

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Puri-Nethol
50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 50 mg Mercaptopurin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit 6-Mercaptopurin ist von einem Arzt oder einer anderen medizinischen Fachkraft mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit ALL zu überwachen.

6-Mercaptopurin kann mit einer Mahlzeit oder auf nüchternen Magen eingenommen werden, die Patienten sollten jedoch immer bei der gleichen Art der Anwendung bleiben. Die Dosis darf nicht zusammen mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). 6-Mercaptopurin ist mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach Milch oder Milchprodukten einzunehmen.

Puri-Nethol-Tabletten mit reichlich Flüssigkeit einnehmen. Sie können als tägliche Einmaldosis 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.

6-Mercaptopurin wurde bei akuten Leukämien in verschiedenen Kombinationstherapieregimen eingesetzt, Einzelheiten finden sich in der Literatur und den aktuellen Behandlungsrichtlinien.

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.

• Ältere Patienten

Es ist ratsam, Leber- und Nierenfunktionsprüfungen bei diesen Patienten durchzuführen und eine Verringerung der Dosis von

6-Mercaptopurin bei einer Beeinträchtigung in Betracht zu ziehen.

• 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

Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol und 6-Mercaptopurin ist es wichtig, dass nur ein Viertel der üblichen Dosis von 6-Mercaptopurin gegeben wird, da diese Substanzen den Metabolismus von 6-Mercaptopurin verringern. Die gleichzeitige Verabreichung von anderen Xanthinoxidasehemmern, wie Febuxostat, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

• 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.

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

• Patienten mit NUDT15 Variante

Patienten mit einem vererbten mutierten NUDT15 Gen besitzen bereits bei üblichen Dosierungen einer Thiopurin-Therapie ein erhöhtes Risiko für eine schwere Thiopurin-Toxizität, wie frühe Leukopenie und Alopecie. Dies erfordert in der Regel eine erhebliche Dosisreduktion. Patienten asiatischer Herkunft tragen ein besonderes Risiko, aufgrund der erhöhten Häufigkeit des Auftretens dieser Mutation in dieser Population. Die optimale Anfangsdosis für heterozygot oder homozygot defiziente Patienten wurde nicht untersucht.

Bei allen Patienten sollten vor Einleitung einer Thiopurin-Therapie genotypische und phänotypische Tests auf NUDT15 Varianten in Betracht gezogen werden (einschließlich pädiatrischer Patienten), um das Risiko von Thiopurin-bedingter schwerer Leukopenie und Alopecie, vor allem in der asiatischen Population, zu reduzieren (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

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

Angesichts 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 keine Lebendimpfstoffe erhalten, bis davon ausgegangen wird, dass der Patient auf die Impfung ansprechen kann. Das Intervall zwischen Absetzen der Chemotherapie und der Wiederherstellung der Fähigkeit des Patienten auf die Impfung anzusprechen, hängt von der Intensität und Art, der die Immunsuppression verursachenden Arzneimittel, der Grunderkrankung und anderen Faktoren ab.

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 häufig überwacht werden. Die Patienten müssen während der Therapie engmaschig überwacht werden.

Knochenmarksuppression

Knochenmarksuppression, die zu Leukopenie und Thrombozytopenie und, weniger häufig, zu Anämie führt. Aus diesem Grund muss während der Remissionseinleitung das Blutbild häufig überwacht werden. Während der Erhaltungphase ist eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes einschließlich der Zahl der Thrombozyten durchzuführen. Bei höherer Dosierung oder bei schweren Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen sind die Untersuchungen häufiger durchzuführen.

Nach einem Wechsel zwischen verschiedenen Darreichungsformen von 6-Mercaptopurin wird eine verstärkte 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.

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).

Hepatotoxizität

6-Mercaptopurin ist hepatotoxisch, und während der Therapie sollten wöchentlich Leberfunktionsprüfungen, einschl. Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), 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.

Tumorlysesyndrom

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.

TPMT-Mangel

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 Sulfasalazin 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). Bei ca. 0,3% (1:300) der Patienten findet sich eine geringe oder keine nachweisbare Enzymaktivität. Etwa 10% der Patienten weisen eine niedrige oder mittlere TPMT-Aktivität auf und fast 90% der Individuen haben eine normale TPMT-Aktivität. Es kann auch eine Gruppe von etwa 2%

bestehen, die eine sehr hohe TPMT-Aktivität aufweist. 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.

Patienten mit einem vererbten mutierten NUDT15 Gen besitzen bereits bei üblichen Dosierungen einer Thiopurin-Therapie ein erhöhtes Risiko für eine schwere Thiopurin-Toxizität, wie frühe Leukopenie und Alopezie. Dies erfordert in der Regel eine erhebliche Dosisreduktion. Patienten asiatischer Herkunft tragen ein Risiko, aufgrund der erhöhten Häufigkeit des Auftretens dieser Mutation in dieser Population. Die optimale Anfangsdosis für heterozygot oder homozygot defiziente Patienten wurde nicht untersucht.

Bei allen Patienten sollten vor Einleitung einer Thiopurin-Therapie genotypische und phänotypische Tests auf NUDT15 Varianten in Betracht gezogen werden (einschließlich pädiatrischer Patienten), um das Risiko von Thiopurin-bedingter schwerer Leukopenie und Alopezie, vor allem in der asiatischen Population, zu reduzieren (siehe Abschnitt 5.2).

Kreuzresistenz

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

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 wurden Fälle von hepato-splenalem T-Zell-Lymphom bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung (IBD) (Off-Label-Indikation) gemeldet, die mit 6-Mercaptopurin in Kombination mit TNF-Antikörpern (siehe Abschnitt 4.8) behandelt wurden.

Bei Patienten, die eine Therapie mit Immunsuppressiva erhalten, einschließlich 6-Mercaptopurin, besteht ein höheres Risiko für das Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen und anderer maligner Erkrankungen (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 6-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 6-Mercaptopurin abgesetzt werden. Ärzte sollten auf Symptome für Infektionen mit Pathogenen wie EBV und Zytomegalievirus (CMV) achten, da diese bekannte Auslöser eines MAS sind.

Kinder und Jugendliche

Bei an ALL erkrankten Kindern, die mit 6-Mercaptopurin behandelt werden, wurden Fälle von symptomatischer Hypoglykämie

berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die berichteten Fälle traten in der Mehrzahl bei Kindern unter sechs Jahren oder mit einem niedrigen Body-Mass-Index auf.

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.

Vor Beginn der Behandlung sollten eine mögliche Exposition gegen oder eine Infektion mit Varicella-Zoster-Virus in Betracht gezogen werden. Lokale Richtlinien können in Erwägung gezogen werden, einschließlich einer eventuell notwendigen prophylaktischen Behandlung. Bei Hepatitis B sollten vor Beginn der Behandlung serologische Tests in Betracht gezogen werden. Lokale Richtlinien können in Erwägung gezogen werden, einschließlich einer prophylaktischen 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 eine unterstützende Behandlung einschließen können.

Lesch-Nyhan-Syndrom

Begrenzte Hinweise legen nahe, dass bei Patienten mit der seltenen angeborenen Erkrankung Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase-Defizienz (Lesch-Nyhan-Syndrom) weder 6-Mercaptopurin noch dessen Prodrug Azathioprin wirksam sind.

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.

Xanthinoxidase-Hemmer

Patienten, die mit den Xanthinoxidase-Hemmern Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol und 6-Mercaptopurin behandelt werden, dürfen nur ein Viertel der üblichen Dosis von 6-Mercaptopurin erhalten, da diese Substanzen den Metabolismus von 6-Mercaptopurin verringern (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.5).

Lactose

Patienten, die an der seltenen angeborenen Galactoseintoleranz, einer vollständigen Laktase-Defizienz oder Glucose-Galaktose-Malabsorption leiden, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die Verabreichung von 6-Mercaptopurin mit Nahrungsmitteln kann die systemische Exposition leicht verringern. 6-Mercaptopurin kann mit einer Mahlzeit oder auf nüchternen Magen eingenommen werden, die Patienten sollten jedoch immer bei der gleichen Art der Anwendung bleiben. Die Dosis sollte nicht zusammen mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden, da diese Xanthinoxidase, ein Enzym, das 6-Mercaptopurin metabolisiert, enthalten und daher zu verminderten Plasmakonzentrationen von 6-Mercaptopurin führen können.

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 Thiopurinmethyltransferase (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

Antikoagulantien

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 Antikoagulantien 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 6-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 embryonale 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 6-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. Die Nebenwirkungen können in ihrer Häufigkeit variieren, abhängig von der erhaltenen Dosis und wenn es in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben wird.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend genannte Konvention wurde für die Häufigkeitsbeschreibungen der Nebenwirkungen verwendet:
 Sehr häufig ≥ 1/10
 Häufig ≥ 1/100 und < 1/10
 Gelegentlich ≥ 1/1000 und < 1/100
 Selten ≥ 1/10.000 und < 1/1000

Sehr selten < 1/10.000
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

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 Überwachung mittels Leberfunktions-tests, einschl. Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), kann eine Hepatotoxizität frühzeitig erkannt werden. Diese ist gewöhnlich reversibel, wenn die Therapie mit 6-Mercaptopurin früh genug abgesetzt wird. Dennoch sind tödliche Leberschädigungen aufgetreten.

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.

Systemorganklasse	Häufigkeit	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).
	Selten	Neoplasien, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkreberkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome und andere) und In-situ-Karzinom der Cervix uteri (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkssuppression; Leukopenie und Thrombozytopenie.
	Häufig	Anämie
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	Darmgeschwürbildung
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Leberstauung, Lebertoxizität
	Selten	Hepatische Nekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Alopezie
	Unbekannt	Lichtempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Anorexie
	Nicht bekannt	Hypoglykämie [#]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Transitorische Oligospermie

[#] Bei Kindern und Jugendlichen

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 hauptsächlichste 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).

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

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Antimetabolite, Purin-Analoga,

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-Methylmercaptapurin-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 6-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 75 mg/m² 6-Mercaptopurin 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 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Verteilung

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. 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), Xanthinoxidase, Inosinmonophosphatdehydrogenase (IMPDH) und Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HPRP). Weitere Enzyme, die an der Bildung von aktiven und inaktiven Metaboliten beteiligt sind, sind: Guanosinmonophosphat-synthetase (GMPS, die TGNs bilden) und Inosintriposphatpyrophosphatase (ITPase). Es werden ebenfalls mehrere inaktive Metaboliten über andere Wege gebildet.

Neuere Studien zeigen, dass eine starke Assoziation zwischen der NUDT15-Variante NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] (auch bekannt als NUDT15 R139C [rs116855232]), von der angenommen wird, dass sie zu einem Funktionsverlust des NUDT15-Enzyms führt und der durch Thiopurin vermittelten Toxizität wie Leukopenie und Alopezie

existiert. Die Häufigkeit von NUDT15 c.415C>T besitzt eine ethnische Variabilität von 9,8 % bei Ostasiaten, 3,9 % bei Hispanos, 0,2 % bei Europäern und 0,0 % bei Afrikanern, was auf ein erhöhtes Risiko für die asiatische Population hinweist. Patienten, die homozygot für NUDT15-Varianten (NUDT15 T-Risiko-Allele) sind, weisen ein erhöhtes Risiko für eine Thiopurin-Toxizität im Vergleich zu den C-Homozygoten auf.

Niedrigere Thiopurin-Dosen können bei Patienten, die NUDT15-Varianten tragen, das Toxizitätsrisiko verringern. Bei Patienten, die ein höheres Risiko besitzen Träger einer NUDT15-Variante zu sein, wie zum Beispiel Angehörige der asiatischen Bevölkerung (einschließlich Kinder und Jugendliche) sollte vor der Einleitung einer Thiopurin-Therapie eine Genanalyse in Betracht gezogen werden, um den NUDT15-Genotyp zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.2). Dem verschreibenden Arzt wird empfohlen, basierend auf der Reaktion der Patienten auf die Behandlung und deren genetischem Profil festzustellen, ob eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Patienten mit NUDT15- und TPMT-Enzymvarianten sind signifikant weniger tolerant gegenüber Thiopurinen als diejenigen mit Risiko-Allelen in nur einem dieser beiden Gene.

Der genaue Mechanismus der NUDT15-assoziierten Thiopurin-bedingten Toxizität ist nicht bekannt.

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. Zum Beispiel entwickeln Individuen mit TPMT-Mangel sehr hohe zytotoxische Thioguanin Nukleotid-Konzentrationen (siehe Abschnitt 4.4).

Elimination

In einer Studie mit 22 erwachsenen Patienten betrug 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. In einer Studie mit 7 pädiatrischen Patienten zeigte 6-Mercaptopurin als Infusion eine Clearance von 719 (+/-610) ml/min/m² und eine Halbwertszeit von 0,9 (+/-0,3) Stunden.

Besondere Patientengruppen

• Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen Studien bei älteren Patienten durchgeführt (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. Über die aktiven Metaboliten von 6-Mercaptopurin bei Nierenfunktionsstörungen ist wenig be-

kannt (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 (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

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 behandeln.

Entsorgung

6-Mercaptopurin-Tabletten, die nicht 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

Juni 2017.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt