

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mercaptopurin Holsten 50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 50 mg Mercaptopurin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

- Lactose: 59 mg pro Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Runde, gelbliche Tablette mit 6 mm Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mercaptopurin Holsten ist indiziert für die Behandlung der akuten Leukämie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. Es kann angewendet werden bei:

- Akute lymphatische Leukämie (ALL)
- Akute promyelozytäre Leukämie (APL)/Akute myeloische Leukämie M3 (AML M3)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Mercaptopurin Holsten muss unter Aufsicht eines Arztes oder einer anderen medizinischen Fachkraft mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit ALL und akuter myeloischer Leukämie (AML M3) erfolgen.

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

Besondere Patientengruppen

Erwachsene und Kinder

Für Erwachsene und Kinder beträgt die übliche Dosis 2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag oder 50 bis 75 mg/m² der Körperoberfläche pro Tag, aber die Dosierung und Dauer der Behandlung 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.

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

Studien an Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie weisen darauf hin, dass die Anwendung von 6-Mercaptopurin am Abend das Rückfallrisiko im Vergleich zur morgendlichen Anwendung senkt.

Ältere Patienten

Es ist ratsam, Leber- und Nierenfunktion bei diesen Patienten zu überwachen und eine Verringerung der Dosis von Mercaptopurin Holsten sollte bei einer Beeinträchtigung in Betracht zu ziehen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisreduktion sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisreduktion sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Wenn Xanthinoxidase-Inhibitoren wie Allopurinol und 6-Mercaptopurin gleichzeitig verabreicht werden, ist es wichtig, dass nur 25 % der üblichen Dosis von 6-Mercaptopurin gegeben wird, da Allopurinol die Verstoffwechslung von 6-Mercaptopurin verringert (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 (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2).

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 stehen zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Patienten mit der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborenem mutiertem NUDT15-Gen besteht ein erhöhtes Risiko für eine schwere 6-Mercaptopurin-Toxizität (siehe 4.4). Bei diesen Patienten ist im Allgemeinen eine Dosisreduzierung erforderlich, insbesondere bei Patienten, die Träger einer homozygoten NUDT15-Variante sind (siehe 4.4). Daher kann vor dem Beginn der Behandlung mit 6-Mercaptopurin eine Genotypisierung zur Bestimmung NUDT15-Variante in Erwägung gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 6-Mercaptopurin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Gleichzeitige Anwendung mit Gelbfieber-Impfstoff (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

6-Mercaptopurin ist ein aktives Zytostatikum nur zur Anwendung unter der Leitung von in der Anwendung dieser Therapeutika erfahrenen Ärzten.

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 Zeitintervall 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).

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.

Knochenmarksuppression

Die Behandlung mit 6-Mercaptopurin kann eine Knochenmarksuppression verursachen, die zu Leukopenie und Thrombozytopenie und, weniger häufig, zu Anämie führt. Während der Remissionseinleitung muss täglich das Blutbild kontrolliert werden.

Während der Erhaltungsphase 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 rechzeitigem Absetzen reversibel.

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

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).

Hepatotoxizität

6-Mercaptopurin ist hepatotoxisch, und während der Therapie sollten wöchentlich Leberfunktionsprüfungen durchgeführt werden. Insbesondere die Plasmaspiegel der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) können prädiktiv für einen Behandlungsabbruch aufgrund von Hepatotoxizität sein. Bei Patienten mit präexistierenden Lebererkrankungen oder bei gleichzeitiger Verabreichung anderer hepatotoxischer Therapie ist eine engmaschigere Überwachung 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 Begleittherapie mit Arzneimitteln, die TPMT hemmen, wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin, 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 zytotoxi-

schen Substanzen erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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 der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborenem mutiertem NUDT15-Gen besteht bei herkömmlichen Dosen einer Thiopurin-Therapie ein erhöhtes Risiko für eine schwere 6-Mercaptopurin-Toxizität, wie eine frühe Leukopenie und Alopezie. Bei diesen Patienten ist im Allgemeinen eine Dosisreduktion erforderlich, insbesondere bei den Patienten, die homozygote Träger der NUDT15-Variante sind (siehe Abschnitt 4.2). Die Inzidenz von NUDT15 c.415C > T unterliegt einer ethnischen Variabilität von ca. 10 % bei Ostasiaten, 4 % bei hispanischer Bevölkerung, 0,2 % bei Europäern und 0 % bei Afrikanern. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

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 abgertan 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 und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Mutagenität und Karzinogenität

Bei Patienten, die eine Therapie mit Immunsuppressiva erhalten, einschließlich 6-Mercaptopurin, besteht ein höheres Risiko für das Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen und anderer maligner Erkrankungen, insbesondere Hautkrebserkrankungen (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.

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 Fälle des Auftretens einer akuten nicht-lymphatischen Leukämie bei Patienten, die eine Behandlung mit 6-Mercaptopurin in Kombination mit anderen Arzneimitteln für nicht-neoplastische Erkrankungen erhielten, wurden dokumentiert. 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 hepatosplenalem T-Zell-Lymphom bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung (IBD) gemeldet, die mit 6-Mercaptopurin in Kombination mit TNF-Antikörpern (siehe Abschnitt 4.8) behandelt wurden.

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 einer 6-Mercaptopurin-Monotherapie oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, einschließlich Corticosteroiden, behandelt wurden, zeigten eine erhöhte Anfälligkeit für Viren-, Pilz- und bakterielle Infektionen, darunter auch schwere oder atypische Infektionen und Virusreaktivierungen. Die Infektionen und Komplikationen können bei diesen Patienten im Vergleich zu nicht behandelten Patienten einen schwereren Verlauf nehmen.

Eine frühere Exposition gegenüber oder eine Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus muss vor Beginn der Behandlung berücksichtigt werden. Lokale Behandlungsrichtlinien, einschließlich zur prophylaktischen Therapie, sollten berücksichtigt werden falls nötig. Eine serologische Untersuchung auf Hepatitis B sollte vor dem Beginn

der Behandlung in Betracht gezogen werden. Im Fall einer positiven serologischen Untersuchung sollten lokale Richtlinien einschließlich Richtlinien zur prophylaktischen Therapie, berücksichtigt werden. Fälle von neutropenischer Sepsis wurden bei Patienten berichtet, die 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer ALL erhalten hatten.

Makrophagenaktivierungssyndrom

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine bekannte, lebensbedrohliche Erkrankung, die bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen auftreten kann, insbesondere bei jenen mit entzündlicher Darmerkrankung (IBD) (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.

Lesch-Nyhan-Syndrom

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

Xanthinoxidase-Hemmer

Wenn Xanthinoxidase-Hemmern wie Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol und 6-Mercaptopurin gleichzeitig angewendet werden, ist es essentiell, dass 25 % der üblichen Dosis von 6-Mercaptopurin gegeben wird, da diese Substanzen den Metabolismus von 6-Mercaptopurin verringern (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Einnahme 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

Die gleichzeitige Gabe einer Gelbfieber-Impfung ist aufgrund des Risikos einer lebensbedrohlichen Erkrankung bei immunkomprimierten Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Impfungen mit anderen Lebendimpfstoffen werden bei immunsupprimierten Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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 Abschnitte 4.4 und 5.2).

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).

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).

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 (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).

Methotrexat

In Kombination mit Methotrexat (20 mg/m² oral) war die AUC von 6-Mercaptopurin um 31 % erhöht, und in Kombination mit Methotrexat (2 oder 5 g/m² intravenös) war die AUC von 6-Mercaptopurin um 69 % bzw. 93 % erhöht. Wenn 6-Mercaptopurin gleichzeitig mit hohen Dosen Methotrexat verabreicht wird, sollte die Dosis von 6-Mercaptopurin daher reduziert werden, um eine angemessene Leukozytenzahl zu erhalten.

Infliximab

Es wurden Wechselwirkungen zwischen Azathioprin und Infliximab beobachtet. Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden, 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, aber 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.

Wie bei jeder zytotoxischen Chemotherapie sollten angemessene Maßnahmen zur Empfängnisverhütung empfohlen werden, wenn einer der Partner Mercaptopurin anwendet.

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:

Gesunde Nachkommen wurden nach 6-Mercaptopurin-Therapie

während der Schwangerschaft geboren, insbesondere wenn es vor der Empfängnis oder nach dem ersten Trimester als Einzelchemotherapeutikum verabreicht wurde.

Über Fehlgeburten und Frühgeburten wurde nach maternalen Exposition berichtet. Es wurden über multiple angeborene Fehlbildungen nach maternalen Exposition mit 6-Mercaptopurin in Kombination mit anderen Chemotherapien berichtet.

Paternale Exposition:

Angeborene Fehlbildungen 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 ein Prodrug von 6-Mercaptopurin, erhalten hatten.

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

Es liegen keine Daten 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

Für 6-Mercaptopurin mangelt es an moderner klinischer Dokumentation, die eine exakte Häufigkeitsbeschreibung der Nebenwirkungen begründen würde. Die Häufigkeits-

angaben, die den Nebenwirkungen in der Auflistung zugewiesen wurden, sind für die meisten Nebenwirkungen Schätzungen, geeignete Daten, um die Inzidenz zu berechnen, stehen nicht zur Verfügung. 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.

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Bakterielle und virale Infektionen, Infektionen, die mit Neutropenie in Verbindung stehen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Sehr selten	Sekundäre Leukämie und Myelodysplasie (siehe Abschnitt 4.4); hepatosplenisches T-Zell-Lymphom bei Patienten mit IBD (eine nicht zugelassene Indikation) bei Anwendung in Kombination mit Anti-TNF-Substanzen (siehe Abschnitt 4.4).
	Selten	Neoplasien, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebs-erkrankungen (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
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Anorexie
	Nicht bekannt	Hypoglykämie [#]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis bei Patienten mit entzündlichen Darm-erkrankungen (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
	Nicht bekannt	Lichtempfindlichkeit, Erythema nodosum
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Transitorische Oligospermie

Die Hauptnebenwirkung der Behandlung mit 6-Mercaptopurin ist Knochenmarksuppression, die zu Leukopenie und Thrombozytopenie führt.
[#]Bei Kindern und Jugendlichen

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 Leberfunktionstests kann eine Hepatotoxizität frühzeitig erkannt werden. Die Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)-Spiegel im Plasma können besonders prädiktiv für ein Absetzen aufgrund von Hepatotoxizität sein. Die Hepatotoxizität 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome:

Gastrointestinale Auswirkungen einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Appetitlosigkeit können frühe Anzeichen einer Überdosierung sein. Der hauptsächlich 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 gleich-

zeitig mit 6-Mercaptopurin verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5).

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 erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Antimetaboliten, Purin-Analoga
ATC-Code: L01BB02.

Wirkmechanismus

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.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem 6-Mercaptopurin zeigt eine beträchtliche interindividuelle Schwankungsbreite. Nach der Gabe einer Dosis von 75 mg/m² Körper-

oberfläche bei Kindern betrug die durchschnittliche Bioverfügbarkeit 16 % der verabreichten Dosis mit einer Schwankungsbreite von 5 bis 37 %. Diese schwankende Bioverfügbarkeit ist wahrscheinlich auf einen hohen, aber variablen First-Pass-Effekt in der Leber zurückzuführen.

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).

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 intrathekaler Verabreichung höher.

Biotransformation

Mercaptopurin wird über zahlreiche mehrstufige Wege zu aktiven und inaktiven Metaboliten metabolisiert, wobei kein Enzym vorherrschend ist. 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 (HPRT). Weitere Enzyme, die an der Bildung von aktiven und inaktiven Metaboliten beteiligt sind, sind: Guanosinmonophosphat-synthetase (GMPS, die TGNs bilden) und Inosintriphosphatpyrophosphatase (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-Mercapto-

purin-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 betragen 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 bekannt (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

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

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

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
Maisstärke
Maltodextrin
Stearinsäure (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mercaptopurin Holsten sind in Braunglasflaschen mit einem kindergesicherten PP-Schraubverschluss mit Silicagel verpackt

Packungsgröße 25 Tabletten in Braunglasflasche
24 Tabletten/Packung

25 Tabletten/Packung
50 (2x25) Tabletten/Packung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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.

Personen, die Mercaptopurin Holsten handhaben, sollten ihre Hände vor und nach der Verabreichung einer Dosis waschen. Um das Risiko einer Exposition zu minimieren, sollten Eltern und Pflegenden Einmalhandschuhe tragen, wenn Sie Mercaptopurin Holsten handhaben.

Kontakt von Mercaptopurin Holsten mit Haut oder Schleimhaut muss vermieden werden. Wenn Mercaptopurin Holsten in Kontakt mit Haut oder Schleimhaut kommt, muss die Haut/Schleimhaut sofort gründlich mit Seife und Wasser gewaschen werden.

Frauen, die schwanger sind, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, oder stillen, sollten Mercaptopurin Holsten nicht handhaben.

Eltern/Pflegende und Patienten sollte empfohlen werden, Mercaptopurin Holsten für Kinder unzugänglich aufzubewahren, am besten in einem verschlossenen Schrank. Die versehentliche Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

Entsorgung

Ungenutzter Inhalt oder Abfallmaterial sollten in Übereinstimmung mit den lokalen Richtlinien für zytotoxische Arzneimittel entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31 – 35
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7002482.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.08.2021

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig