



Unternehmen/Frau/Herr
Organisationseinheit
(optional) (z. H.) Vorname Nachname
Straße
PLZ Ort

Datum: 25. Juni 2024
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
E-Mail: pv-implementation@basg.gv.at
Unser Zeichen: PHV-103272449 -A-240625

PHV-issue: Mercaptopurin

Sehr geehrte Damen und Herren,

gemäß Durchführungsbeschluss der Kommission C(2024) 4396 vom 20. Juni 2024 betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Mercaptopurin“ hat die Europäische Kommission gemäß Artikel 107e der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates entschieden, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die Produktinformation aller Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Mercaptopurin“ aufzunehmen.

Bei der Umsetzung in die Produktinformation der betroffenen Arzneispezialitäten beachten Sie auch die vollständige Kommissionsentscheidung (Link unter: www.basg.gv.at/fuer-unternehmen/pharmakovigilanz/mustertexte).

Die Zulassungsinhaber werden aufgefordert, bis spätestens 20. Juli 2024 eine Variation gemäß „Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted

•pursuant to those procedures.“ beim Institut LCM einzureichen.

Betroffene Arzneispezialitäten:

-

Bei Unklarheiten bezüglich der Implementierung oder wenn die Änderungen bereits aufgenommen worden sind, kontaktieren Sie uns bitte per E-Mail (pv-implementation@basg.gv.at).

Beachten Sie die aktuellen sicherheitsrelevanten Änderungen der Produktinformation unter: www.basg.gv.at/fuer-unternehmen/pharmakovigilanz/mustertexte



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

In der Begründung ist „**PHV-Issue: „Mercaptopurin“– Durchführungsbeschluss der Kommission**“ sowie die **Geschäftszahl (PHV-103272449 -A-240625)** anzugeben.

Mit freundlichen Grüßen
Für das Bundesamt

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittels

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (neuer Text **ist unterstrichen und fett**, gelöschter Text ~~ist durchgestrichen~~)

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Purinanaloga (Azathioprin und Mercaptopurin) können mit dem Niacinstoffwechsel interferieren, was potenziell zu Nikotinsäuremangel (Pellagra) führen kann. Fälle von Pellagra wurden unter der Anwendung von Purinanaloga gemeldet, insbesondere bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die Diagnose von Pellagra sollte bei Patienten mit lokalem pigmentiertem Ausschlag (Dermatitis), Gastroenteritis oder neurologischen Defiziten, einschließlich kognitiver Verschlechterung, erwogen werden. Es muss eine adäquate Behandlung mit Niacin/Nicotinamidpräparaten eingeleitet werden.

- Abschnitt 4.5

Folgende Wechselwirkungen sollten hinzugefügt werden:

Infliximab

Es wurden Wechselwirkungen zwischen Azathioprin, einem Prodrug von 6-Mercaptopurin, und Infliximab beobachtet. Bei Patienten, die Azathioprin erhielten, kam es in den ersten Wochen nach der Infliximab-Infusion zu einer vorübergehenden Erhöhung des 6-TGN-Spiegels (6-Thioguanin-Nukleotid, ein aktiver Metabolit von Azathioprin) und einer Abnahme der mittleren Leukozytenzahl; nach 3 Monaten kehrten die Werte wieder auf das vorherige Niveau zurück.

Methotrexat

Methotrexat (20 mg/m² oral) erhöhte die Mercaptopurin-Exposition (Fläche unter der Kurve, AUC) um ca. 31 % und Methotrexat (2 oder 5 g/m² intravenös) erhöhte die Mercaptopurin-AUC um 69 % bzw. 93 %. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit hochdosiertem Methotrexat muss die Mercaptopurindosis möglicherweise angepasst werden.

- Abschnitt 4.6

Die Empfehlungen zur Anwendung während der Schwangerschaft sollten wie folgt ergänzt werden:

Folgende neue Informationen im Hinblick auf die Risiken des Produkts bei der Anwendung während der Schwangerschaft sollten hinzugefügt werden:

In Verbindung mit einer Azathioprin (einem Prodrug von 6-Mercaptopurin)-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.

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sollten unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Stomatitis

Cheilitis

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollte(n) unter der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Schleimhautentzündung

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollte(n) unter der Systemorganklasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Pellagra (siehe Abschnitt 4.4)

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Untersuchungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Erniedrigung der Gerinnungsfaktoren

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen (neuer Text **ist unterstrichen und fett**, gelöschter Text ~~ist durchgestrichen~~)

Abschnitt 2:

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Vitamin-B3-Mangel (Pellagra)

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie Durchfall, einen lokalisierten pigmentierten Ausschlag (Dermatitis) oder eine Verschlechterung Ihres Gedächtnisses, Ihres Denkvermögens oder Ihrer Denkfähigkeit (Demenz) haben, da diese Symptome auf einen Vitamin-B3-Mangel hinweisen können. Ihr Arzt wird Ihnen Vitaminpräparate (Niacin/Nicotinamid) verschreiben, um Ihren Zustand zu verbessern.

Einnahme von <Produktname> zusammen mit anderen Arzneimitteln

- **Methotrexat (zur Behandlung von Krebs, rheumatoider Arthritis oder Hautkrankheiten (schwere Psoriasis))**
- **Infliximab (zur Behandlung gewisser Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa), rheumatoider Arthritis, Spondylitis ankylosans oder Hautkrankheiten (schwere Psoriasis))**

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Einnahme von <Produktname> während der Schwangerschaft kann zu starkem, übermäßigem Juckreiz ohne Hautausschlag führen. Möglicherweise treten gleichzeitig Übelkeit und Appetitlosigkeit auf, was auf eine sogenannte Schwangerschaftscholestase (eine Lebererkrankung während der Schwangerschaft) hindeuten kann. Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, da diese Erkrankung Ihr ungeborenes Kind schädigen kann.

Abschnitt 3: (nur für 6-MP Nova anwendbar)

....

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Die übliche Anfangsdosis für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ist 25-75 mg/m² Körperoberfläche jeden Tag. Ihr Arzt verordnet Ihnen die für Sie richtige Dosis. **Überprüfen Sie sorgfältig die Dosis und Stärke der Suspension zum Einnehmen, um sicherzustellen, dass Sie die richtige Dosierung entsprechend der nachstehenden Tabellen einnehmen.**

....

Es ist wichtig, dass Sie die richtige Dosierspritze für die Einnahme verwenden. Ihr Arzt oder Apotheker erklärt Ihnen, welche Spritze Sie für die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, verwenden sollten.

Die **kleinere** 1-ml-Spritze mit Markierungen von 0,1 ml bis 1 ml ist zur Abmessung von Dosen bis 1 ml bestimmt. Verwenden Sie diese Spritze, wenn die Gesamtmenge, die Sie einnehmen müssen, höchstens 1 ml beträgt (jeder Teilstrich von 0,1 ml entspricht 2 mg Mercaptopurin). **Die nachstehende Tabelle zeigt die Umrechnung zwischen Dosis (mg) und Volumen (ml) für die 1-ml-Spritze.** (neue Tabelle hinzugefügt)

Dosis (mg)	Volumen (ml)
6	0,3
8	0,4
10	0,5
12	0,6
14	0,7
16	0,8
18	0,9
20	1,0

Die **größere** 5-ml-Spritze mit Markierungen von 1 ml bis 5 ml ist zur Abmessung von Dosen über 1 ml bestimmt. Verwenden Sie diese Spritze, wenn die Gesamtmenge, die Sie einnehmen müssen, mehr als 1 ml beträgt (jeder Teilstrich von 0,2 ml entspricht 4 mg Mercaptopurin). **Die nachstehende Tabelle zeigt die Umrechnung zwischen Dosis (mg) und Volumen (ml) für die 5-ml-Spritze.** (neue Tabelle hinzugefügt)

Dosis (mg)	Volumen (ml)
24	1,2
28	1,4
32	1,6
36	1,8
40	2,0
44	2,2
48	2,4
52	2,6
56	2,8
60	3,0
64	3,2
68	3,4
72	3,6
76	3,8

Dosis (mg)	Volumen (ml)
80	4,0
84	4,2
88	4,4
92	4,6
96	4,8
100	5,0
104	5,2
108	5,4
112	5,6
116	5,8
120	6,0
124	6,2
128	6,4

Abschnitt 4:

Nicht bekannt: Die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- **Brennen oder Kribbeln im Mund oder an den Lippen (Schleimhautentzündung, Stomatitis)**
- **Rissige oder geschwollene Lippen (Cheilitis)**
- **Vitamin-B3-Mangel (Pellagra) in Verbindung mit einem lokalisierten, pigmentierten Hautausschlag, Durchfall oder einer Verschlechterung des Gedächtnisses, des Denkvermögens oder anderer Denkfähigkeiten.**
- **Erniedrigung der Gerinnungsfaktoren**

Rehberger Ulrike
am 25.6.2024