

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Puri-Nethol
50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 50 mg Mercaptopurin-Monohydrat

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Eine Tablette enthält 59 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Fahlgelbe, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchrinne. Sie sind auf einer Seite mit „PT 50“ gekennzeichnet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat ist von einem Arzt oder einer anderen medizinischen Fachkraft mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit ALL und APL (AML M3) zu überwachen.

Dosierung

Die Dosis ist anhand einer engmaschigen Überwachung der Hämatotoxizität zu bestimmen und sollte entsprechend dem verwendeten Behandlungsprotokoll sorgfältig auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden.

Je nach der Behandlungsphase sollten Anfangs- oder Zieldosen bei Patienten mit eingeschränkter oder fehlender Aktivität des Enzyms Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) niedriger sein (siehe Abschnitt 4.4).

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 Mercaptopurin-Monohydrat ist von der Art und Dosierung der anderen in Verbindung mit Mercaptopurin-Monohydrat verabreichten Zytostatika abhängig.

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

Mercaptopurin-Monohydrat 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 Mercaptopurin-Monohydrat am Abend im Vergleich zur morgendlichen Anwendung geringer ist.

Besondere Patientengruppen

• Ältere Patienten

Es ist ratsam, Leber- und Nierenfunktionsprüfungen bei diesen Patienten durchzuführen und bei Einschränkungen eine Verringerung

der Dosis von Mercaptopurin-Monohydrat in Betracht zu ziehen.

• Eingeschränkte Nierenfunktion

Da die Pharmakokinetik von Mercaptopurin-Monohydrat nicht formal bei Nierenfunktionsstörung untersucht wurde, können keine speziellen Dosisempfehlungen gegeben werden. Da eine eingeschränkte Nierenfunktion zu einer langsameren Ausscheidung von Mercaptopurin und seiner Metabolite und daher zu einer stärkeren kumulativen Wirkung führen kann, sind bei Patienten mit beeinträchtigter

Nierenfunktion reduzierte Anfangsdosen in Betracht zu ziehen. Die Patienten sind engmaschig auf dosisabhängige Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2).

• Eingeschränkte Leberfunktion

Da die Pharmakokinetik von Mercaptopurin-Monohydrat nicht formal bei Leberfunktionsstörung untersucht wurde, können keine speziellen Dosisempfehlungen gegeben werden. Da die Möglichkeit einer reduzierten Elimination von Mercaptopurin besteht, sind bei Patienten mit Leberfunktionsstörung reduzierte Anfangsdosen in Betracht zu ziehen. Die Patienten sind engmaschig auf dosisabhängige Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Umstellung von Tablette auf Suspension zum Einnehmen und umgekehrt

Es ist auch eine Tablettenform von Mercaptopurin-Monohydrat erhältlich. Die Suspension zum Einnehmen und die Tablettenform von Mercaptopurin-Monohydrat sind in Bezug auf die maximale Plasmakonzentration nicht bioäquivalent, weshalb nach einem Wechsel zwischen den Darreichungsformen eine verstärkte hämatologische Überwachung des Patienten empfohlen wird (siehe Abschnitt 5.2).

Kombination mit Xanthinoxidasehemmern

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

• Patienten mit TPMT-Defizienz

Mercaptopurin-Monohydrat wird durch das polymorphe TPMT-Enzym metabolisiert. Patienten mit geringer oder fehlender angeborener Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)-Aktivität weisen ein erhöhtes Risiko für schwere Mercaptopurin-Monohydrat-Toxizität mit herkömmlichen Dosen von Mercaptopurin-Monohydrat auf und erfordern in der Regel eine erhebliche Dosisreduktion. Die optimale Anfangsdosis für homozygot defiziente Patienten wurde nicht bestimmt. Patienten mit fehlender TPMT-Aktivität können anhand von TPMT-Genotypisierung oder -Phänotypisierung identifiziert werden. TPMT-Tests können die hämatologische Überwachung von Patienten, die Puri-Nethol erhalten, nicht ersetzen (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 Mercaptopurin-Monohydrat-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 Mercaptopurin-Monohydrat eine Genotypisierung zur Bestimmung NUDT15-Variante in Erwägung gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

Art der Anwendung

Mercaptopurin-Monohydrat 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). Mercaptopurin-Monohydrat ist mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach Milch oder Milchprodukten einzunehmen.

Die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Mercaptopurin-Monohydrat zeigen tagesrhythmische Schwankungen. Die abendliche Einnahme kann verglichen mit der morgendlichen Einnahme das Rückfallrisiko senken. Deshalb sollte die Tagesdosis von Mercaptopurin abends eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Gleichzeitige Anwendung mit Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mercaptopurin-Monohydrat ist ein aktives Zytostatikum. und sollte nur unter der Leitung von in der Anwendung dieser Therapeutika erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Überwachung

Da Mercaptopurin-Monohydrat stark myelosuppressiv ist, muss während der Remissionsinduktion täglich ein vollständiges Blutbild erstellt werden. Die Patienten müssen während der Therapie engmaschig überwacht werden.

Zytotoxizität und hämatologische Überwachung

Die Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat bewirkt eine Knochenmarksuppression, die zu Leukopenie und Thrombozytopenie und, weniger häufig, zu Anämie führt. Während der Therapie ist eine sorgfältige Überwachung der hämatologischen Parameter durchzuführen. Die Leukozyten- und Thrombozytenzahl nimmt auch nach Absetzen der Behandlung weiter ab, so dass die Behandlung beim ersten Anzeichen eines ungewöhnlich starken Abfalls der Blutwerte unverzüglich zu unterbrechen ist. Die Knochenmarksuppression ist reversibel, sofern Mercaptopurin-Monohydrat früh genug abgesetzt wird.

Personen mit erblichem Mangel an TPMT-Enzymaktivität sind sehr empfindlich gegenüber der myelosuppressiven Wirkung von Mercaptopurin-Monohydrat und neigen zur Entwicklung einer raschen Knochenmarkdepression nach Beginn der Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat. Dieses Problem kann durch gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, die TPMT hemmen, wie z. B. Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin, verstärkt werden. Einige Labore bieten Tests zum Nachweis eines TPMT-Mangels an, doch es wurde nicht gezeigt, dass diese Tests alle Patienten mit erhöhtem Risiko einer schweren Toxizität identifizieren können. Deshalb ist eine engmaschige Überwachung der Blutwerte erforderlich. Bei Patienten mit homozygotem TPMT-Mangel ist im Allgemeinen eine erhebliche Dosisreduktion erforderlich, um die Entwicklung einer lebensbedrohlichen Knochenmarksdepression zu vermeiden.

Bei Personen, die Mercaptopurin-Monohydrat in Kombination mit anderen Zytostatika erhielten, wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen verminderter TPMT-Aktivität und sekundären Leukämien sowie Myelodysplasie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Nach einem Wechsel zwischen verschiedenen Darreichungsformen von Mercaptopurin-Monohydrat wird eine verstärkte hämatologische Überwachung des Patienten empfohlen.

Immunsuppression

Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen kann bei immunsupprimierten Patienten zu einer Infektion führen. Die Immunisierung mit Lebendimpfstoffen wird daher 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 Immunsuppression verursachenden Arzneimittel, der Grunderkrankung und anderen Faktoren ab.

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

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 Mercaptopurin-Monohydrat um 31 %, was das Risiko für eine Myelotoxizität erhöht. Wenn es daher gleichzeitig mit Methotrexat > 20 mg/m² verabreicht wird, sollte die Dosis von Mercaptopurin-Monohydrat reduziert werden.

Die Dosis von Mercaptopurin-Monohydrat 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

Mercaptopurin-Monohydrat 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 Mercaptopurin-Monohydrat sofort abzusetzen (siehe Abschnitt 4.8).

Nierentoxizität

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. Hydratation und Urin-Alkalinisierung können potenzielle renale Komplikationen vermindern.

Nieren- und/oder Leberfunktion empfohlen

Vorsicht wird bei der Verabreichung von Mercaptopurin-Monohydrat bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion empfohlen. (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2).

Bei diesen Patienten sollte eine Dosisreduzierung in Betracht gezogen und das hämatologische Ansprechen sorgfältig überwacht werden.

Pankreatitis bei Off-Label-Behandlung von Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung

Bei Patienten, die wegen der nicht zugelassenen Indikation entzündliche Darmerkrankung behandelt wurden, wurde mit einer Häufigkeit von $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ („häufig“) über das Auftreten von Pankreatitis berichtet.

Mutagenität und Kanzerogenität

Bei Patienten, die eine Therapie mit Immunsuppressiva, einschließlich Mercaptopurin-Monohydrat, erhalten, besteht ein erhöhtes 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 Thiopurinen) 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 Mercaptopurin-Monohydrat-Dosis erhalten hatte, sowie bei chronisch niereninsuffizienten Patienten nach Dosen von 0,4 bis 1,0 mg/kg/Tag.

Aufgrund seiner Wirkung auf die zelluläre Desoxyribonukleinsäure (DNA) ist Mercaptopurin-Monohydrat potenziell karzinogen, weshalb das theoretische Risiko der Karzinogenese bei dieser Behandlung zu berücksichtigen ist.

Zwei Patienten, die eine Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat 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-lymphatische Leukämie einige Zeit nach der Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat entwickelte. Es bleibt unklar, ob diese Leukämie einen Teil des natürlichen Verlaufs der Erkrankung des Patienten bildete, oder ob Mercaptopurin-Monohydrat bei ihrem Ausbruch eine ursächliche Rolle spielte.

Ein Patient mit Morbus Hodgkin, der mit Mercaptopurin-Monohydrat 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 Mercaptopurin-Monohydrat (siehe Abschnitt 5.3).

Es wurden Fälle von hepatosplenalem T-Zell-Lymphom bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung* gemeldet, die mit Azathioprin (Prodrug von Mercaptopurin-Monohydrat) oder Mercaptopurin-Monohydrat als Monotherapie oder in Kombination mit TNF-alpha-Antikörpern behandelt wurden. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen aggressiven Krankheitsverlauf und führt in der Regel zum Tode (siehe auch Abschnitt 4.8).

* Entzündliche Darmerkrankung (inflammatory bowel disease, IBD) ist eine nicht zugelassene Indikation

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-Monohydrat 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 Mercaptopurin-Monohydrat abgesetzt werden. Ärzte sollten auf Symptome von Infektionen mit Pathogenen wie EBV und Zytomegalievirus (CMV) achten, da diese bekannte Auslöser von MAS sind.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Die Gabe der Purin-Analoga Azathioprin und Mercaptopurin kann den Niacin-Signalweg

stören, und möglicherweise zu Nikotinsäuremangel (Pellagra) führen. Wenige Fälle wurden bei der Anwendung von Azathioprin und Mercaptopurin berichtet, insbesondere bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa). Die Diagnose Pellagra ist bei einem Patienten in Erwägung zu ziehen, der mit lokalisiertem pigmentiertem Hautausschlag (Dermatitis), Gastroenteritis (Diarrhoe) oder neurologischen Defiziten, einschließlich kognitiver Beeinträchtigungen (Demenz), vorstellig wird. Eine entsprechende medizinische Versorgung mit Niacin-/Nicotinamid-Ergänzungspräparaten muss eingeleitet und eine Dosisreduzierung oder das Absetzen von Azathioprin in Betracht gezogen werden.

Infektionen

Patienten, die mit Mercaptopurin-Monohydrat alleine oder mit Mercaptopurin-Monohydrat in Kombination mit 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 sollten berücksichtigt werden, einschließlich einer prophylaktischen Therapie, falls notwendig. 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 Mercaptopurin-Monohydrat zur Behandlung einer ALL erhalten hatten.

Wenn sich der Patient während der Behandlung infiziert, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden, die eine angemessene antimikrobielle Therapie und unterstützende Pflege umfassen können.

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 Mercaptopurin-Monohydrat-Toxizität, wie z. B. 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 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.

Kinder und Jugendliche

Bei an ALL erkrankten Kindern, die mit Mercaptopurin-Monohydrat 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.

Wechselwirkungen

Xanthinoxidase-Hemmern

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

Antikoagulanzen

Wenn orale Antikoagulanzen gleichzeitig mit Mercaptopurin-Monohydrat gegeben werden, wird eine verstärkte Überwachung der INR (International Normalised Ratio) empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

TPMT-Mangel

Patienten mit einer angeborenen Thiopurin-Methyltransferase (TPMT)-Defizienz können ungewöhnlich empfindlich gegenüber der myelosuppressiven Wirkung von Mercaptopurin-Monohydrat und damit anfälliger für das schnelle Auftreten einer Knochenmarksdepression nach einer Therapieeinleitung mit Mercaptopurin-Monohydrat 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 Mercaptopurin-Monohydrat 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.

Kreuzresistenz

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

Überempfindlichkeit

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

Lesch-Nyhan-Syndrom

Begrenzte Hinweise legen nahe, dass bei Patienten mit der seltenen angeborenen Erkrankung Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase-Defizienz (Lesch-Nyhan-Syndrom) weder Mercaptopurin-Monohydrat noch deren Prodrug Azathioprin wirksam sind. Die Anwendung von Mercaptopurin-Monohydrat oder Azathioprin wird für diese Patienten nicht empfohlen.

UV-Exposition

Mit Mercaptopurin-Monohydrat 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.

Puri-Nethol Tabletten enthalten Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Puri-Nethol Tabletten nicht einnehmen.

Sichere Handhabung der Mercaptopurin-Monohydrat -Tabletten

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Verabreichung von Mercaptopurin-Monohydrat mit Nahrungsmitteln kann die systemische Exposition leicht verringern. Mercaptopurin-Monohydrat 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 Mercaptopurin-Monohydrat metabolisiert, enthalten und daher zu verminderten Plasmakonzentrationen von Mercaptopurin-Monohydrat führen können.

Auswirkungen von Mercaptopurin-Monohydrat auf andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Gelbfieberimpfstoff ist aufgrund des Risikos tödlich verlaufender Erkrankungen bei immungeschwächten Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Impfungen mit anderen Lebendimpfstoffen werden bei immungeschwächten Personen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4)

Antikoagulanzen

Eine Hemmung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin wurde berichtet. Die Überwachung des INR-Wertes (International Normalised Ratio) während der gleichzeitigen Verabreichung von oralen Antikoagulanzen ist empfohlen.

Antiepileptika

Zytotoxika können die Resorption von Phenytoin im Darm senken. Eine sorgfältige Überwachung der Phenytoin-Serumwerte ist empfohlen. Es ist möglich, dass auch die Werte anderer Antiepileptika verändert wer-

den. Die Serumwerte von Antiepileptika sollten während der Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat engmaschig überwacht werden, bei Bedarf sind Dosisanpassungen vorzunehmen.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Mercaptopurin-Monohydrat

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.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Allopurinol und Mercaptopurin-Monohydrat ist es wichtig, dass nur ein Viertel der üblichen Dosis von Mercaptopurin-Monohydrat gegeben wird, da Allopurinol die Metabolisierungsrate von Mercaptopurin-Monohydrat durch Xanthinoxidase vermindert. Auch andere Xanthinoxidasehemmer, wie z. B. Febuxostat, können den Metabolismus von Mercaptopurin-Monohydrat beeinträchtigen. Da nicht genügend Daten für eine adäquate Dosisreduktion vorliegen, wird die gleichzeitige Anwendung mit anderen Xanthinoxidasehemmern nicht empfohlen.

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 Mercaptopurin-Monohydrat 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 Mercaptopurin-Monohydrat um 31 % erhöht, und Methotrexat (2 oder 5 g/m² intravenös) erhöhte die AUC von Mercaptopurin-Monohydrat um 69 bzw. 93 %, was das Risiko für eine Myelotoxizität erhöht. Wenn es gleichzeitig mit Methotrexat > 20 mg/m² verabreicht wird, sollte die Dosis von Mercaptopurin-Monohydrat daher reduziert werden und die Anzahl der weißen Blutkörperchen sehr genau überwacht werden.

Infliximab

Es wurden Wechselwirkungen zwischen Azathioprin, einer Prodrug von Mercaptopurin-Monohydrat, 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. Daher ist eine engmaschige Überwachung der hämatologischen Parameter notwendig, wenn Puri-Nethol gleichzeitig mit einer Infliximab-Behandlung verabreicht wird.

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 einer Prodrug von Mercaptopurin-Monohydrat und Ribavirin berichtet; daher wird die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Mercaptopurin-Monohydrat nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Biotransformation).

Myelosuppressiva

Wenn Mercaptopurin-Monohydrat 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).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen
Die Beweise für die Teratogenität von Mercaptopurin-Monohydrat bei Menschen sind nicht eindeutig. Sexuell aktive Männer und Frauen sollten während der Behandlung und bis mindestens 3 Monate nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Tierexperimentelle Studien weisen auf embryotoxische und embryonale Wirkungen hin (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Mercaptopurin-Monohydrat darf Patientinnen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden.

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

Es liegen Berichte über Frühgeburten und niedriges Geburtsgewicht nach mütterlicher Exposition gegenüber Mercaptopurin-Monohydrat vor. Außerdem wurde über kongenitale Anomalien und Spontanaborte nach mütterlicher oder väterlicher Exposition berichtet. Nach mütterlicher Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat in Kombination mit anderen Chemotherapeutika wurden multiple kongenitale Anomalien beobachtet.

Eine neuere epidemiologische Untersuchung deutet darauf hin, dass bei Frauen, die während der Schwangerschaft Mercaptopurin-Monohydrat ausgesetzt sind, kein erhöhtes Risiko von Frühgeburten, niedrigem Geburtsgewicht bei termingerechten Neugeborenen oder kongenitalen Anomalien besteht.

Es wird empfohlen, Neugeborene von Frauen, die während der Schwangerschaft Mercaptopurin-Monohydrat ausgesetzt waren, auf hämatologische Veränderungen und

Störungen des Immunsystems zu überwachen.

Stillzeit

Mercaptopurin-Monohydrat ist im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen, die mit Azathioprin behandelt wurden, festgestellt worden. Deshalb sollten Frauen, die Mercaptopurin-Monohydrat erhalten, nicht stillen.

Fertilität

Die Auswirkung einer Mercaptopurin-Monohydrat-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 ausgeprägte Oligospermie wurde nach Exposition gegenüber Mercaptopurin-Monohydrat in Kombination mit Corticosteroiden berichtet.

Mütterliche Exposition

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

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

Väterliche Exposition

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

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

Es liegen keine Angaben zu den Auswirkungen von Mercaptopurin-Monohydrat 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

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

Für Mercaptopurin-Monohydrat 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Ereignisse wurden als Nebenwirkungen identifiziert. Die Nebenwirkungen

werden nach Systemorganklassen und folgenden Häufigkeitskategorien angegeben: 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Mercaptopurin-Monohydrat 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 Mercaptopurin-Monohydrat 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.

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. Mercaptopurin-Monohydrat Leberfunktionsstörungen und Gastroenteritis können ebenfalls auftreten.

Das Risiko einer Überdosierung wird auch erhöht, wenn Xanthinoxidase-Hemmer gleichzeitig mit Mercaptopurin-Monohydrat verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Behandlung:

Da kein Antidot zu Mercaptopurin-Monohydrat 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 Mercaptopurin-Monohydrat-Überdosierung 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 Giftnformationszentrums erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: L01BB02

Wirkmechanismus

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

Mercaptopurin-Monohydrat ist eine inaktive Prodrug, die als Purin-Antagonist wirkt, je-

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)	Selten	Neoplasien, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome und andere) und <i>In-situ</i> -Karzinom der Cervix uteri (siehe Abschnitt 4.4)
	Sehr selten	Sekundäre Leukämie und Myelodysplasie
	Nicht bekannt	Hepatosplenes T-Zell-Lymphom bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung (eine nicht zugelassene Indikation) bei Anwendung in Kombination mit Anti-TNF-Agenzien (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkssuppression; Leukopenie und Thrombozytopenie
	Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungsbildern wurden berichtet: Arthralgie, Hautausschlag, Arzneimittelfieber.
	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungsbildern wurden berichtet: Gesichtssödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie
	Nicht bekannt	Hypoglykämie# Pellagra (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen (eine nicht zugelassene Indikation), Stomatitis
	Selten	Orale Ulzerationen; Pankreatitis (bei den zugelassenen Indikationen)
	Sehr selten	Darmgeschwülbildung
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Leberstauung, Lebertoxizität
	Gelegentlich	Hepatische Nekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Selten	Alopezie
	Nicht bekannt	Lichtempfindlichkeit, Erythema nodosum
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Transitorische Oligospermie

Bei Kindern und Jugendlichen

doch eine zelluläre Aufnahme und den intrazellulären Anabolismus zu den Thioguanin-Nukleotiden (TGNs) für Zytotoxizität erfordert. Mercaptopurin-Monohydrat-Metabolite hemmen die *De-novo*-Synthese der Purine und ihre Umwandlung zu Purinnukleotiden. Die Thioguanin-Nukleotide werden ebenfalls in Nukleinsäuren eingebaut, was zu der zytotoxischen Wirkung des Wirkstoffs beiträgt.

Es besteht gewöhnlich eine Kreuzresistenz zwischen Mercaptopurin-Monohydrat und 6-Thioguanin.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Mercaptopurin-Monohydrat zeigt eine beträchtliche interindividuelle Schwankungsbreite, was vermutlich auf seine First-pass-Metabolisierung zurückzuführen ist. Nach der oralen 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 %.

Nach oraler Verabreichung von 75 mg/m² Mercaptopurin-Monohydrat 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 Mercaptopurin-Monohydrat war etwa 26 % niedriger nach der Verabreichung mit einer Mahlzeit bzw. Milch im Vergleich zu Fasten über Nacht. Mercaptopurin-Monohydrat 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 Mercaptopurin-Monohydrat 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

Mercaptopurin-Monohydrat 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 Mercaptopurin-Monohydrat 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: Guanosinmonophosphatsynthetase (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 Mercaptopurin-Monohydrat beteiligte Enzymsysteme kodieren, Nebenwirkungen einer Mercaptopurin-Monohydrat-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 Mercaptopurin-Monohydrat-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 Mercaptopurin-Monohydrat 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 einer Prodrug von Mercaptopurin-Monohydrat haben keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Mercaptopurin-Monohydrat bei urämischen Patienten im Vergleich zu nierentransplantierten Patienten gezeigt. Über die aktiven Metaboliten von Mercaptopurin-Monohydrat bei Nierenfunktionsstörungen ist wenig bekannt (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Mercaptopurin-Monohydrat 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 einer Prodrug von Mercaptopurin-Monohydrat 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 Mercaptopurin-Monohydrat 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

Genotoxizität

Mercaptopurin-Monohydrat ist, ebenso wie andere Antimetabolite, mutagen und verursacht Chromosomenaberrationen *in vitro* und *in vivo* bei Mäusen und Ratten.

Karzinogenität

Aufgrund seines genotoxischen Potenzials ist Mercaptopurin-Monohydrat potenziell karzinogen.

Teratogenität

Bei Mäusen, Ratten, Hamstern und Kaninchen ist Mercaptopurin-Monohydrat in Dosen, die für das Muttertier nicht toxisch sind, embryolethal und verursacht schwere teratogene Wirkungen. Der Grad der Embryotoxizität und die Art der Fehlbildungen sind bei allen Spezies abhängig von der Dosis und dem Trächtigkeitsstadium zum Zeitpunkt der Anwendung.

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.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Sichere Handhabung

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

Jeder, der mit Puri-Nethol umgeht, sollte sich vor und nach der Verabreichung einer Dosis die Hände waschen. Um das Risiko einer Exposition zu verringern, sollten Eltern und Betreuer beim Umgang mit Puri-Nethol Einweghandschuhe tragen.

Der Kontakt von Puri-Nethol mit der Haut oder den Schleimhäuten muss vermieden werden. Wenn Puri-Nethol mit der Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, sollte diese sofort und gründlich mit Wasser und Seife abgewaschen werden.

Frauen, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder stillen, sollten nicht

mit Puri-Nethol umgehen. (Siehe Abschnitt 4.6).

Eltern/Pflegepersonen und Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Puri-Nethol außerhalb der Reichweite und Sichtweite von Kindern aufzubewahren, vorzugsweise in einem verschlossenen Schrank. Versehentliches Verschlucken kann für Kinder tödlich sein.

Entsorgung

Mercaptopurin-Monohydrat-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

6102083.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.09.2002

10. STAND DER INFORMATION

05/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

