandlung mit 6-Mercaptopurin führt zu einer Knochenmarkssuppression, die eine Leukozytopenie, und Thrombozytopenie und – weniger häufig – Anämie verursachen kann. Aus diesem Grund muss während der Remissionseinleitung täglich ein Blutbild erstellt werden. Während der Erhaltungstherapie sollte wöchentlich oder häufiger ein komplettes Blutbild, einschließlich Thrombozyten, durchgeführt werden, wenn eine hohe Dosierung verwendet wird oder wenn schwere Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen vorliegen.

Beim Wechsel der Darreichungsform wird die hämatologische Überwachung des Patienten empfohlen.

Da die Leukozyten- und Thrombozytenwerte auch nach Absetzen von 6-Mercaptopurin noch weiter absinken, sollte die Therapie bei den ersten Anzeichen eines anormal starken Abfalls der Zellzahlen sofort unterbrochen werden.

Die Knochenmarksdepression durch 6-Mercaptopurin ist bei rechtzeitigem Absetzen reversibel.

Während der Remissionsinduktion bei akuter myeloischer Leukämie muss der Patient unter Umständen häufig eine Phase relativer Knochenmarksaplasie überleben, und es ist wichtig, dass ausreichende unterstützende Einrichtungen zur Verfügung stehen.

6-Mercaptopurin ist hepatotoxisch, und während der Therapie sollten wöchentlich Leberfunktionsprüfungen durchgeführt werden. Bei Patienten mit präexistierenden Lebererkrankungen oder bei gleichzeitiger Verabreichung anderer hepatotoxischer Präparate sind häufigere Kontrollen angezeigt. Die Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten einer Gelbsucht 6-Mercaptopurin sofort abzusetzen.

Wegen eines während der Remissionsinduktion schnell eintretenden Zellzerfalls sollten die Harnsäurewerte im Blut und Urin kontrolliert werden, da sich eine Hyperurikämie und/oder Hyperurikosurie mit dem

Risiko einer Harnsäurenephropathie entwickeln könnte.

Patienten mit einer angeborenen Thiopurin-Methyltransferase (TPMT)-Defizienz können ungewöhnlich empfindlich gegenüber der myelosuppressiven Wirkung von 6-Mercaptopurin und damit anfälliger für das schnelle Auftreten einer Knochenmarksdepression nach einer Therapieeinleitung mit 6-Mercaptopurin sein. Dieses Problem könnte durch Begleitmedikationen wie Arzneimittel, die Olsalazin, Mesalazin oder Sulphasalazin enthalten, die TPMT hemmen, verstärkt werden. Es wurde auch über einen möglichen Zusammenhang zwischen einer verringerten TPMT-Aktivität und sekundären Leukämien und Myelodysplasie bei Personen, die 6-Mercaptopurin in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen). Einige Laboratorien bieten Tests für den Nachweis von TPMT-Mangel an, die allerdings nicht alle Patienten mit einem Risiko für schwere Toxizität identifizieren. Engmaschige Blutbildkontrollen sind daher unerlässlich.

Es besteht in der Regel eine Kreuz-Resistenz zwischen 6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin.

In Kombination mit Methotrexat (20 mg/m² oral) erhöhte sich die AUC von 6-Mercaptopurin um 31 %, was das Risiko für eine Myelotoxizität erhöht. Wenn es daher gleichzeitig mit Methotrexat > 20 mg/m² verabreicht wird, sollte die Dosis von 6-Mercaptopurin reduziert werden.

Die Dosis von 6-Mercaptopurin muss möglicherweise reduziert werden, wenn dieses Mittel mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, deren primäre oder sekundäre Toxizität in einer Myelosuppression besteht (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen: Myelosuppressiva).

Überempfindlichkeit

Patienten mit Verdacht auf eine frühere Überempfindlichkeitsreaktion auf 6-Mercaptopurin sollte abgeraten werden, sein Prodrug Azathioprin anzuwenden, es sei denn, der Patient wurde mittels allergologischer Tests als überempfindlich auf 6-Mercaptopurin bestätigt und negativ für Azathioprin getestet. Da Azathioprin ein Prodrug von 6-Mercaptopurin ist, müssen Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Azathioprin in der Anamnese vor Beginn der Behandlung auf eine Überempfindlichkeit gegenüber 6-Mercaptopurin untersucht werden.

Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion

Vorsicht wird bei der Verabreichung von 6-Mercaptopurin bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion empfohlen. Es sollte eine Verringerung der Dosierung bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden, und das hämatologische Ansprechen sollte sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Besondere Patientengruppen).

Mutagenität und Karzinogenität

Eine erhöhte Anzahl von Chromosomenaberrationen wurde in peripheren Lymphozyten von Leukämiepatienten nachgewiesen, ebenso bei einem Patienten mit Hypernephrom, der eine nicht näher quantifizierte 6-Mercaptopurin-Dosis erhalten hatte, sowie bei chronisch niereninsuffizienten Patienten nach Dosen von 0,4 bis 1,0 mg/kg/Tag.

Zwei Patienten, die eine Behandlung mit 6-Mercaptopurin in Kombination mit anderen Arzneimitteln für nicht-neoplastische Erkrankungen erhielten, entwickelten eine akute nicht-lymphatische Leukämie. Es gab einen Bericht über einen Patienten mit Pyoderma gangrenosum, der eine akute nicht-lymphoblastische Leukämie einige Zeit nach der Behandlung mit 6-Mercaptopurin entwickelte. Es bleibt unklar, ob diese Leukämie einen Teil des natürlichen Verlaufs der Erkrankung des Patienten bildete, oder ob 6-Mercaptopurin bei ihrem Ausbruch eine ursächliche Rolle spielte.

Ein Patient mit Morbus Hodgkin, der mit 6-Mercaptopurin in Kombination mit mehreren anderen Zytostatika behandelt wurde, entwickelte eine akute myeloische Leukämie.

Eine Patientin mit Myasthenia gravis entwickelte eine chronische myeloische Leukämie 12,5 Jahre nach der Behandlung mit 6-Mercaptopurin (siehe Abschnitt 5.3).

Es gab Berichte zu hepato-splenalem T-Zell-Lymphom bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, die mit 6-Mercaptopurin in Kombination mit TNF-Inhibitoren behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Infektionen

Patienten, die mit 6-Mercaptopurin allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, darunter Corticosteroiden, behandelt wurden, wiesen eine erhöhte Anfälligkeit für virale, Pilz- und bakterielle Infektionen auf, einschließlich schwerer oder atypischer Infektionen, und virale Reaktivierung. Die infektiöse Erkrankung und Komplikationen können bei diesen Patienten schwerer sein als bei nicht behandelten Patienten.

Eine serologische Untersuchung vor Beginn der Behandlung sollte in Bezug auf Varicella-Zoster-Virus und Hepatitis B in Betracht gezogen werden. Örtliche Richtlinien können in Erwägung gezogen werden, einschließlich prophylaktischer Therapie für Fälle, die durch serologische Tests positiv bestätigt wurden. Wenn der Patient sich während der Behandlung infiziert, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden, welche eine antivirale Therapie und stützende Behandlung einschließen können.

Lesch-Nyhan-Syndrom

Begrenzte Hinweise legen nahe, dass bei Patienten mit Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase-Defizienz (Lesch-Nyhan-Syndrom) weder 6-Mercaptopurin noch dessen Prodrug Azathioprin wirksam sind. Die Anwendung von 6-Mercaptopurin oder Azathioprin wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

UV-Exposition

Mit 6-Mercaptopurin behandelte Patienten sind gegenüber Sonnenlicht empfindlicher. Die Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Licht sollte begrenzt sein, und den Patienten ist zu empfehlen, schützende Kleidung zu tragen und ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor zu verwenden.

Lactose

Patienten mit den seltenen hereditären Störungen Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Impfungen mit Lebendimpfstoffen werden bei immunsupprimierten nicht Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Auswirkung von Begleitmedikationen auf 6-Mercaptopurin

Ribavirin

Ribavirin hemmt das Enzym Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), was zu einer geringeren Produktion von aktiven 6-Thioguanin-Nukleotiden führt. Eine schwere Myelosuppression wurde nach gleichzeitiger Verabreichung eines Prodrugs von 6-Mercaptopurin und Ribavirin berichtet; daher wird die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und 6-Mercaptopurin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Biotransformation).

Myelosuppressiva

Wenn 6-Mercaptopurin mit anderen myelosuppressiven Substanzen kombiniert wird, ist Vorsicht geboten; Dosisreduktionen können basierend auf der hämatologischen Überwachung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Allopurinol/Oxipurinol/Thiopurinol und andere Xanthinoxidase-Inhibitoren

Die Xanthinoxidase-Aktivität wird durch Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol gehemmt, was zu einer verringerten Umwandlung von biologisch aktiver 6-Thioinosinsäure zu biologisch inaktiver 6-Thioharnsäure führt. Wenn Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol und 6-Mercaptopurin gleichzeitig verabreicht werden, ist es wichtig, dass nur 25 % der üblichen Dosis von 6-Mercaptopurin verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln).

Andere Xanthinoxidase-Inhibitoren wie Febuxostat können den Metabolismus von 6-Mercaptopurin vermindern. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen, da die Daten nicht ausreichen, um eine angemessene Dosisreduzierung zu bestimmen.

Aminosalicylate

Es gibt Hinweise *in vitro* und *in vivo*, dass Aminosalicylsäurederivate, wie z.B. Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin, die Thio-purinmethyltransferase (TPMT) hemmen. Daher müssen möglicherweise niedrigere Dosen von 6-Mercaptopurin in Betracht gezogen werden, wenn es gleichzeitig mit Aminosalicylsäurederivaten verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Methotrexat

In Kombination mit Methotrexat (20 mg/m² oral) war die AUC von 6-Mercaptopurin um 31 % erhöht, was das Risiko für eine Myelotoxizität erhöht. Wenn es gleichzeitig mit Methotrexat > 20 mg/m² verabreicht wird, sollte die Dosis von 6-Mercaptopurin daher reduziert werden.

Infliximab

Es wurden Wechselwirkungen zwischen Azathioprin, einem Prodrug von 6-Mercaptopurin, und Infliximab beobachtet. Patienten, die kontinuierlich Azathioprin erhielten, erlebten einen vorübergehenden Anstieg von 6-TGN (6-Thioguanin-Nukleotid, einem aktiven Metaboliten von Azathioprin)-Spiegeln und eine Abnahme der mittleren Leukozytenzahl in den ersten Wochen nach der Infliximab-Infusion, die nach drei Monaten auf frühere Werte zurückkehrten.

Wirkung von 6-Mercaptopurin auf andere Arzneimittel**Antikoagulanzen**

Eine Hemmung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin und Acenocoumarol wurde berichtet, wenn sie mit 6-Mercaptopurin gemeinsam verabreicht wurden; daher können höhere Dosen des Antikoagulans erforderlich sein. Es wird empfohlen, Gerinnungstests engmaschig zu überwachen, wenn Antikoagulanzen gleichzeitig mit 6-Mercaptopurin verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Fertilität**

Die Auswirkung einer 6-Mercaptopurin-Therapie auf die menschliche Fertilität ist unbekannt.

Es liegen Berichte über erfolgreiche Vaterschaft/Mutterschaft nach der Behandlung in der Kindheit oder Adoleszenz vor.

Eine vorübergehende Oligospermie wurde nach Exposition gegenüber 6-Mercaptopurin berichtet.

Schwangerschaft

Es wurde eine erhebliche transplazentare und transamniotische Übertragung von 6-Mercaptopurin und seinen Metaboliten von der Mutter auf den Fötus nachgewiesen.

Die Behandlung mit Mercaptopurin während der Schwangerschaft sollte möglichst unterbleiben, insbesondere während des ersten Trimesters. In jedem einzelnen Fall müssen die Risiken für das ungeborene Kind gegenüber dem zu erwartenden Nutzen für die Mutter abgewogen werden.

Empfängnisverhütung für Männer und Frauen

Es besteht kein eindeutiger Nachweis für eine Teratogenität in Verbindung mit 6-Mercaptopurin beim Menschen. Sowohl Frauen als auch Männer sollten während der Behandlung und sechs Monate danach ein wirksames Mittel zur Empfängnisverhütung anwenden und sich nicht fortpflanzen. Bei Kinderwunsch nach der Zytostatikatherapie wird eine genetische Beratung empfohlen. Tierexperimentelle Studien zeigen eine embryotoxische und embryotale Wirkung (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Tierexperimentelle Studien zu 6-Mercaptopurin haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist größtenteils unbekannt.

Maternale Exposition:

Über Fehlgeburten und Frühgeburten wurde nach maternalen Exposition berichtet. Es wurden über mannigfaltige angeborene Missbildungen nach maternalen Behandlung mit Mercaptopurin in Kombination mit anderen Chemotherapien berichtet.

Darüber hinaus wurden gesunde Nachkommen nach 6-Mercaptopurin-Therapie während der Schwangerschaft geboren, insbesondere wenn es vor der Empfängnis oder nach dem ersten Trimester als Einzelchemotherapeutikum verabreicht wurde.

Paternale Exposition:

Angeborene Missbildungen und spontane Fehlgeburten wurden nach väterlicher Exposition gegenüber 6-Mercaptopurin berichtet.

Stillzeit

6-Mercaptopurin wurde in der Muttermilch von nierentransplantierten Patientinnen nachgewiesen, die zur Immunsuppression Azathioprin, ein Prodrug von 6-Mercaptopurin, erhalten hatten. Deshalb darf während der Behandlung mit 6-Mercaptopurin nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Angaben zu den Auswirkungen von 6-Mercaptopurin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Eine nachteilige Auswirkung auf diese Aktivitäten kann aufgrund der Pharmakologie des Arzneimittels nicht vorhergesagt werden.

4.8 Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Für 6-Mercaptopurin existiert nach heutigen Maßstäben keine klinische Dokumentation, die eine exakte Häufigkeitsbeschreibung der Nebenwirkungen begründen würde.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend genannte Konvention wurde für die Häufigkeitsbeschreibungen der Nebenwirkungen verwendet:

Sehr häufig $\geq 1/10$
Häufig $\geq 1/100$ und $< 1/10$
Gelegentlich $\geq 1/1000$ und $< 1/100$
Selten $\geq 1/10.000$ und $< 1/1000$
Sehr selten $< 1/10.000$
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:**

Die Hauptnebenwirkung der Behandlung mit 6-Mercaptopurin ist Knochenmarksuppression, die zu Leukopenie und Thrombozytopenie führt.

Leber- und Gallenerkrankungen:

6-Mercaptopurin ist hepatotoxisch bei Tier und Mensch. Histologische Befunde beim Menschen zeigten Lebernekrose und Gallenstau.

Die Inzidenz einer Hepatotoxizität schwankt erheblich und kann bei jeder Dosis auftreten, wird jedoch häufiger festgestellt, wenn die täglichen Dosen 2,5 mg/kg Körpergewicht oder 75 mg/m² Körperoberfläche übersteigen.

Durch eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion kann frühzeitig eine Hepatotoxizität erkannt werden. Diese ist in der Regel reversibel, wenn die 6-Mercaptopurin-Therapie früh genug unterbrochen wird. Es wurde jedoch auch über Leberschäden mit letalem Ausgang berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung**Symptome und Anzeichen:**

Gastrointestinale Auswirkungen einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Appetitlosigkeit können frühe Anzeichen einer Überdosierung sein. Der hauptsächliche toxische Effekt betrifft das Knochenmark und führt zu einer Myelosuppression. Eine chronische Überdosierung bewirkt wahrscheinlich eine stärkere hämatologische Toxizität als eine einzelne Dosis 6-Mercaptopurin. Leberfunktionsstörungen und Gastroenteritis können ebenfalls auftreten.

Das Risiko einer Überdosierung wird auch erhöht, wenn Allopurinol gleichzeitig mit 6-Mercaptopurin verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Systemorganklasse		Nebenwirkungen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Sehr selten	Sekundäre Leukämie und Myelodysplasie (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung); hepatosplenisches T-Zell-Lymphom bei Patienten mit IBD (eine nicht zugelassene Indikation) bei Anwendung in Kombination mit Anti-TNF-Substanzen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkssuppression; Leukopenie und Thrombozytopenie.
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungsbildern wurden berichtet: Arthralgie, Hautausschlag, Arzneimittelfieber.
	Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungsbildern wurden berichtet: Gesichtssödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen (eine nicht zugelassene Indikation)
	Selten	Orale Ulzerationen; Pankreatitis (bei den zugelassenen Indikationen)
	Sehr selten	Darmgeschwülbildung
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Leberstauung, Lebertoxizität
	Selten	Hepatische Nekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Alopezie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Anorexie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Transitorische Oligospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unbekannt	Lichtempfindlichkeit

Behandlung:

Da kein Antidot zu 6-Mercaptopurin bekannt ist, sollte das Blutbild sorgfältig überwacht werden, und bei Bedarf sind unterstützende Allgemeinmaßnahmen in Verbindung mit Bluttransfusionen durchzuführen. Aktive Maßnahmen (wie der Gebrauch von Aktivkohle) sind im Falle einer 6-Mercaptopurinüberdosierung nur bedingt wirksam, es sei denn, die Maßnahme wird innerhalb von 60 Minuten nach der Einnahme durchgeführt.

Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt oder gegebenenfalls entsprechend den Empfehlungen des nationalen Giftinformationszentrums erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code

L01BB02.

Wirkmechanismus

6-Mercaptopurin ist ein Sulfhydryl-Derivat der Purinbasen Adenin und Hypoxanthin; es wirkt als zytotoxischer Antimetabolit.

6-Mercaptopurin ist ein inaktives Prodrug, das als Purin-Antagonist wirkt, jedoch eine zelluläre Aufnahme und den intrazellulären Anabolismus zu den Thioguanin-Nukleotiden (TGNs) für Zytotoxizität erfordert. Die TGNs und andere Metaboliten (z. B. 6-Methyl-Mercaptopurin-Ribonukleotide) hemmen die De-novo-Synthese der Purine und ihre Umwandlung zu Purinnukleotiden. Die TGNs werden ebenfalls in Nukleinsäuren eingebaut, was zu der zytotoxischen Wirkung des Arzneimittels beiträgt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die zytotoxische Wirkung von 6-Mercaptopurin kann zu den intraerythrozytären Thioguanin-Nukleotid-Konzentrationen in Bezug gesetzt werden, jedoch nicht zu den 6-Mercaptopurin-Plasmakonzentrationen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Mercaptopurin zeigt eine beträchtliche interindividuelle Schwankungsbreite. Nach der Gabe einer Dosis von 75 mg/m² Körperoberfläche bei sieben Kindern und Jugendlichen betrug die durchschnittliche Bioverfügbarkeit 16 % mit einer Schwankungsbreite von 5 bis 37 %. Diese schwankende Bioverfügbarkeit ist wahrscheinlich auf den Metabolismus eines signifikanten Anteils von 6-Mercaptopurin während des First-Pass-Effekts der Leber zurückzuführen.

Nach oraler Verabreichung von 6-Mercaptopurin 75 mg/m² an 14 Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie betrug die mittlere C_{max} 0,89 µM mit einem Bereich von 0,29 bis 1,82 µM und einer T_{max} von 2,2 Stunden mit einem Bereich von 0,5 bis 4 Stunden.

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von 6-Mercaptopurin war etwa 26 % niedriger nach der Verabreichung mit einer Mahlzeit bzw. Milch im Vergleich zu Fasten über Nacht. 6-Mercaptopurin ist in Milch aufgrund der Gegenwart von Xanthin-Oxidase instabil (30 % Abbau innerhalb von 30 Minuten) (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Biotransformation). 6-Mercaptopurin ist entweder mindestens eine Stunde vor oder drei Stunden nach

der Einnahme von Milch oder einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Verteilung

Das mittlere (± SD) scheinbare Verteilungsvolumen von 6-Mercaptopurin beträgt 0,9 (± 0,8) l/kg, obwohl dies eine Unterschätzung sein kann, da 6-Mercaptopurin im ganzen Körper ausgeschieden wird (und nicht nur in der Leber).

Die Konzentrationen von 6-Mercaptopurin in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) sind gering oder vernachlässigbar nach intravenöser oder oraler Verabreichung (CSF: Plasma-Verhältnisse von 0,05 bis 0,27). Die Konzentrationen im Liquor sind nach intrathekalen Verabreichung höher.

Biotransformation

6-Mercaptopurin wird über zahlreiche mehrstufige Wege zu aktiven und inaktiven Metaboliten metabolisiert, ohne dass ein Enzym vorherrscht. Aufgrund des komplexen Stoffwechsels erklärt die Hemmung eines Enzyms nicht alle Fälle einer mangelnden Wirksamkeit und/oder einer ausgeprägten Myelosuppression. Die vorherrschenden, für den Stoffwechsel von 6-Mercaptopurin oder seinen nachgeordneten Metaboliten verantwortlichen Enzyme sind: Das polymorphe Enzym Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Überwachung und Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: Aminosalicylate), Xanthinoxidase (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen: Allopurinol/Oxipurinol/Thiopurinol und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Resorption), Inosinmonophosphatdehydrogenase (IMPDH)

(siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen: Ribavirin) und Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HPRT). Weitere Enzyme, die an der Bildung von aktiven und inaktiven Metaboliten beteiligt sind, sind: Guanosinmonophosphatsynthetase (GMPS, die TGNs bilden) und Inosintri-phosphatpyrophosphatase (ITPase). Es werden ebenfalls mehrere inaktive Metaboliten über andere Wege gebildet.

Es gibt Nachweise, dass Polymorphismen in den Genen, die verschiedene am Metabolismus von 6-Mercaptopurin beteiligte Enzymsysteme kodieren, Nebenwirkungen einer 6-Mercaptopurin-Therapie vorhersagen können.

Thiopurin S-Methyltransferase (TPMT)

Die TPMT-Aktivität ist umgekehrt proportional zur intraerythrozytären, von 6-Mercaptopurin abgeleiteten Thioguanin-Nukleotid-Konzentration, wobei höhere Thioguanin-Nukleotidkonzentrationen zu einer stärkeren Senkung der weißen Blutkörperchen und der Neutrophilenzahl führen. Personen mit einer TPMT-Defizienz entwickeln sehr hohe zytotoxische Thioguanin-Nukleotidkonzentrationen.

Genotypische Tests können die Allelmuster eines Patienten bestimmen. Derzeit machen 3 Allele – TPMT*2, TPMT*3A und TPMT*3C – etwa 95 % der Personen mit reduzierten TPMT-Aktivitätsniveaus aus. Etwa 0,3 % (1:300) der Patienten weisen zwei nicht-funktionale Allele (homozygote Defizienz) des TPMT-Gens und eine geringe oder nicht nachweisbare Enzymaktivität auf. Etwa 10 % der Patienten haben ein nicht funktionales TPMT-Allel (heterozygot), was zu niedriger oder mittlerer TPMT-Aktivität führt, und 90 % aller Personen haben eine normale TPMT-Aktivität mit zwei funktionalen Allelen. Es kann auch eine Gruppe von etwa 2 % bestehen, die eine sehr hohe TPMT-Aktivität aufweist. Phänotypische Tests bestimmen den Anteil der Thiopurin-Nukleotide oder die TPMT-Aktivität in den Erythrozyten und können außerdem informativ sein (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Elimination

In einer Studie mit 22 Patienten betrugen die mittlere 6-Mercaptopurin-Clearance und die Halbwertszeit nach intravenöser Infusion 864 ml/min/m² bzw. 0,9 Stunden. Die mittlere renale Clearance, die bei 16 dieser Patienten berichtet wurde, betrug 191 ml/min/m². Nur etwa 20 % der Dosis wurde nach intravenöser Verabreichung unverändert im Urin ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

• Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen Studien bei älteren Patienten durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

• Übergewichtige Kinder und Jugendliche

In einer US-amerikanischen klinischen Studie wurden 18 Kinder (im Alter von 3 bis 14 Jahren) gleichmäßig in zwei Gruppen aufgeteilt; mit einem Verhältnis von Gewicht

zu Höhe entweder oberhalb oder unterhalb des 75. Perzentils. Jedes Kind erhielt eine Erhaltungstherapie von 6-Mercaptopurin, und die Dosierung wurde auf der Grundlage der jeweiligen Körperoberfläche berechnet. Die mittlere AUC (0–∞) von 6-Mercaptopurin in der Gruppe über dem 75. Perzentil war 2,4-mal niedriger als die in der Gruppe unter dem 75. Perzentil. Kinder, die als übergewichtig gelten, können daher Dosen am oberen Ende des Dosisbereichs erfordern. Daher wird eine engmaschige Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

• Eingeschränkte Nierenfunktion

Studien mit einem Prodrug von 6-Mercaptopurin haben keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von 6-Mercaptopurin bei urämischen Patienten im Vergleich zu nierentransplantierten Patienten gezeigt. Da nur wenig über die aktiven Metaboliten von 6-Mercaptopurin bei eingeschränkter Nierenfunktion bekannt ist, sollte eine Verringerung der Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

6-Mercaptopurin und/oder seine Metaboliten werden durch Hämodialyse ausgeschieden, wobei etwa 45 % der radioaktiven Metaboliten während einer Dialyse von 8 Stunden ausgeschieden wurden.

• Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Studie mit einem Prodrug von 6-Mercaptopurin wurde an drei Gruppen von Nierentransplantationspatienten durchgeführt: Patienten ohne Lebererkrankungen, Patienten mit Leberfunktionsstörung (jedoch ohne Zirrhose) und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und Leberzirrhose. Die Studie zeigte, dass die Exposition gegenüber 6-Mercaptopurin im Vergleich zu Patienten ohne Lebererkrankung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (aber ohne Zirrhose) 1,6-mal höher und bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und Leberzirrhose 6-mal höher war. Daher sollte eine Verringerung der Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Klinische Studien

Kein Text.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

• Karzinogenese, Mutagenese:

6-Mercaptopurin ist wie auch andere Antimetaboliten beim Menschen potenziell mutagen, und Chromosomenschäden wurden bei Mäusen, Ratten und Menschen berichtet.

Im Hinblick auf die Wirkung auf die zelluläre Desoxyribonukleinsäure (DNS) ist 6-Mercaptopurin als potenziell kanzerogen einzustufen, und das theoretische Risiko einer Karzinogenese dieser Behandlung sollte berücksichtigt werden.

• Teratogenität:

6-Mercaptopurin verursacht Embryoletalität und schwere teratogene Wirkungen bei

Mäusen, Ratten, Hamstern und Kaninchen bei Dosen, die nicht toxisch für die Muttertiere waren. Bei allen Arten sind der Grad der Embryotoxizität und die Art der Fehlbildung abhängig von der Dosis und dem Stadium der Gestation zum Zeitpunkt der Verabreichung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Modifizierte Stärke
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Stearinsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflasche mit kindersicherem Schraubverschluss zu 25 Tabletten [N 1].

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Sichere Handhabung

Es wird empfohlen, 6-Mercaptopurin-Tabletten nach den geltenden örtlichen Empfehlungen und/oder Vorschriften für die Handhabung und Entsorgung von zytotoxischen Mitteln zu handhaben.

Entsorgung

6-Mercaptopurin-Tabletten, die mehr benötigt werden, sollten in einer den örtlichen Vorschriften für die Vernichtung gefährlicher Stoffe angemessenen Weise vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6102083.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.09.2002

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig