

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Mercaptopurin-Medice 10 mg Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Tablette enthält 10 mg Mercaptopurin-Monohydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Die Tabletten dürfen nicht geteilt werden.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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).

**Patientengruppen**

• **Erwachsene, Kinder und Jugendliche**

Die Standarddosis für Erwachsene und Kinder beträgt 2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag oder 50 bis 75 mg/m<sup>2</sup> 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 muss 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.

• **Ältere Patienten**

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

Mercaptopurin-Monohydrat bei einer Beeinträchtigung in Betracht zu ziehen.

• **Eingeschränkte Nierenfunktion:**

Eine Dosisreduktion von Mercaptopurin-Monohydrat sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Besondere Patientengruppen; Eingeschränkte Nierenfunktion).

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

Es ist auch eine Suspension 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).

• **Eingeschränkte Leberfunktion:**

Eine Dosisreduktion von Mercaptopurin-Monohydrat sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Besondere Patientengruppen; Eingeschränkte Leberfunktion).

• **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:**

Die gleichzeitige Verabreichung von Xanthinoxidasehemmern, wie Febuxostat oder Allopurinol, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

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.

• **Patienten mit TPMT-Defizienz:**

Patienten mit einer angeborenen Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)-Defizienz bzw. geringen 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.

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

• **Patienten mit 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 der 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 dem Verzehr von Milch oder Milchprodukten einzunehmen.

Mercaptopurin-Medice-Tabletten mit reichlich Flüssigkeit einnehmen. Sie können als tägliche Einmaldosis eingenommen werden.

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-Monohydrat abends eingenommen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Mercaptopurin-Monohydrat oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Gleichzeitige Anwendung mit Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5)

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

*Mercaptopurin-Monohydrat ist ein aktives Zytostatikum. Es ist nur zur Verwendung unter der Leitung von in der Anwendung dieser Therapeutika erfahrenen Ärzten vorgesehen.*

Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen kann bei immunsupprimierten Patienten zu einer Infektion führen. Die Immunisierung mit Lebendimpfstoffen wird daher bei Patienten mit ALL oder AML nicht empfohlen. In allen Fällen sollten Patienten in Remission keine Lebendimpfstoffe erhalten, bis davon ausgegangen wird, dass der Patient auf die Impfung ansprechen kann. Das Intervall zwischen Absetzen der Chemotherapie und der Wiederherstellung der Fähigkeit des Patienten auf die Impfung anzusprechen, hängt von der Intensität und Art der die Immunsuppression verursachenden Arzneimittel, der Grunderkrankung und anderen Faktoren ab.

Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol mit Mercaptopurin-Monohydrat oder Azathioprin ist zu vermeiden, da es Berichte über Todesfälle gegeben hat (siehe Abschnitt 4.5).

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).

**Sichere Handhabung der Mercaptopurin-Monohydrat-Tabletten**

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

**Überwachung**

*Da Mercaptopurin-Monohydrat stark myelosuppressiv ist, muss während der Remissionsinduktion das Blutbild häufig überwacht werden. Die Patienten müssen während der Therapie engmaschig überwacht werden.*

Knochenmarksuppression

Knochenmarksuppression, die zu Leukozytopenie und Thrombozytopenie und, weniger häufig, zu Anämie führt. Aus diesem Grund muss während der Remissionseinleitung das Blutbild häufig überwacht 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 Mercaptopurin-Monohydrat wird eine verstärkte hämatologische Überwachung des Patienten empfohlen.

Da die Leukozyten- und Thrombozytenwerte auch nach Absetzen von Mercaptopurin-Monohydrat noch weiter absinken, sollte die Therapie bei den ersten Anzeichen eines anormal starken Abfalls der Zellzahlen sofort unterbrochen werden.

Die Knochenmarksdepression durch Mercaptopurin-Monohydrat ist bei rechtzeitigem Absetzen reversibel.

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

In Kombination mit Methotrexat (20 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.

Tumorlysesyndrom

Wegen eines während der Remissionsinduktion schnell eintretenden Zellerfalls sollten die Harnsäurewerte im Blut und Urin kontrolliert werden, da sich eine Hyperurikämie und/oder Hyperurikosurie mit dem Risiko einer Harnsäurenephropathie entwickeln könnten. Hydratation und Urin-Alkalinisierung können potenzielle renale Komplikationen vermindern.

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 und 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.

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 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.

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, sein 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 ein 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.

**Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion**

Vorsicht wird bei der Verabreichung von Mercaptopurin-Monohydrat bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion empfohlen. Es sollte eine Verringerung der Dosierung bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden, und das hämatologische Ansprechen sollte sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Besondere Patientengruppen).

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**

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.

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

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

Bei Patienten, die eine Therapie mit Immunsuppressiva erhalten, einschließlich Mercaptopurin-Monohydrat, besteht ein höheres Risiko für das Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen und anderer maligner Erkrankungen, insbesondere Hautkrebskrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere) sowie In-situ-Karzinome der Cervix uteri. Das erhöhte Risiko scheint mit dem Grad und der Dauer der Immunsuppression zusammenzuhängen. Es wurde berichtet, dass ein Absetzen der Immunsuppression unter Umständen zu einer teilweisen Regression der lymphoproliferativen Erkrankung führt.

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

#### **Makrophagenaktivierungssyndrom**

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine bekannte, lebensbedrohliche Erkrankung, die bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen auftreten kann, insbesondere bei jenen mit entzündlicher Darmerkrankung (nicht zugelassene Indikation). Möglicherweise besteht bei der Anwendung von Mercaptopurin-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 für Infektionen mit Pathogenen wie EBV und Zytomegalievirus (CMV) achten, da diese bekannte Auslöser eines MAS sind.

#### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Die Gabe der Purin-Analoga Azathioprin und Mercaptopurin-Monohydrat kann den Niacin-Signalweg stören, und möglicherweise zu Nikotinsäuremangel (Pellagra) führen. Fälle wurden bei der Anwendung von Azathioprin und Mercaptopurin-Monohydrat 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.

#### **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.

#### **Infektionen**

Patienten, die mit Mercaptopurin-Monohydrat allein 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, und ggf. Richtlinien zur prophylaktischen Therapie, sollten berücksichtigt werden. 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.

#### **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 dessen 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.

#### **Xanthinoxidase-Hemmer**

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).

#### **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 gleichzeitige Anwendung von Gelbfieberimpfstoff ist aufgrund des Risikos tödlich verlaufender Erkrankungen bei immunge-

schwächten Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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.

#### **Auswirkung von Begleitmedikationen auf Mercaptopurin-Monohydrat**

##### **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 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).

##### **Antiepiletika**

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

##### **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).

##### **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. Die Serumkonzentration von Mercaptopurin-Monohydrat bzw. Azathioprin kann toxische Werte erreichen und zu einer lebensbedrohlichen Panzytopenie und Myelosuppression führen, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig

mit Allopurinol angewendet werden. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol und Mercaptopurin-Monohydrat oder Azathioprin zu vermeiden.

Falls eine Komedikation mit Allopurinol/Oxipurinol/Thiopurinol aus klinischer Sicht notwendig ist, muss die Mercaptopurin-Monohydrat- bzw. Azathioprin-Dosis auf ein Viertel (25%) der üblichen Dosis gesenkt werden und eine häufige hämatologische Überwachung sichergestellt sein (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung; Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, und Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten angewiesen werden, alle Anzeichen oder Symptome von Knochenmarksuppression (unerklärliche Blutergüsse oder Blutungen, Halsschmerzen, Fieber) zu melden.

Andere Xanthinoxidase-Inhibitoren wie Febuxostat können den Metabolismus von Mercaptopurin-Monohydrat vermindern. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen, da die Daten nicht ausreichen, um eine angemessene Dosisreduzierung zu bestimmen.

#### **Aminosalicylate**

Es gibt Hinweise *in-vitro* und *in vivo*, dass Aminosalicylsäurederivate, wie z. B. Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin die Thiopurinmethyltransferase (TPMT) hemmen. Daher müssen möglicherweise niedrigere Dosen von 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**

Methotrexat (20 mg/m<sup>2</sup> oral) erhöhte die Mercaptopurin-Monohydrat-Exposition (Fläche unter der Kurve, AUC) um ca. 31% und Methotrexat (2 oder 5 g/m<sup>2</sup> intravenös) erhöhte die Mercaptopurin-Monohydrat-AUC um 69% bzw. 93%. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit hochdosiertem Methotrexat muss die Mercaptopurin-Monohydratdosis möglicherweise angepasst werden.

#### **Infliximab**

Es wurden Wechselwirkungen zwischen Azathioprin, einem 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.

#### **Wirkung von Mercaptopurin-Monohydrat auf andere Arzneimittel**

##### **Antikoagulanzen**

Eine Hemmung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin und Acenocoumarol wurde berichtet, wenn sie mit Mercaptopurin-Monohydrat gemeinsam verabreicht wurden; daher können höhere Dosen des Antikoagulans erforderlich sein. Es wird empfohlen, Gerinnungstests engmaschig zu überwachen, wenn Antikoagulanzen gleichzeitig mit

Mercaptopurin-Monohydrat verabreicht werden.

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

##### **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.

##### **Schwangerschaft**

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

Die Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat 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. In Verbindung mit einer Azathioprin (einem Prodrug von Mercaptopurin-Monohydrat) -Therapie wurde gelegentlich über eine Schwangerschaftscholestase berichtet. Wenn eine Schwangerschaftscholestase bestätigt wird, sollte eine sorgfältige Bewertung des Nutzens für die Mutter und der Auswirkungen auf den Fötus durchgeführt werden.

##### **Empfängnisverhütung für Frauen und Männer**

Es besteht kein eindeutiger Nachweis für eine Teratogenität in Verbindung mit Mercaptopurin-Monohydrat beim Menschen. Sowohl Frauen als auch Männer sollten während der Behandlung und sechs Monate danach ein wirksames Mittel zur Empfängnisverhütung anwenden und sich nicht fortpflanzen. Bei Kinderwunsch nach der Zytostatikatherapie wird eine genetische Beratung empfohlen. Tierexperimentelle Studien zeigen eine embryotoxische und embryoletale Wirkung (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Tierexperimentelle Studien zu Mercaptopurin-Monohydrat haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist größtenteils unbekannt.

##### **Maternale Exposition:**

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

Eine neuere epidemiologische Untersuchung deutet darauf hin, dass bei Frauen, die während der Schwangerschaft Mercaptopurin-Monohydrat ausgesetzt sind, kein erhöhtes Risiko von Frühgeburten, niedrigem Geburts-

gewicht 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.

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.

##### **Paternale Exposition:**

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

##### **Stillzeit**

Mercaptopurin-Monohydrat wurde in der Muttermilch von nierentransplantierten Patientinnen nachgewiesen, die zur Immunsuppression Azathioprin, ein Prodrug des Mercaptopurin-Monohydrats, erhalten hatten. Deshalb darf während der Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat nicht gestillt werden.

#### **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**

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.

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

##### **Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

Die nachfolgend genannte Konvention wurde für die Häufigkeitsbeschreibungen der Nebenwirkungen verwendet:

- Sehr häufig  $\geq 1/10$
- Häufig  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$
- Gelegentlich  $\geq 1/1\ 000$  bis  $< 1/100$
- Selten  $\geq 1/10\ 000$  bis  $< 1/1\ 000$
- Sehr selten  $< 1/10\ 000$
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 5

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)
	Selten	Neoplasien, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome und andere) und In-situ-Karzinom der Cervix uteri (siehe Abschnitt 4.4).
	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	Knochenmarksuppression; Leukopenie und Thrombozytopenie.
	Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Manifestationen wurden berichtet: Arthralgie, Hautausschlag, Arzneimittelfieber
	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Manifestationen wurden berichtet: Gesichtsoedem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen (eine nicht zugelassene Indikation), Stomatitis
	Selten	Orale Ulzerationen; Pankreatitis (in den zugelassenen Indikationen)
	Sehr selten	Darmgeschwürbildung
	Nicht bekannt	Cheilitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Leberstauung, Lebertoxizität
	Gelegentlich	Hepatische Nekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Alopezie
	Nicht bekannt	Lichtempfindlichkeit, Erythema nodosum, Lichenoide Arzneimittelreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie
	Nicht bekannt	Hypoglykämie* Pellagra (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Transitorische Oligospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Schleimhautentzündung
Untersuchungen	Nicht bekannt	Erniedrigung der Gerinnungsfaktoren

\* Bei Kindern und Jugendlichen

**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/m<sup>2</sup> 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 unten stehende Adresse anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
53175 Bonn

[www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/form/functions/formpv-node.html](http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/form/functions/formpv-node.html)

**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 Giftinformationszentrums erfolgen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

**Wirkmechanismus**

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

Mercaptopurin-Monohydrat 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.

**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. Nach der Gabe einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche bei sieben Kindern und Jugendlichen betrug die durchschnittliche Bioverfügbarkeit 16% mit einer Schwankungsbreite von 5 bis 37%. Diese schwankende Bioverfügbarkeit ist wahrscheinlich auf den Metabolismus eines signifikanten Anteils von Mercaptopurin-Monohydrat während des First-Pass-Effekts der Leber zurückzuführen.

Nach oraler Verabreichung von 75 mg/m<sup>2</sup> Mercaptopurin-Monohydrat an 14 Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie betrug die mittlere C<sub>max</sub> 0,89 µM mit einem Bereich von 0,29 bis 1,82 µM und einer T<sub>max</sub> 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 intrathekaler 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 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 betragen die mittlere Mercaptopurin-Monohydrat-Clearance und die Halbwertszeit nach intravenöser Infusion 864 ml/min/m<sup>2</sup> bzw. 0,9 Stunden. Die mittlere renale Clearance, die bei 16 dieser Patienten berichtet wurde, betrug 191 ml/min/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> 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 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 einem 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 Leber-

funktionsstörungen und Leberzirrhose 6-mal höher war (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

• **Karzinogenese, Mutagenese:**

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

Im Hinblick auf die Wirkung auf die zelluläre Desoxyribonukleinsäure (DNS) ist Mercaptopurin-Monohydrat als potenziell kanzerogen einzustufen, und das theoretische Risiko einer Karzinogenese dieser Behandlung sollte berücksichtigt werden.

• **Teratogenität:**

Mercaptopurin-Monohydrat verursacht Embryoletalität und schwere teratogene Wirkungen bei Mäusen, Ratten, Hamstern und Kaninchen bei Dosen, die nicht toxisch für die Muttertiere waren. Bei allen Arten sind der Grad der Embryotoxizität und die Art der Fehlbildung abhängig von der Dosis und dem Stadium der Gestation zum Zeitpunkt der Verabreichung.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

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

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

36 Monate  
Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses:  
6 Monate, nicht über 25°C lagern.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Keine

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Glasflasche mit kindergesichertem Verschluss  
OP mit 100 Tabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

**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.

**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**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

64742.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
19. Mai 2009  
Datum der letzten Verlängerung der Zulas-  
sung: 19. Mai 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2025

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

