



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Mercaptopurin-Medice 10 mg Tabletten
Zur Anwendung bei Kindern und Erwachsenen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff:
Mercaptopurin-Monohydrat

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Die Tabletten dürfen nicht geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Induktionstherapie und Erhaltungstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Mercaptopurin ist eine zytotoxische Substanz und sollte deshalb nur von einem in der Onkologie erfahrenen Arzt eingesetzt werden.

Dosierung

Erwachsene und Kinder

Für Erwachsene und Kinder werden als Standarddosierung 2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag oder 50 bis 75 mg/m² Körperoberfläche pro Tag angewendet. Bei einer Kombinationstherapie ist die Dosierung und Anwendungsdauer von Mercaptopurin von der Art und Dosierung der anderen verwendeten Zytostatika abhängig.

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

Mercaptopurin-Medice 10 mg Tabletten werden in verschiedenen Kombinationsschemata zur Behandlung der akuten Leukämie verwendet; für ausführlichere Angaben sollte die entsprechende Literatur konsultiert werden.

Ältere Patienten

Es fehlen spezielle Studien mit älteren Patienten. Es ist deshalb ratsam, die Leber- und Nierenfunktion dieser Patienten zu überprüfen, damit im Falle einer vorliegenden Insuffizienz eine Verringerung der Mercaptopurin-Dosis erwogen werden kann.

Dosierung bei Nierenfunktionsstörung:

Bei bestehender Nierenfunktionsstörung sollte eine Verringerung der Mercaptopurin-Dosis in Betracht gezogen werden.

Dosierung bei Leberfunktionsstörung:

Bei bestehender Leberfunktionsstörung sollte eine Verringerung der Mercaptopurin-Dosis in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

Bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol und Mercaptopurin darf nur ¼ der bisherigen Mercaptopurin-Dosis verabreicht werden,

da Allopurinol den Katabolismus des Mercaptopurins hemmt.

Mercaptopurin-Medice 10 mg Tabletten sollen mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden. Es kann als tägliche Einmaldosis eingenommen werden. Die Tabletten dürfen nicht geteilt werden.

Mercaptopurin-Medice 10 mg Tabletten können mit einer Mahlzeit oder auf nüchternen Magen eingenommen werden, die Patienten sollten jedoch immer bei der gleichen Art der Anwendung bleiben. Es wird empfohlen, die Tabletten immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise abends, einzunehmen.

Die Dosis sollte nicht zusammen mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden, da diese Xanthinoxidase, ein Enzym, das Mercaptopurin metabolisiert, enthalten und daher zu verminderten Plasmakonzentrationen von Mercaptopurin führen können.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der gewählten Kombinationstherapie.

Umstellung von Tablette auf Suspension und umgekehrt:

Es ist auch eine Suspensionsform von 6-Mercaptopurin erhältlich. Die Suspension zum Einnehmen und die Tablettenform von 6-Mercaptopurin sind in Bezug auf die maximale Plasmakonzentration nicht bioäquivalent, weshalb nach einem Wechsel zwischen den Darreichungsformen eine verstärkte hämatologische Überwachung des Patienten empfohlen wird.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aufgrund der schwerwiegenden Natur der akuten lymphatischen Leukämie gibt es für Mercaptopurin keine weiteren absoluten Gegenanzeigen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen kann potenziell Infektionen bei immunsupprimierten Patienten hervorrufen. Daher werden Impfungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

Die Behandlung mit Mercaptopurin führt zu einer Knochenmarksuppression, verbunden mit Leukozytopenie, Thrombozytopenie und – weniger häufig – Anämie. Aus diesem Grund muss während der Remissionseinführung das Blutbild täglich überwacht werden. Während der Erhaltungsphase ist eine sorgfältige Kontrolle der hämatologischen Parameter durchzuführen.

Bei den ersten Anzeichen eines ungewöhnlich starken Abfalls der Thrombozyten- und Leukozytenzahl muss die Therapie vorübergehend unterbrochen werden, da auch nach Absetzen des Mercaptopurins noch mit einer weiteren Verschlechterung des Blutbildes zu rechnen ist.

Bei rechtzeitigem Absetzen ist die Knochenmarksuppression reversibel.

Während der Remissionseinführung durchlaufen Patienten häufig eine Phase relativer Knochenmarksaplasie. Unterstützende Maßnahmen für diese Patienten sollten zur Verfügung stehen.

Bei Kombination mit Methotrexat (20 mg/m² p.o.) ist eine um 31 % erhöhte AUC von Mercaptopurin beobachtet worden, wodurch das Risiko einer Myelotoxizität erhöht wird. Die Dosis von oralem Mercaptopurin sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat > 20 mg/m² reduziert werden.

Wegen der hepatotoxischen Wirkung des Mercaptopurins sollte während der Behandlung wöchentlich die Leberfunktion überprüft werden. Häufigere Kontrollen sind erforderlich bei Patienten mit vorgeschädigter Leber oder bei gleichzeitiger Einnahme von hepatotoxisch wirkenden Arzneimitteln. Der Patient sollte angewiesen werden, bei den ersten Anzeichen eines Ikterus Mercaptopurin-Medice 10 mg Tabletten abzusetzen und sich mit dem behandelnden Arzt zu verständigen.

Wegen eines während der Remissionseinführung schnell eintretenden Zellzerfalls sollten die Harnsäurewerte im Blut und Urin kontrolliert werden, da sich eine Hyperurikämie oder Hyperurikosurie mit dem Risiko einer Uratnephropathie entwickeln könnten.

Um das Risiko einer Uratnephropathie so gering wie möglich zu halten, ist auf eine ausreichende Hydratation zu achten.

Patienten mit einem erblichen Thiopurin-Methyltransferase (TPMT)-Mangel können ungewöhnlich empfindlich gegenüber der myelosuppressiven Wirkung von Mercaptopurin sein und dazu neigen, rasch nach Einleitung der Behandlung mit Mercaptopurin-Medice 10 mg Tabletten eine Knochenmarksuppression zu entwickeln. Dieser Effekt kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die die TPMT hemmen, wie Olsalazin-, Mesalazin- oder Sulfasalazin-haltige Arzneimittel verstärkt werden. Des Weiteren wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer verminderten TPMT-Aktivität und sekundären Leukämien und Myelodysplasien bei einzelnen Patienten berichtet, die Mercaptopurin in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen (siehe Abschnitt 4.8) erhielten. Einige Laboratorien bieten Tests zur Erkennung eines TPMT-Mangels an, obwohl diese Tests nicht alle Patienten mit einem Risiko für eine schwere Toxizität identifizieren konnten. Daher ist eine engmaschige Kontrolle der Blutwerte nach wie vor erforderlich.

Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten (CED) wurde bei der Anwendung von Mercaptopurin in Kombination mit TNF-Inhibitoren von hepatosplenischen T-Zell-Lymphomen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Mutagenität und Karzinogenität/Karzinogenität

Bei Patienten, die eine Therapie mit Immunsuppressiva erhalten, einschließlich Mercaptopurin, besteht ein höheres Risiko für das Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen und anderer maligner Erkrankungen, insbesondere Hautkrebskrankungen (Melanome

und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere) sowie In-situ-Karzinome der Cervix uteri. Das erhöhte Risiko scheint mit dem Grad und der Dauer der Immunsuppression zusammenzuhängen. Es wurde berichtet, dass ein Absetzen der Immunsuppression unter Umständen zu einer teilweisen Regression der lymphoproliferativen Erkrankung führt.

Ein Behandlungsschema mit mehreren Immunsuppressiva (einschließlich Thiopurine) sollte daher mit Vorsicht angewendet werden, da es zu lymphoproliferativen Erkrankungen, darunter solchen mit berichteten Todesfällen, führen könnte. Eine Kombination mehrerer gleichzeitig angewendeter Immunsuppressiva erhöht das Risiko für Epstein-Barr-Virus (EBV) bedingte lymphoproliferative Erkrankungen.

Makrophagenaktivierungssyndrom

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine bekannte, lebensbedrohliche Erkrankung, die bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen auftreten kann, insbesondere bei jenen mit entzündlicher Darmerkrankung (nicht zugelassene Indikation). Möglicherweise besteht bei der Anwendung von Mercaptopurin eine erhöhte Anfälligkeit für das Auftreten dieser Erkrankung. Wenn MAS auftritt oder vermutet wird, sollte die Untersuchung und Behandlung so bald wie möglich erfolgen und die Behandlung mit Mercaptopurin ist abzusetzen. Ärzte sollten auf Symptome für Infektionen mit Pathogenen wie EBV und Zytomegalievirus (CMV) achten, da diese bekannte Auslöser von MAS sind.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Mercaptopurin-Medice 10 mg Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Dosis sollte nicht zusammen mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden, da diese Xanthinoxidase, ein Enzym, das Mercaptopurin metabolisiert, enthalten und daher zu verminderten Plasmakonzentrationen von Mercaptopurin führen können.

Eine Immunisierung immunsupprimierter Patienten mit Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Da einige Arzneimittel die Wirkung von Zytostatika verändern können, sollte jede zusätzliche, auch kurzfristige Medikamenteneinnahme, sorgfältig nach Nutzen und Risiko abgewogen werden.

Bei Kombination mit Methotrexat (20 mg/m² p. o.) ist eine um 31 % erhöhte AUC von Mercaptopurin beobachtet worden, wodurch das Risiko einer Myelotoxizität erhöht wird. Die Dosis von oralem Mercaptopurin sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat > 20 mg/m² reduziert werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol und Mercaptopurin darf nur ¼ der bisherigen Mercaptopurin-Dosis verabreicht werden, da Allopurinol den Katabolismus des Mercaptopurins hemmt.

Bei gleichzeitiger Gabe mit Mercaptopurin wurde über eine Verringerung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin berichtet.

Es gibt Hinweise in-vitro, dass Aminosalicylsäurederivate, wie z. B. Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin die Thiopurinmethyltransferase (TPMT) hemmen. Daher sollten Aminosalicylsäurederivate mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig Mercaptopurin-Medice 10 mg Tabletten erhalten.

Wird Mercaptopurin mit Arzneimitteln kombiniert, deren Primär- oder Sekundärtoxizität eine Myelosuppression einschließt, kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Zytotoxische Wirkstoffe können die intestinale Resorption von Phenytoin herabsetzen. Deshalb wird eine sorgfältige Überwachung der Phenytoinserumspiegel empfohlen. Es ist möglich, dass auch die Serumspiegel anderer Antiepileptika verändert werden. Daher sollten die Serumspiegel von Antiepileptika während der Behandlung mit Mercaptopurin engmaschig überwacht und bei Bedarf Dosisanpassungen vorgenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Frauen und Männern

Es gibt keinen eindeutigen Beleg für die Teratogenität von Mercaptopurin im Menschen. Sowohl Frauen als auch Männer sollten während und bis 6 Monate nach der Behandlung effektive Kontrazeptiva verwenden und keine Kinder zeugen. Bei Kinderwunsch nach der Zytostatikatherapie wird eine genetische Beratung empfohlen.

Tierstudien deuten auf embryotoxische und embryothale Effekte hin (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Schwangerschaft

Die Behandlung mit Mercaptopurin während der Schwangerschaft sollte möglichst unterbleiben. Über Fehlgeburten, Frühgeburten und niedrige Geburtsgewichte wurde nach maternaler Exposition berichtet. Es gibt Berichte von kongenitalen Abnormalitäten und spontanen Fehlgeburten nach entweder maternaler oder paternaler Exposition. Es wurde über mannigfaltige kongenitale Abnormalitäten nach maternaler Behandlung mit Mercaptopurin in Kombination mit anderen Chemotherapien berichtet. Die Entscheidung über einen eventuellen Schwangerschaftsabbruch oder eine Therapieunterbrechung sollte in jedem Einzelfall nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens für die behandelte Mutter und des Risikos für das ungeborene Kind getroffen werden (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Es wird empfohlen, Neugeborene von Frauen, die während der Schwangerschaft Mercaptopurin ausgesetzt waren, auf hämatologische Veränderungen und Störungen des Immunsystems zu überwachen.

Stillzeit

Mercaptopurin wurde in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die Azathioprin,

ein Prodrug des Mercaptopurins, erhalten hatten. Deshalb darf während der Behandlung mit Mercaptopurin nicht gestillt werden.

Fertilität

Die Auswirkung einer Mercaptopurin-Therapie auf die menschliche Fertilität ist weitgehend unbekannt. Es gibt aber Berichte über erfolgreich verlaufende Vater- bzw. Mutterschaften nach einer Chemotherapie mit Mercaptopurin während der Kindheit oder der Adoleszenz.

Über transitorische, ausgeprägte Oligospermie wurde nach Exposition von Mercaptopurin in Kombination mit Kortikosteroiden berichtet.

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

Es gibt keine Hinweise, dass Mercaptopurin die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt. Aus seiner Pharmakologie lassen sich solche Eigenschaften nicht ableiten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Die wichtigste Nebenwirkung der Behandlung mit Mercaptopurin ist eine Knochenmarksuppression, die zu Leukopenie und Thrombozytopenie führt.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Mercaptopurin wirkt hepatotoxisch. Histologisch werden Lebernekrose und Gallenstaue gefunden. Leberschäden werden mit unterschiedlicher Häufigkeit beobachtet. Sie können bei jeder Dosis auftreten, werden aber häufiger festgestellt, wenn die täglichen Dosen 2,5 mg/kg Körpergewicht oder 75 mg/m² Körperoberfläche übersteigen. Durch eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion können frühzeitig Leberfunktionsstörungen erkannt werden. Diese sind meist reversibel, wenn bei den ersten Anzeichen einer Schädigung die Behandlung unterbrochen wird. Es wurde jedoch auch über Leberschäden mit letalem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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,

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Infektion* (z. B. Herpes zoster)
Gutartige und bösartige Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	Selten	Neoplasien, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebskrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome und andere) und In-situ-Karzinom der Cervix uteri (siehe Abschnitt 4.4)
	Sehr Selten	Sekundäre Leukämie und Myelodysplasie, hepatosplenische T-Zell-Lymphome bei Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten (eine nicht zugelassene Indikation), die Mercaptopurin in Kombination mit TNF-Inhibitoren erhielten (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkdepression**, Leukozytopenie und Thrombozytopenie Eine sorgfältige Überwachung der Patienten ist unerlässlich (siehe Abschnitt 4.4).
	Gelegentlich	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Manifestationen wurden berichtet	
	Selten	Arthralgie, Hautausschlag, Arzneimittelfieber
	Sehr selten	Gesichtsödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis bei Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten (eine nicht zugelassene Indikation)***
	Selten	Ulzerationen der Mundschleimhaut, Stomatitis Grad 3, Pankreatitis (in der zugelassenen Indikation).
	Sehr selten	Ulzerationen des Magen-Darm-Trakts
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Alopezie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Anorexie, Gewichtsabnahme
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Fatigue
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Leberstauung, Lebertoxizität, Cholestasis
	Selten	Hepatische Nekrose
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	transitorische Oligospermie

* Eine Knochenmarksdepression kann zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führen.

** Eine Knochenmarkdepression kann zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit sowie zu einer stärkeren Blutungsneigung führen.

*** Über Pankreatitis wurde bei nicht zugelassener Behandlung mit Mercaptopurin bei entzündlichen Darmkrankheiten berichtet.

jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über unten stehende Adresse anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/form/functions/formpv-node.html

4.9 Überdosierung

Gastrointestinale Wirkungen einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Appetitlosigkeit können frühe Zeichen einer Überdosierung sein. Der hauptsächliche toxische Effekt betrifft das Knochenmark und führt zu einer Myelosuppression. Die hämatologische Toxizität ist in der Regel nach einer chronischen Überdosierung stärker ausgeprägt als nach einer Einzelaufnahme von Mercaptopurin. Leberfunktionsstörungen und Gastroenteritis können ebenfalls auftreten.

Das Risiko einer Überdosierung ist auch bei einer gemeinsamen Gabe von Allopurinol mit Mercaptopurin erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

Da kein Antidot gegen Mercaptopurin bekannt ist, muss das Blutbild engmaschig überwacht und es müssen, falls notwendig, ggf. allgemeine unterstützende Maßnahmen zusammen mit Bluttransfusionen eingeleitet werden. Aktive Notfallmaßnahmen (wie der Gebrauch von Aktivkohle oder einer Magenspülung) sind im Falle einer Mercaptopurin-Überdosierung nur bedingt wirksam, es sei denn, sie werden innerhalb von 60 Minuten nach der Einnahme durchgeführt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastisches und immunmodulatorisches Agens/Purinanalogon, ATC-Code: L01BB02

Wirkmechanismus

Mercaptopurin ist ein Sulfhydrylderivat der Purinbase Hypoxanthin, es wirkt als zytotoxischer Antimetabolit.

Mercaptopurin selbst ist inaktiv, es wirkt nach Aufnahme in die Zelle und intrazellulärer Aktivierung zu Thioguanin-Nukleotiden als Purin-Antagonist. Die Thioguanin-Nukleotide hemmen die Synthese der Purine und ihre Umwandlung zu Purinnukleotiden. Sie werden ebenfalls in Nukleinsäuren eingebaut, was zu ihrem zytotoxischen Effekt beiträgt.

Mercaptopurin wird in die aktiven Thioguanin-Nukleotide u. a. durch das Enzym Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT) überführt. Die Umwandlung des Mercaptopurins in seine aktiven Thioguanin-Nukleotide erfolgt dabei stufenweise über die Thioinosinsäure. Mercaptopurin unterliegt ebenfalls einer Methylierung durch das Enzym Thiopurin-Methyltransferase, wodurch S-methylierte Nukleotide entstehen, die ebenfalls eine zytotoxische Wirkung besitzen.

Zwischen Mercaptopurin und 6-Thioguanin liegt im Allgemeinen eine Kreuzresistenz vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Mercaptopurin zeigt eine beträchtliche interindividuelle Schwankungsbreite. Nach oraler Gabe einer Dosis von 75 mg/m² Körperoberfläche bei sieben pädiatrischen Patienten betrug die durchschnittliche Bioverfügbarkeit 16 % mit einer Schwankungsbreite von 5 bis 37 %. Diese schwankende Bioverfügbarkeit ist auf den Metabolismus von Mercaptopurin während des sog. First-Pass-Effekts zurückzuführen.

In Untersuchungen bei 14 pädiatrischen Patienten lag die mittlere Zeit bis zur Erreichung des maximalen Plasmaspiegels bei 2,2 Stunden mit einer Schwankungsbreite von 0,5 bis 4 Stunden.

Verteilung

1 bis 4 Stunden nach einer intravenösen Infusion von Mercaptopurin (100 mg/m²/h) betrugen die Spiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit zwischen 10 und 25 % der entsprechenden Plasmaspiegel. Nach oraler Gabe von 50 bis 165 mg/m² waren keine Spiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit nachweisbar (< 0,18 µmol/ml). Mercaptopurin geht nur geringfügig in die Cerebrospinalflüssigkeit über.

Elimination

Bei 7 pädiatrischen Patienten betrug die Eliminationshalbwertszeit des Mercaptopurins 90 ± 30 Minuten, jedoch haben die aktiven Metaboliten eine längere Halbwertszeit (etwa 5 Stunden). Die Gesamt-Clearance beträgt 719 ± 610 ml/min/m².

Die Elimination des Mercaptopurins erfolgt hauptsächlich durch metabolischen Abbau (siehe Abschnitt 5.1). Ungefähr 7 % des Mercaptopurins werden innerhalb von 12 Stunden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Mercaptopurin wird hauptsächlich durch die Xanthinoxidase zu einem inaktiven Metaboliten, der 6-Thioharnsäure, oxidiert. Diese wird über den Urin ausgeschieden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität und Kanzerogenität

Mercaptopurin ist wie alle Antimetaboliten potenziell mutagen für den Menschen. Über Chromosomenschäden wurde bei Mäusen, Ratten und beim Menschen berichtet.

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

Im Hinblick auf die Wirkung auf die zelluläre Desoxyribonukleinsäure (DNA) ist Mercaptopurin als potenziell karzinogen einzustufen. Die potenziell karzinogene Wirkung des Mercaptopurins sollte beim therapeutischen Einsatz nicht außer Acht gelassen werden. Es wird von mehreren Fällen berichtet, bei denen nach einer Mercaptopurin-Behandlung wegen nicht-neoplastischer Erkrankungen eine Leukämie auftrat (siehe Abschnitt 4.8).

Teratogenität und Fertilität

Mercaptopurin verursacht Embryoletalität und schwere toxische Effekte in Maus, Ratte, Hamster und Kaninchen in Dosen, die für die Muttertiere nicht toxisch waren.

In allen Spezies war der Grad der Embryotoxizität und die Art der Malformation abhängig von der Dosis und dem Stadium der Gestation zum Zeitpunkt der Administration.

Frauen, die während der Schwangerschaft Mercaptopurin eingenommen hatten, brachten gesunde Kinder zur Welt. Es wird aber auch von Fehlgeburten, Frühgeburten und Missbildungen bei Neugeborenen berichtet. Eine Leukämie-Patientin, die mit 100 mg Mercaptopurin pro Tag sowie mit Milzbestrahlung behandelt wurde, bekam ein gesundes, zu früh geborenes Kind. Das zweite Kind, das sie nach der gleichen zytostatischen Therapie sowie zusätzlicher Gabe von 4 mg Busulfan pro Tag gebar, hatte jedoch diverse Missbildungen (Mikrophthalmie, Hornhauttrübung, Gaumenspalte und Hypoplasie der Schilddrüse und Ovarien).

Die Auswirkung einer Mercaptopurin-Therapie auf die menschliche Fertilität ist weitgehend unbekannt. Es gibt aber Berichte über erfolgreich verlaufende Vater- bzw.

Mutterschaften nach einer Chemotherapie mit Mercaptopurin während der Kindheit oder der Adoleszenz.

Über transitorische, ausgeprägte Oligospermie wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.6 und 4.8).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat; vorverkleisterte Stärke (Herkunft: Mais); hochdisperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses:

6 Monate, nicht über 25 °C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflasche mit kindergesichertem Verschluss

OP mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Im Umgang mit Zytostatika sollen die Betreuungspersonen entsprechende Schutzmaßnahmen einhalten (PVC-Handschuhe, Schutzbrille, Atemschutz und Einwegschrürze), um Haut, Augen, Nasen- und Mundschleimhautkontakt zu vermeiden. Dies ist besonders beim Zermörsern der Tabletten zu beachten. Aus Sicherheitsgründen sollte das Zermörsern einer Zytostatika enthaltenden Tablette nur von fachkundigem Personal und unter entsprechenden Sicherheitsvorkehrungen (Schutzbekleidung, Laminar-Air-Flow, etc.) durchgeführt werden. Die Tabletteneinwaage ist zu bestimmen, die fertige Pulvermischung ist genau für den Patienten zu dispensieren und z.B. in nicht vollständig geschlossenen Hartgelatinekapselform (als abgeteiltes Pulver zum Einnehmen) zu verpacken und abzugeben.

Mercaptopurin-Medice 10 mg Tabletten, die nicht mehr verwendet werden, sollten gemäß den örtlichen Vorschriften zur Entsorgung gefährlicher Substanzen vernichtet werden.

7. Inhaber der Zulassung

MEDICE Arzneimittel
Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Tel: 02371/937-0
Fax: 02371/937-106
e-mail: info@medice.de
www.medice.de

8. Zulassungsnummer

64742.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Mai 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Mai 2014

10. Stand der Information

April 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt