

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xaluprine® 20 mg/ml Suspension zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Suspension enthält 20 mg Mercaptopurin (als 1 H<sub>2</sub>O).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Suspension enthält 3 mg Aspartam, 1 mg Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), 0,5 mg Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) und Sucrose (Spuren).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.

Die Farbe der Suspension ist rosa bis braun.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Xaluprine ist angezeigt zur Behandlung von akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern.

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Xaluprine ist von einem Arzt oder anderen medizinischen Fachkräften mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit ALL zu überwachen.

#### Dosierung

Die Dosis richtet sich nach der umsichtig überwachten Hämatotoxizität und ist gemäß dem verwendeten Behandlungsprotokoll sorgfältig dem einzelnen Patienten anzupassen. Je nach Behandlungsphase variieren die Anfangs- oder Zieldosen im Allgemeinen zwischen 25–75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) pro Tag, sollten jedoch bei Patienten mit reduzierter oder fehlender Aktivität des Enzyms Thiopurinmethyltransferase (TPMT) niedriger sein (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle

6-Mercaptopurin wird von dem polymorphen Enzym TPMT metabolisiert. Bei Patienten mit geringer oder fehlender angeborener TPMT-Aktivität besteht ein erhöhtes Risiko einer schweren Toxizität durch konventionelle Dosen von Mercaptopurin, weshalb bei ihnen im Allgemeinen eine erhebliche Dosisreduktion erforderlich ist. Mittels TPMT-Genotypisierung oder -Phänotypisierung können Patienten mit fehlender oder reduzierter TPMT-Aktivität identifiziert werden. Die TPMT-Testung kann jedoch nicht die hämatologische Überwachung bei Patienten, die Xaluprine erhalten, ersetzen.

Die optimale Anfangsdosis für homozygot defiziente Patienten ist nicht ermittelt worden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen Studien bei älteren Patienten durchgeführt. Es ist jedoch ratsam, bei diesen Patienten die Nieren-

25 mg/m <sup>2</sup>			50 mg/m <sup>2</sup>			75 mg/m <sup>2</sup>		
KOF (m <sup>2</sup> )	Dosis (mg)	Menge (ml)	KOF (m <sup>2</sup> )	Dosis (mg)	Menge (ml)	KOF (m <sup>2</sup> )	Dosis (mg)	Menge (ml)
0,20 – 0,29	6	0,3	0,20 – 0,23	10	0,5	0,20 – 0,23	16	0,8
0,30 – 0,36	8	0,4	0,24 – 0,26	12	0,6	0,24 – 0,26	20	1,0
0,37 – 0,43	10	0,5	0,27 – 0,29	14	0,7	0,27 – 0,34	24	1,2
0,44 – 0,51	12	0,6	0,30 – 0,33	16	0,8	0,35 – 0,39	28	1,4
0,52 – 0,60	14	0,7	0,34 – 0,37	18	0,9	0,40 – 0,43	32	1,6
0,61 – 0,68	16	0,8	0,40 – 0,44	20	1,0	0,44 – 0,49	36	1,8
0,69 – 0,75	18	0,9	0,45 – 0,50	24	1,2	0,50 – 0,55	40	2,0
0,76 – 0,84	20	1,0	0,51 – 0,58	28	1,4	0,56 – 0,60	44	2,2
0,85 – 0,99	24	1,2	0,59 – 0,66	32	1,6	0,61 – 0,65	48	2,4
1,0 – 1,16	28	1,4	0,67 – 0,74	36	1,8	0,66 – 0,70	52	2,6
1,17 – 1,33	32	1,6	0,75 – 0,82	40	2,0	0,71 – 0,75	56	2,8
1,34 – 1,49	36	1,8	0,83 – 0,90	44	2,2	0,76 – 0,81	60	3,0
1,50 – 1,64	40	2,0	0,91 – 0,98	48	2,4	0,82 – 0,86	64	3,2
1,65 – 1,73	44	2,2	0,99 – 1,06	52	2,6	0,87 – 0,92	68	3,4
			1,07 – 1,13	56	2,8	0,93 – 0,97	72	3,6
			1,14 – 1,22	60	3,0	0,98 – 1,03	76	3,8
			1,23 – 1,31	64	3,2	1,04 – 1,08	80	4,0
			1,32 – 1,38	68	3,4	1,09 – 1,13	84	4,2
			1,39 – 1,46	72	3,6	1,14 – 1,18	88	4,4
			1,47 – 1,55	76	3,8	1,19 – 1,24	92	4,6
			1,56 – 1,63	80	4,0	1,25 – 1,29	96	4,8
			1,64 – 1,70	84	4,2	1,30 – 1,35	100	5,0
			1,71 – 1,73	88	4,4	1,36 – 1,40	104	5,2
						1,41 – 1,46	108	5,4
						1,47 – 1,51	112	5,6
						1,52 – 1,57	116	5,8
						1,58 – 1,62	120	6,0
						1,63 – 1,67	124	6,2
						1,68 – 1,73	128	6,4

und die Leberfunktion zu überwachen und falls eine Funktionseinschränkung vorliegt, ist eine Reduktion der Dosis von Xaluprine in Betracht zu ziehen.

#### Nierenfunktionsstörung

Da die Pharmakokinetik von 6-Mercaptopurin 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.

#### Leberfunktionsstörung

Da die Pharmakokinetik von 6-Mercaptopurin 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).

#### Umstellung von Tablette auf Suspension zum Einnehmen und umgekehrt

Es ist auch eine Tablettenform von 6-Mercaptopurin erhältlich. Die Suspension zum Einnehmen und die Tablettenform von 6-Mercaptopurin sind in Bezug auf die maximale Plasmakonzentration nicht bioäquivalent, weshalb nach einem Wechsel zwischen den Darreichungsformen eine verstärkte hämatologische Überwachung des Patienten empfohlen wird (siehe Abschnitt 5.2).

#### Kombination mit Xanthinoxidasehemmern

Allopurinol und andere Xanthinoxidasehemmer hemmen den Abbau von 6-Mercaptopurin. Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und 6-Mercaptopurin ist es wichtig, dass nur ein Viertel der üblichen Dosis von 6-Mercaptopurin gegeben wird. Andere Xanthinoxidasehemmer sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### 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 der NUDT15-Variante in Erwägung gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

#### Art der Anwendung

Xaluprine ist zur oralen Anwendung bestimmt und muss vor Entnahme der Dosis redispersiert werden (durch mindestens 30 Sekunden langes kräftiges Schütteln).

Zur genauen Abmessung der verordneten Dosis der Suspension zum Einnehmen werden zwei Dosierspritzen (eine 1 ml und eine 5 ml) mitgeliefert. Es wird empfohlen, dass eine medizinische Fachkraft den Patienten bzw. die Betreuungsperson unterweist, welche Spritze zu verwenden ist, um sicherzustellen, dass die richtige Menge eingenommen wird.

Xaluprine 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). Xaluprine ist mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach Milch oder Milchprodukten einzunehmen.

Die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von 6-Mercaptopurin zeigen tagesrhythmische Schwankungen. Die abendliche Einnahme kann verglichen mit der morgendlichen Einnahme das Rückfallrisiko senken. Deshalb sollte die Tagesdosis von Xaluprine abends eingenommen werden.

Zur Unterstützung einer genauen und einheitlichen Abgabe der Dosis in den Magen sollte der Patient nach jeder Dosis von Xaluprine Wasser zu sich nehmen.

### **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**

#### Zytotoxizität und hämatologische Überwachung

Die Behandlung mit 6-Mercaptopurin 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 6-Mercaptopurin früh genug abgesetzt wird.

Personen mit erblichem Mangel an TPMT-Enzymaktivität sind sehr empfindlich gegenüber der myelosuppressiven Wirkung von 6-Mercaptopurin und neigen zur Entwicklung einer raschen Knochenmarkdepression nach Beginn der Behandlung mit 6-Mercaptopurin. 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 Knochenmarksuppression zu vermeiden.

Bei Personen, die 6-Mercaptopurin in Kombination mit anderen Zytostatika erhielten, wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen verminderter TPMT-Aktivität und sekundären Leukämien sowie Myelodysplasie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

#### Immunsuppression

Bei immungeschwächten Patienten kann die Immunisierung mit einem Lebendimpfstoff zu Infektionen führen. Deshalb werden Immunisierungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

#### Hepatotoxizität

Xaluprine ist hepatotoxisch, weshalb die Leberfunktion während der Behandlung wöchentlich überwacht werden sollte. Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder einer anderen potenziell hepatotoxischen Therapie können häufigere Kontrollen ratsam sein. Der Patient sollte angewiesen werden, Xaluprine sofort abzusetzen, falls eine Gelbsucht sichtbar wird (siehe Abschnitt 4.8).

#### Renale Toxizität

Wenn es während der Remissionsinduktion zu einer raschen Lyse von Zellen kommt, sollten die Harnsäurespiegel im Blut und Urin überwacht werden, da sich eine Hyperurikämie und/oder Hyperurikosämie entwickeln kann, wodurch die Gefahr einer Harnsäurenephropathie besteht. Durch Hydratation und Urinalkalisierung können potenzielle renale Komplikationen vermindert 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 Karzinogenität

Bei Patienten, die eine Therapie mit Immunsuppressiva, einschließlich Mercaptopurin, erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen und anderer maligner Erkrankungen, insbesondere Hautkrebsarten (Melanome und andere), Sarkome (Karposi-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.

Vermehrte Chromosomenaberrationen wurden in den peripheren Lymphozyten von Leukämiepatienten, bei einem Patienten mit Nierenzellkarzinom, der eine ungenannte Dosis von 6-Mercaptopurin erhielt, und bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die mit Dosen von 0,4–1,0 mg/kg/Tag behandelt wurden, beobachtet.

Aufgrund seiner Wirkung auf die zelluläre Desoxyribonukleinsäure (DNA) ist 6-Mercaptopurin potenziell karzinogen, weshalb das theoretische Risiko der Karzinogenese bei dieser Behandlung zu berücksichtigen ist.

Es wurden Fälle von hepatosplenalem T-Zell-Lymphom bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung\* gemeldet, die mit Azathioprin (das Prodrug von 6-Mercaptopurin) oder 6-Mercaptopurin 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 eine erhöhte Anfälligkeit für das Auftreten dieser Erkrankung. Wenn MAS auftritt oder vermutet wird, sollte die Untersuchung und Behandlung so bald wie möglich erfolgen, und die Behandlung mit Mercaptopurin ist abzusetzen. Ärzte sollten auf Symptome für Infektionen mit EBV und Zytomegalievirus (CMV) achten, da diese bekannte Auslöser von MAS sind.

#### Infektionen

Patienten, die mit 6-Mercaptopurin allein oder mit 6-Mercaptopurin in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Corticosteroiden, behandelt wurden, zeigten eine erhöhte Anfälligkeit für virale, 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, und ggf. Richtlinien zur prophylaktischen Therapie sollten berücksichtigt werden. Eine serologische Untersuchung auf Hepatitis B soll-

te 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.

#### 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 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

Für an ALL erkrankte Kinder, 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 6 Jahren oder mit einem niedrigen Body-Mass-Index auf.

#### Wechselwirkungen

Wenn orale Antikoagulantien gleichzeitig mit 6-Mercaptopurin gegeben werden, wird eine verstärkte Überwachung der INR (International Normalised Ratio) empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Aspartam (E 951) als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie. Es liegen weder präklinische noch klinische Daten zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen vor.

Es enthält außerdem Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) und Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), die Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Die Langzeitanwendung erhöht das Risiko von Zahnkaries und es ist wichtig, dass eine angemessene Zahnhygiene beibehalten wird.

#### Sicherer Umgang mit der Suspension

Eltern und Betreuer sollten den Kontakt von Xaluprine mit Haut oder Schleimhäuten vermeiden. Falls die Suspension mit Haut oder Schleimhäuten in Kontakt kommt, sollte sie unverzüglich und gründlich mit Wasser und Seife abgewaschen werden (siehe Abschnitt 6.6).

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Anwendung von 6-Mercaptopurin mit einer Mahlzeit kann die systemische Exposition leicht verringern, was jedoch wahrscheinlich nicht von klinischer Bedeutung ist. Deshalb kann Xaluprine 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 Mercaptopurin führen können.

#### Auswirkungen von Mercaptopurin 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).

Eine Hemmung der antikoagulativen Wirkung von Warfarin wurde bei gleichzeitiger Anwendung mit 6-Mercaptopurin berichtet. Bei gleichzeitiger Gabe von 6-Mercaptopurin und oralen Antikoagulantien wird die Überwachung des INR-Wertes (International Normalised Ratio) empfohlen.

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

#### Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Mercaptopurin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Allopurinol und Xaluprine ist es wichtig, dass nur ein Viertel der üblichen Dosis von Xaluprine gegeben wird, da Allopurinol die Metabolisierungsrate von 6-Mercaptopurin durch Xanthinoxidase vermindert. Auch andere Xanthinoxidasehemmer, wie z. B. Febuxostat, können den Metabolismus von Mercaptopurin beeinträchtigen und die gleichzeitige Anwendung wird, da nicht genügend Daten vorliegen, um eine adäquate Dosisreduktion zu bestimmen, nicht empfohlen.

Da *In-vitro*-Daten darauf hinweisen, dass Aminosalicylsäurederivate (wie z. B. Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin) das Enzym TPMT, das 6-Mercaptopurin metabolisiert, hemmen, sollten diese bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit Xaluprine erhalten, mit Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Kontrazeption bei Männern und Frauen

Die Beweise für die Teratogenität von 6-Mercaptopurin 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

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

Es liegen Berichte über Frühgeburten und niedriges Geburtsgewicht nach mütterlicher Exposition gegenüber 6-Mercaptopurin vor. Außerdem wurde über kongenitale Anomalien und Spontanaborte nach mütterlicher oder väterlicher Exposition berichtet. Nach mütterlicher Behandlung mit 6-Mercaptopurin 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 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 ausgesetzt waren, auf hämatologische Veränderungen und Störungen des Immunsystems zu überwachen.

##### Stillzeit

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

##### Fertilität

Die Auswirkungen der Therapie mit 6-Mercaptopurin auf die menschliche Fertilität sind nicht bekannt. Es liegen jedoch Berichte über eine erfolgreiche Vaterschaft/Mutterschaft nach Behandlung mit 6-Mercaptopurin während der Kindheit oder Jugend vor. Nach Exposition gegenüber 6-Mercaptopurin in Kombination mit Corticosteroiden ist über eine vorübergehende Oligospermie berichtet worden.

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

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Eine schädliche Wirkung auf diese Tätigkeiten lässt sich aus der Pharmakologie des Wirkstoffs nicht vorhersagen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die wichtigste Nebenwirkung der Behandlung mit 6-Mercaptopurin ist eine



Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Bakterielle und virale Infektionen, Infektionen, die mit Neutropenie in Verbindung stehen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Selten	Neoplasien, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere) und In-situ-Karzinom der Cervix uteri (siehe Abschnitt 4.4)
	Sehr selten	Sekundäre Leukämie und Myelodysplasie
	Nicht bekannt	Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom* (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkdepression, Leukopenie und Thrombozytopenie
	Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Arthralgie, Hautausschlag, Arzneimittelfieber
	Selten	Gesichtsödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie
	Nicht bekannt	Hypoglykämie†
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Stomatitis, Diarrhö, Erbrechen, Nausea
	Gelegentlich	Pankreatitis, Mundgeschwüre
	Sehr selten	Darmgeschwüre
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Cholestase, Hepatotoxizität
	Gelegentlich	Lebernekrose
	Nicht bekannt	Portale Hypertonie*, noduläre regenerative Hyperplasie*, sinusoidales Obstruktions-syndrom*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Alopezie
	Nicht bekannt	Lichtempfindlichkeitsreaktion, Erythema nodosum
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Vorübergehende Oligospermie

\* Bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung, einer nicht zugelassenen Indikation.

† Bei Kindern und Jugendlichen.

Knochenmarksuppression, die zu Leukopenie und Thrombozytopenie führt.

Für Mercaptopurin liegt keine moderne klinische Dokumentation vor, mit der die genaue Bestimmung der Häufigkeit von Nebenwirkungen gestützt werden kann.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen (siehe oben)

Die folgenden Ereignisse wurden als Nebenwirkungen identifiziert. Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und folgenden Häufigkeitskategorien angegeben: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ), sehr selten ( $< 1/10000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen  
6-Mercaptopurin ist bei Tieren und beim Menschen hepatotoxisch. Die histologischen Befunde bei Menschen haben eine Lebernekrose und Cholestase gezeigt.

Die Inzidenz der Hepatotoxizität schwankt erheblich; sie kann bei jeder Dosis auftreten, ist jedoch bei Überschreitung der empfohlenen Dosis häufiger zu beobachten.

Durch Überwachung mittels Leberfunktions-tests 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 dem:

#### Deutschland

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

#### Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: [www.basg.gv.at/](http://www.basg.gv.at/)  
anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Zeichen und Symptome

Gastrointestinale Wirkungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Anorexie, können Frühsymptome einer Überdosierung sein. Die toxische Hauptwirkung betrifft das Knochenmark und führt zur Myelosuppression. Die hämatologische Toxizität ist bei chronischer Überdosierung wahrscheinlich schwerer als bei einmaliger Einnahme von Xaluprine. Eine Leberfunktionsstörung und Gastroenteritis können ebenfalls auftreten.

Das Risiko einer Überdosierung ist auch erhöht, wenn Xanthinoxidasehemmer gleichzeitig mit 6-Mercaptopurin gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Behandlung

Da kein Antidot bekannt ist, sollte das Blutbild engmaschig überwacht werden und bei Bedarf sind allgemeine unterstützende Maßnahmen in Verbindung mit geeigneter Bluttransfusion einzuleiten. Aktive Maßnahmen (wie z. B. die Anwendung von Aktivkohle oder einer Magenspülung) sind im Falle einer 6-Mercaptopurin-Überdosierung nicht wirksam, es sei denn, sie werden innerhalb von 60 Minuten nach Einnahme getroffen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Antimetabolite, Purin-Analoga, ATC-Code: L01BB02

### Wirkmechanismus

6-Mercaptopurin ist ein inaktives Prodrug, das als Purinantagonist wirkt, jedoch, um eine zytotoxische Wirkung zu entfalten, eine zelluläre Aufnahme und intrazellulären Anabolismus zu Thioguaninnukleotiden erfordert. Die 6-Mercaptopurin-Metabolite hemmen die De-novo-Purinsynthese und die Purin-Nukleotid-Interkonversionen. Die Thioguanin-Nukleotide werden außerdem in Nukleinsäuren eingebaut, was ebenfalls zu den zytotoxischen Wirkungen des Wirkstoffes beiträgt. Es besteht gewöhnlich eine Kreuzresistenz zwischen 6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Die Bioverfügbarkeit von oral angewendetem 6-Mercaptopurin zeigt eine beträchtliche interindividuelle Variabilität, die wahrscheinlich auf seinen First-pass-Metabolismus zurückzuführen ist. Nach oraler Anwendung in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> an 7 pädiatrischen Patienten betrug die Bioverfügbarkeit durchschnittlich 16 % der gegebenen Dosis, bei einem Bereich von 5 % bis 37 %.

In einer vergleichenden Bioverfügbarkeitsstudie an gesunden erwachsenen Probanden (n = 60) wurde gezeigt, dass 50 mg Xaluprine Suspension zum Einnehmen bioäquivalent zur 50 mg-Referenztablette in Bezug auf die AUC, nicht jedoch in Bezug auf C<sub>max</sub> waren. Die mittlere (90 %-KI) C<sub>max</sub> war mit der Suspension zum Einnehmen um 39 % (22 %–58 %) höher als mit der Tablette, obwohl die Variabilität zwischen

Probanden (% CV) mit der Suspension zum Einnehmen (46 %) geringer war als mit der Tablette (69 %).

#### Biotransformation

Der intrazelluläre Anabolismus von 6-Mercaptopurin wird durch verschiedene Enzyme katalysiert und führt über mehrere intermediäre Thioguanin-Nukleotide schließlich zur Bildung von 6-Thioguanin-Nukleotiden (TGN). Der erste Schritt wird durch Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase katalysiert und ergibt Thioinosinmonophosphat (TIMP). Außerdem unterliegt 6-Mercaptopurin der S-Methylierung durch das Enzym Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT), die zu inaktivem Methylmercaptopurin führt. TPMT katalysiert jedoch auch die S-Methylierung des Nukleotid-Hauptmetaboliten TIMP zu Methylthioinosinmonophosphat (mTIMP).

Sowohl TIMP als auch mTIMP sind Inhibitoren der Phosphoribosylpyrophosphat-Amidotransferase, eines wichtigen Enzyms bei der De-novo-Purinsynthese. Xanthinoxidase ist das wichtigste katabole Enzym, das 6-Mercaptopurin in den inaktiven Metaboliten 6-Thioharnsäure konvertiert. Dieser wird im Urin ausgeschieden. Etwa 7 % einer oralen Dosis werden innerhalb von 12 Stunden nach der Anwendung als unverändertes 6-Mercaptopurin ausgeschieden.

#### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von 6-Mercaptopurin beträgt  $90 \pm 30$  Minuten, wobei jedoch die aktiven Metabolite eine längere Halbwertszeit (ca. 5 Stunden) haben als die Muttersubstanz. Die apparente Clearance beträgt  $4832 \pm 2562$  ml/min/m<sup>2</sup>. 6-Mercaptopurin ist nur schwach liquorgängig.

Der Haupteliminationsweg für 6-Mercaptopurin ist die Metabolisierung.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Genotoxizität

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

#### Karzinogenität

Aufgrund seines genotoxischen Potenzials ist 6-Mercaptopurin potenziell karzinogen.

#### Teratogenität

Bei Mäusen, Ratten, Hamstern und Kaninchen ist 6-Mercaptopurin 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 von der Dosis und dem Trächtigkeitsstadium zum Zeitpunkt der Anwendung abhängig.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Xanthangummi  
Aspartam (E 951)  
Himbeersaftkonzentrat  
Sucrose  
Natriumethyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 219)

Natriumethyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 215)  
Kaliumsorbat (Ph. Eur.) (E 202)  
Natriumhydroxid  
Gereinigtes Wasser

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate  
Nach Anbruch: 56 Tage.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.  
Die Flasche fest verschlossen halten (siehe Abschnitt 6.6).

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene Glasflasche (Typ III) mit manipulationsgeschütztem, kindergesichertem Deckel (HDPE mit Einsatz aus geschäumtem Polyethylen) mit 100 ml Suspension zum Einnehmen.

Jede Packung enthält eine Flasche, einen LDPE-Flaschenadapter und 2 Dosierspritzen (eine Spritze mit Skala bis 1 ml und eine Spritze mit Skala bis 5 ml).

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

##### Sichere Handhabung

Jeder, der Xaluprine handhabt, sollte sich vor und nach der Anwendung einer Dosis die Hände waschen. Um das Risiko einer Exposition zu verringern, sollten Eltern und Betreuer beim Umgang mit Xaluprine Einmalhandschuhe tragen.

Jeder Kontakt von Xaluprine mit Haut oder Schleimhäuten muss vermieden werden. Falls Xaluprine mit Haut oder Schleimhäuten in Kontakt kommt, sollte es unverzüglich und gründlich mit Wasser und Seife abgewaschen werden. Verschüttete Suspension muss sofort aufgewischt werden.

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

Eltern/Betreuer und Patienten sind darauf hinzuweisen, dass Xaluprine für Kinder unzugänglich aufzubewahren ist, vorzugsweise in einem verschlossenen Schrank. Eine versehentliche Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

Die Flasche fest verschlossen halten, um die Unversehrtheit des Arzneimittels zu schützen und die Gefahr versehentlichen Verschüttens zu minimieren.

Die Flasche sollte mindestens 30 Sekunden lang kräftig geschüttelt werden, damit die Suspension zum Einnehmen gut durchmischt wird.

##### Beseitigung

Xaluprine ist zytotoxisch. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Nova Laboratories Ireland Limited  
3<sup>rd</sup> Floor, Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Irland

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/11/727/001

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
09. März 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
18. November 2016

### 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

#### **Deutschland**

Verschreibungspflichtig

#### **Österreich**

Verschreibungs- und apothekenpflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt