

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xaluprine 20 mg/ml перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от суспензията съдържа 20 mg меркаптопурин (mercaptopurine) монохидрат.

Помощни вещества с известно действие:

Един ml суспензия съдържа 3 mg аспартам, 1 mg метил парахидроксibenзоат (под формата на натриева сол), 0,5 mg етил парахидроксibenзоат (под формата на натриева сол) и захароза (следи).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия

Суспензията е розова до кафява на цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Xaluprine е показан за лечение на остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) при възрастни, юноши и деца.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Xaluprine трябва да се наблюдава от лекар или други медицински специалисти с опит в лечението на пациенти с остра лимфобластна левкемия.

Дозировка

Дозата се определя чрез внимателно проследяване на хематотоксичността и трябва да се коригира внимателно, за да обезпечи нуждите на отделния пациент, в съответствие с използвания протокол за лечение. В зависимост от фазата на лечение, началната или целевата доза обикновено варира между 25-75 mg/m² телесна повърхност (BSA) дневно, като трябва да бъде по-ниска при пациенти с намалена или липсваща активност на ензима тиопурин метилтрансфераза (TPMT) или нудикс хидролаза 15 (nudix hydrolase 15, NUDT15) (вж. точка 4.4).

25 mg/m ²			50 mg/m ²			75 mg/m ²		
BSA (m ²)	Доза (mg)	Обем (ml)	BSA (m ²)	Доза (mg)	Обем (ml)	BSA (m ²)	Доза (mg)	Обем (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

Специални популации

Старческа възраст

Не са провеждани специфични проучвания при пациентите в старческа възраст. Затова, при тези пациенти се препоръчва проследяване на бъбречната и чернодробната функция и ако се установи някакво нарушение, следва да се обмисли намаляване на дозата на Xaluprine.

Бъбречно увреждане

Тъй като фармакокинетиката на меркаптопурин не е официално проучвана при бъбречно увреждане, не могат да бъдат дадени специфични препоръки за дозиране. Тъй като нарушената бъбречна функция може да доведе до по-бавно елиминиране на меркаптопурин и неговите метаболити и следователно до по-голям кумулативен ефект, при пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да се обмисли намаляване на началните дози. Пациентите трябва да бъдат проследени внимателно, за свързани с дозата нежелани реакции.

Чернодробно увреждане

Тъй като фармакокинетиката на меркаптопурин не е официално проучвана при чернодробно увреждане, не могат да бъдат дадени специфични препоръки за дозиране. Тъй като е налице потенциал за понижено елиминиране на меркаптопурин, необходимо е да се обмисли намаляване на началните дози при пациенти с увредена чернодробна функция. Пациентите трябва да бъдат проследени внимателно, за свързани с дозата нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Преминаване от таблетки към перорална суспензия и обратно

Налична е също и таблетна форма на меркаптопурин. Пероралната суспензия и таблетната форма на меркаптопурин не са биоеквивалентни по отношение на пиковата плазмена концентрация и затова се препоръчва засилено хематологично проследяване на пациента при смяна на лекарствените форми (вж. точка 5.2).

Комбинация с инхибитори на ксантин оксидазата

Алопуринол и други инхибитори на ксантин оксидазата понижават скоростта на разграждане на меркаптопурин. От съществено значение е, при едновременно приложение на алопуринол и меркаптопурин, да се предпише само 1/4 от обичайната доза на меркаптопурин. Други инхибитори на ксантин оксидазата трябва да се избягват (вж. точка 4.5).

Пациенти с вариант на TPMT

Меркаптопурин се метаболизира от полиморфния TPMT ензим. Пациенти със слаба или вродена липса на TPMT активност са с повишен риск от тежка токсичност при конвенционални дози на меркаптопурин и в повечето случаи се нуждаят от значително намаляване на дозата. Гено- или фенотипизиране на TPMT може да се използва за идентифициране на пациенти с липсваща или с намалена TPMT активност. Изследването за TPMT не може да замени хематологичното проследяване при пациенти, приемащи Haluprine. Оптималната начална доза за пациенти с хомозиготен дефицит не е установена (вж. точка 4.4).

Пациенти с вариант на NUDT15

При пациенти с вроден вариант на гена NUDT15 има повишен риск от тежка токсичност от меркаптопурин (вж. точка 4.4). При тези пациенти обикновено е необходимо намаляване на дозата, особено ако са с хомозиготен вариант на NUDT15 (вж. точка 4.4). Преди започване на терапия с меркаптопурин може да се обмисли изследване на генотипа за варианти на NUDT15. При всички случаи е необходимо внимателно проследяване на броя кръвни клетки.

Начин на приложение

Haluprine е за перорална употреба и изисква повторно диспергиране (чрез енергично разклащане най-малко за 30 секунди) преди дозиране.

За точното измерване на предписаната доза на пероралната суспензия, в опаковката са предоставени две дозиращи спринцовки (1 ml и 5 ml). Препоръчително е медицинските специалисти да информират пациента или болногледача коя спринцовка да използват, за да се обезпечи прилагането на правилния обем.

Haluprine може да се приема с храна или на гладно, но пациентите трябва да уеднаквят начина на приложение. Дозата не трябва да се приема с мляко или млечни продукти (вж. точка 4.5). Haluprine трябва да се взима най-малко 1 час преди или 2 часа след консумиране на мляко или млечни продукти.

Меркаптопурин демонстрира дневна вариация във фармакокинетиката и ефикасността. Прилагането вечер, в сравнение със сутрешното приложение, може да намали риска от рецидив. Затова, дневната доза на Xaluprine трябва да се приема вечер.

За да се улесни точното и последователно доставяне на дозата до стомаха, трябва да се пие вода след всяка доза Xaluprine.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременна употреба с ваксина срещу жълта треска (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Цитотоксичност и хематологичен мониторинг

Лечението с меркаптопурин причинява костномозъчна супресия, която води до левкопения, тромбоцитопения и по-рядко, до анемия. По време на терапията трябва да се провежда внимателно проследяване на хематологичните параметри. Броят на левкоцитите и тромбоцитите продължава да намалява след спиране на лечението, затова при първите признаци на значителен спад в броя на тези клетки, лечението трябва да се прекрати незабавно. Костномозъчната супресия е обратима, ако приложението на меркаптопурин се прекрати навреме.

Пациенти с вариант на TPMT

Пациентите с вроден вариант на гена TPMT, водещ до дефицит или липса на ензима TPMT, са много чувствителни към миелосупресивния ефект на меркаптопурин и са предразположени към бързо развиваща се костномозъчна супресия след започване на лечение с меркаптопурин. Това състояние може да се влоши при едновременно приложение с активни вещества, които инхибират TPMT, като олсалазин, месалазин или сулфасалазин. Някои лаборатории предлагат изследване за TPMT дефицит, въпреки че тези тестове не са предназначени за идентифициране на всички пациенти, с риск за развитие на тежка токсичност. Затова е необходимо внимателно проследяване броя на кръвните клетки. Значително намаляване на дозата обикновено се изисква при пациенти с хомозиготен-TPMT дефицит, за да се избегне развитието на животозастрашаваща костномозъчна супресия.

Съобщено е за възможна връзка между намалената TPMT активност и вторичните левкемии и миелодисплазията при лица, които приемат меркаптопурин в комбинация с други цитотоксични лекарства (вж. точка 4.8).

Пациенти с вариант на NUDT15

При пациенти с вроден вариант на гена NUDT15 има повишен риск за развитие на тежка токсичност от меркаптопурин, като ранна левкопения и алоpecia, при лечение с конвенционални дози тиопурин. При тях обикновено е необходимо намаляване на дозата, особено ако са с хомозиготен вариант на NUDT15 (вж. точка 4.2). По отношение на честотата на NUDT15 c.415C>T има етническа вариабилност приблизително 10 % при лица от източно азиатски произход, 4 % при лица от латиноамерикански произход, 0,2 % при европейци и 0 % при африканци. При всички случаи е необходимо внимателно проследяване на броя кръвни клетки.

Имуносупресия

Възможно е имунизация с жива ваксина да причини инфекция при имунокомпрометирани пациенти. Затова, имунизации с живи ваксини не се препоръчват.

Във всички случаи на пациентите в ремисия не трябва да се поставят ваксини с живи организми, докато не се прецени, че пациентът е в състояние да реагира на ваксината.

Интервалът между прекратяването на химиотерапията и възстановяването на способността на пациента да реагира на ваксината зависят от интензивността и вида на използваните лекарства, причиняващи имunosупресия, от основното заболяване и от други фактори.

Може да се наложи намаляване на дозата на меркаптопурин, когато това средство се комбинира с други лекарствени продукти, чиято основна или вторична токсичност е миелосупресия (вж. точка 4.5).

Хепатотоксичност

Xaluprine е хепатотоксичен и по време на лечението веднъж седмично трябва да се извършват изследвания за проследяване на чернодробната функция. При пациенти с предшестващо чернодробно заболяване или провеждащи друга потенциално хепатотоксична терапия може да е целесъобразно по-често проследяване. Пациентът трябва да бъде инструктиран незабавно да прекрати приема на Xaluprine, при поява на жълтеница (вж. точка 4.8).

Бъбречна токсичност

При настъпване на ремисия, когато се наблюдава бързо клетъчно лизиране, нивата на пикочната киселина в кръвта и урината трябва да се проследяват, тъй като може да се развие хиперурикемия и/или хиперурикозурия, с риск от уратна нефропатия. Хидратация и алкализирание на урината може да намали потенциалните бъбречни усложнения.

Панкреатит при лечение извън разрешените показания на пациенти с възпалителни заболявания на червата.

При пациенти, лекувани за неразрешеното показание възпалително заболяване на червата, се съобщава за поява на панкреатит с честота $\geq 1/100$ до $< 1/10$ („чести“).

Мутагенност и канцерогенност

Пациентите, които получават имunosупресивна терапия, включваща меркаптопурин, са изложени на повишен риск от развитие на лимфопролиферативни заболявания и други злокачествени заболявания, особено кожни карциноми (меланомни и немеланомни), саркоми (сарком на Кароси и други) и *in situ* карцином на шийката на матката. Повишеният риск изглежда е свързан със степента и продължителността на имunosупресия. Съобщава се, че преустановяването на имunosупресивната терапия може да доведе до частично обратно развитие на лимфопролиферативното заболяване.

Следователно терапевтична схема, която включва много имunosупресори (включително тиопурины), трябва да се прилага внимателно, тъй като това би могло да доведе до лимфопролиферативни заболявания, за някои от които се съобщава фатален изход. Комбинацията от няколко имunosупресора, прилагани едновременно, повишава риска от лимфопролиферативни заболявания, свързани с Epstein-Barr вируса (EBV).

Наблюдавано е повишаване на честотата на хромозомните аберации в периферните лимфоцити на пациенти с левкемия, при един пациент с бъбречноклетъчен карцином, приел неизвестно количество меркаптопурин и при пациенти с хронично бъбречно заболяване, лекувани с дози от 0,4 - 1,0 mg/kg/ден.

С оглед на действието му върху клетъчната дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК), меркаптопурин е потенциално канцерогенен и трябва да се обсъди теоретичният риск от канцерогенеза с това лечение.

За хепатолиенален Т-клетъчен лимфом се съобщава при пациенти с възпалително заболяване на червата*, лекувани с азатиоприн (прекурсор на меркаптопурина) или с меркаптопурин със или без съпътстващо лечение с анти-TNF алфа анти тяло. Този рядък вид Т-лимфом има агресивен ход на заболяването и обикновено е фатален (вж. също и точка 4.8).

*възпалително заболяване на червата (ВБЧ) е неразрешено показание.

Синдром на активиране на макрофагите

Синдромът на активиране на макрофагите (MAS) е известно животозастрашаващо усложнение, което може да се развие при пациенти с автоимунни заболявания, по-специално при възпалително заболяване на червата (ВЗЧ) (неразрешено показание), и е възможно да има повишена предразположеност към развитието му при употребата на меркаптопурин. Ако се развие MAS или ако се подозира, трябва да се направи оценка и да се започне лечение колкото е възможно по-рано, като лечението с меркаптопурин трябва да бъде спряно. Лекарите трябва да внимават за поява на симптоми на инфекция с EBV и цитомегаловирус (CMV), тъй като е известно, че те отключват MAS.

Инфекции

Пациентите, лекувани с меркаптопурин като монотерапия или в комбинация с други имunosупресивни средства, включително кортикостероиди, демонстрират повишена податливост към вирусни, гъбични и бактериални инфекции, включително тежки или атипични инфекции, и реактивиране на вируса. При тези пациенти инфекциозното заболяване и усложненията може да са по-тежки, отколкото при нелекувани пациенти.

Преди започване на лечението трябва да се има предвид предишна експозиция на или инфекция с вирус на варицела зостер. При необходимост да се имат предвид местните насоки, включително профилактична терапия. Трябва да се обмисли серологично изследване за хепатит В преди началото на лечението. За потвърдените от серологичното изследване положителни случаи да се имат предвид местните насоки, включително профилактична терапия. Съобщават се случаи на неутропеничен сепсис при пациенти, приемащи меркаптопурин за ОЛЛ.

Излагане на ултравиолетови лъчи

Пациентите, лекувани с меркаптопурин, са по-чувствителни към слънцето. Излагането на слънчева светлина и на ултравиолетови лъчи трябва да бъде ограничено, а на пациентите трябва да се препоръча да носят защитно облекло и да използват слънцезащитен крем с висок защитен фактор.

Нарушения на метаболизма и храненето

Пуриновите аналози (азатиоприн и меркаптопурин) могат да попречат на пътя на ниацин, което потенциално води до дефицит на никотинова киселина (пелагра). Съобщени са случаи на пелагра при употребата на пуринови аналози, особено при пациенти с хронично възпалително заболяване на червата. Диагнозата пелагра трябва да се има предвид при пациенти с локализиран пигментиран обрив (дерматит), гастроентерит или неврологични дефицити, включително влошаване на когнитивните способности. Трябва да се започнат подходящи медицински грижи с добавяне на ниацин/никотинамид.

Педиатрична популация

Съобщени са случаи на симптоматична хипогликемия при деца с остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ), които са приемали меркаптопурин (вж точка 4.8). По-голямата част от съобщените случаи са при деца на възраст под шест години или с нисък индекс на телесната маса.

Взаимодействия

При едновременно приложение на перорални антикоагуланти с меркаптопурин се препоръчва засилено проследяване на INR (международно нормализирано съотношение) (вж. Точка 4.5).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа аспартам (E951), който е източник на фенилаланин. Може да е вреден за хора с фенилкетонурия. Липсват както клинични така и неклинични данни за употребата на аспартам при кърмачета под 12-седмична възраст.

Продуктът съдържа също и натриев метил парахидроксибензоат и натриев етил парахидроксибензоат, които могат да предизвикат алергична реакция (вероятно от забавен тип).

Това лекарство съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна дефицит не трябва да приемат това лекарство. Продължителната употреба увеличава риска от зъбен кариес и поддържането на адекватна орална хигиена е от съществено значение.

Безопасна работа със суспензията

Родителите и болногледачите трябва да избягват контакта на Haluprine с кожата или лигавиците. При контакт на суспензията с кожата или лигавиците, те трябва да се измият незабавно и обилно със сапун и вода (вж. точка 6.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на храната върху меркаптопурин

Приемането на меркаптопурин с храна може леко да намали системната експозиция, като е малко вероятно това да има клинично значение. Следователно, Haluprine може да се приема с храна или на гладно, но пациентите трябва да уеднаквят начина на приложение. Дозата не трябва да се приема с мляко или млечни продукти, тъй като те съдържат ксантин оксидаза, ензим, който метаболизира меркаптопурин и следователно може да доведе до намаление на плазмените концентрации на меркаптопурин.

Влияние на меркаптопурин върху други лекарствени продукти

Ваксини

Едновременно приложение на ваксина срещу жълта треска е противопоказано при имунокомпрометирани пациенти, поради риск от фатално заболяване (вж. точка 4.3).

Имунизации с други живи ваксини при имунокомпрометирани лица не се препоръчват (вж. точка 4.4).

Антикоагуланти

Съобщено е за инхибиране на антикоагулантния ефект на варфарин при едновременно приложение с меркаптопурин. Препоръчва се проследяване на стойността на INR (международно нормализирано съотношение) при едновременно приложение с орални антикоагуланти.

Противоепилептични средства

Цитотоксичните агенти могат да намалят чревната абсорбция на фенитоин. Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на фенитоин в серума. Възможно е нивата на други антиепилептични лекарствени продукти също да се променят. Серумните нива на антиепилептичните средства трябва да се проследяват внимателно по време на лечение с Haluprine и при необходимост, да се направят корекции на дозата.

Влияние на други лекарствени продукти върху меркаптопурин

Алопуринол/оксипуринол/тиопуринол и други инхибитори на ксантиноксидазата

Активността на ксантиноксидазата се инхибира от алопуринол, оксипуринол и тиопуринол, което води до намаляване на конверсията на биологично активната 6-тиоинозинова киселина в неактивна 6-тиопикочна киселина. При едновременно приложение на алопуринол и Haluprine е от съществено значение, да се предпише само 1/4 от обичайната доза на Haluprine, тъй като алопуринол намалява скоростта на метаболизъм на меркаптопурин чрез ксантин оксидазата. Също така, други инхибитори на ксантин оксидазата, като фебуксостат, могат да намалят метаболизма на меркаптопурин и едновременно приложение не се препоръчва, тъй като данните са недостатъчни, за да се определи адекватното намаляване на дозата.

Аминосалицилати

Тъй като има *in vitro* доказателства, че аминосалициловите производни (напр. олсалазин, месалазин или сулфазалазин) инхибират ензима TPMT, който метаболизира меркаптопурин, те трябва да се прилагат внимателно при пациенти получаващи едновременно лечение с Haluprine (вж. точка 4.4).

Инфликсимаб

Наблюдавани са взаимодействия между азатиоприн, предлекарство на меркаптопурин, и инфликсимаб. При пациентите, приемащи азатиоприн, се наблюдава преходно повишаване на нивата на 6-TGN (6 тиогуанинов нуклеотид, активен метаболит на азатиоприн) и понижаване на средния брой левкоцити в първите седмици след инфузия на инфликсимаб, които се връщат до предишните нива след 3 месеца.

Метотрексат

Метотрексат (20 mg/m^2 перорално) повишава експозицията на меркаптопурин (площ под кривата, AUC) с приблизително 31%, а метотрексат (2 или 5 g/m^2 интравенозно) повишава AUC на меркаптопурин съответно с 69% и 93%. При съпътстващо приложение с висока доза метотрексат, дозата на меркаптопурин може да се нуждае от корекция.

Рибавирин

Рибавиринът инхибира ензима инозин монофосфат дехидрогеназа (IMPDH), което води до по-малко производство на активните тиогуанинови нуклеотиди (TGN). Съобщава се за тежка миелосупресия след съпътстващо приложение на предлекарството на меркаптопурин и рибавирин. Поради това не се препоръчва съпътстващото приложение на рибавирин и меркаптопурин (вж. точка 5.2).

Миелосупресивни средства

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато меркаптопурин се комбинира с други миелосупресивни средства. Може да се наложи намаляване на дозата в зависимост от резултатите от проследяването на хематологичните показатели (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Доказателствата за тератогенността на меркаптопурин при хора са несигурни. Сексуално активните мъже и жени трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и най-малко съответно три или шест месеца след получаване на последната доза. Проучванията при животни показват ембриотоксични и ембриолетални ефекти (вж. точка 5.3).

Бременност

Haluprine не трябва да се прилага при пациентки, които са бременни или има вероятност да забременеят, без внимателна преценка на риска спрямо ползата.

Има съобщения за преждевременно раждане и ниско тегло при раждане, след експозиция на майката на меркаптопурин. Има също и съобщения за вродени аномалии и спонтанни аборти след експозиция на майката или бащата. Съобщени са случаи на множествени вродени аномалии след лечение на майката с меркаптопурин в комбинация с други химиотерапевтични средства.

Последният епидемиологичен доклад предполага, че няма повишен риск от преждевременни раждания, ниско тегло на термин или вродени аномалии при жени, лекувани с меркаптопурин по време на бременност.

Препоръчва се новородените на жени, изложени на меркаптопурин по време на бременност, да се проследят за хематологични нарушения и нарушения на имунната система.

Понякога се съобщава за холестаза по време на бременност във връзка с терапия с азатиоприн (предлекарство на меркаптопурин). Трябва да се направи внимателна оценка на ползата за майката и влиянието върху плода, ако се потвърди холестаза на бременността.

Кърмене

При жени, получаващи азатиоприн, в коластрата и кърмата е открит меркаптопурин и затова жените, приемащи Xaluprine, не трябва да кърмят.

Фертилитет

Ефектът от лечението с меркаптопурин върху фертилитета при хора е неизвестен, но има съобщения за случаи на успешно бащинство/майчинство след получаване на лечение по време на детството или юношеството. Съобщена е преходна абсолютна олигоспермия след експозиция на меркаптопурин в комбинация с кортикостероиди.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефекта върху способността за шофиране и работа с машини. Фармакологията на активното вещество не предполага нежелан ефект върху тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Основната нежелана реакция при лечение с меркаптопурин е костномозъчна супресия, която води до левкопения и тромбоцитопения.

Липсва нова клинична документация за меркаптопурин, която може да послужи като помощ за точното определяне на честотата на нежеланите реакции.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните събития са били идентифицирани като нежелани реакции. Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас и честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	Нечести	Бактериални и вирусни инфекции; инфекции, свързани с неутропения
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Редки	Неоплазми, включително лимфопрлиферативни заболявания, карциноми на кожата (меланомни и немеланомни), саркоми (тип Каросi и други) и карцином на шийката на матката <i>in situ</i> (вж. точка 4.4).
	Много редки	Вторична левкемия и миелодисплазия
	С неизвестна честота	Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом* (вж. точка 4.4)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Костномозъчна супресия; левкопения и тромбоцитопения
	Чести	Анемия
Нарушения на имунната система	Нечести	Артралгия, кожен обрив, лекарствена треска
	Редки	Оток на лицето
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия
	С неизвестна честота	Хипогликемия [†] , пелагра (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, повръщане, гадене, панкреатит*
	Нечести	Язви в устната кухина
	Редки	Панкреатит
	Много редки	Язви в червата
	С неизвестна честота	Стоматит, хейлит
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Холестаза, хепатотоксичност
	Нечести	Чернодробна некроза
	С неизвестна честота	Портална хипертония*, възлова регенеративна хиперплазия*, синдром на синусоидална обструкция*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Алоpecia
	С неизвестна честота	Реакция на фоточувствителност, еритема нодозум
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Редки	Преходна олигоспермия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	С неизвестна честота	Възпаление на лигавицата
Изследвания	С неизвестна честота	Коагулационните показатели намаляват

* При пациенти с възпалително заболяване на червата (ВЗЧ), което е неразрешено показание

† В педиатричната популация.

Описание на избрани нежелани реакции

Меркаптопурин е хепатотоксичен за животни и хора. Хистологичните находки при хора показват чернодробна некроза и холестаза.

Честотата на хепатотоксичност варира значително и може да се появи с всяка доза, но по-често при превишаване на препоръчаната доза.

Проследяването на изследванията на чернодробната функция позволява ранно откриване на хепатотоксичност. Това обикновено е обратимо, ако терапията с меркаптопурин е спряна точно навреме, преди да настъпи фатално увреждане на черния дроб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Ефекти от страна на стомашно-чревния тракт, включително гадене, повръщане, диария и анорексия, могат да са ранни симптоми в случай на предозиране. Основният токсичен ефект е върху костния мозък и води до миелосупресия. По-вероятно е хематологичната токсичност да е по-тежка при хронично предозиране, отколкото при еднократен прием на Haluprine. Може да настъпят също чернодробна дисфункция и гастроентерит.

Рискът от предозиране нараства също и при едновременно приложение на инхибитори на ксантин оксидаза с меркаптопурин (вж. точка 4.5).

Лечение

Тъй като няма известен антидот, кръвната картина трябва да се проследява внимателно и ако се налага да се назначат общоукрепващи мерки и съответна хемотрансфузия. Активните мерки (като използване на активен въглен или стомашна промивка) може да не са ефективни в случай на предозиране на меркаптопурин, освен ако процедурата може да се извърши в рамките на 60 минути от поглъщане на лекарството.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, антиметаболити, пуринови аналози, АТС код: L01BB02

Механизъм на действие

Меркаптопурин е неактивно предлекарство, което действа като пуринов антагонист, но трябва да навлезе в клетката и да претърпи вътреклетъчен анаболизъм до тиогуанинови нуклеотиди, за да прояви цитотоксичност. Метаболитите на меркаптопурин инхибират пуриновата синтеза *de novo* и интерконверсиите на пуриновите нуклеотидни. Тиогуаниновите нуклеотиди също са включени в нуклеиновите киселини и това допринася за цитотоксичните ефекти на активното вещество.

Обикновено съществува кръстосана резистентност между меркаптопурин и 6-тиогуанин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличността на пероралния меркаптопурин показва значителна вариабилност при отделни пациенти, което вероятно е резултат от неговия метаболизъм при първо преминаване. При перорално приложение на доза 75 mg/m² при 7 педиатрични пациенти, бионаличността е средно 16% от приложената доза, в граници от 5 до 37%.

В сравнително проучване на бионаличността при здрави възрастни доброволци (n=60) е доказано, че 50 mg Xaluprine перорална суспензия е биоеквивалентна на референтната AUC на 50 mg таблетка, но не на C_{max}. Средната (90% CI) C_{max} за пероралната суспензия е с 39% (22% - 58%) по-висока от тази за таблетката, въпреки по-малката индивидуална вариабилност (% C.V) за пероралната суспензия (46%), отколкото за таблетката (69%).

Биотрансформация

Вътреклетъчният анаболизъм на меркаптопурин се катализира от съответни ензими до окончателно формиране на тиогуанинови нуклеотиди (TGNs), като се образуват различни междинни TGNs, по пътя до TGNs. Първата стъпка се катализира от ензима хипоксантин-гуанин фосфорибозил трансфераза до получаване на тиоинозин монофосфат (TIMP). По-късните стъпки включват ензимите инозин монофосфат дехидрогеназа (IMPDH) и гуанин монофосфат синтетаза. Меркаптопурин е обект на S-метиране от ензима тиопурин S-метилтрансфераза (TPMT), до получаване на метилмеркаптопурин, който е неактивен. Все пак, TPMT също катализира S-метирането на основния нуклеотиден метаболит, TIMP, до получаване на метилтиоинозин монофосфат (mTIMP). TIMP и mTIMP са инхибитори на фосфорибозил пирофосфат амидотрансфераза, ключов ензим в пуриновия синтез *de novo*. Ксантин оксидазата е основният катаболен ензим и превръща меркаптопурин в неактивния метаболит 6-тиопикочна киселина. Той се екскретира с урината. Приблизително 7% от пероралната доза се екскретира като непроменен меркаптопурин до 12 часа след приложение.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на меркаптопурин е 90 ± 30 минути, като активните метаболити имат по-дълъг полуживот (приблизително 5 часа) в сравнение с основното съединение. Привидният телесен клирънс е $4\,832 \pm 2\,562$ ml/min/m². Налице е слабо преминаване на меркаптопурин в цереброспиналната течност.

Основният път на елиминиране на меркаптопурин е чрез метаболизъм.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Генотоксичност

Както останалите антиметаболити, меркаптопурин е мутагенен и причинява хромозомни аберации *in vitro* и *in vivo* при мишки и плъхове.

Канцерогенност

Предвид генотоксичния потенциал, меркаптопурин е потенциално канцерогенен.

Тератогенност

Приложен в дози, които не са токсични за майката, меркаптопурин води до ембриолеталитет и тежки тератогенни ефекти при мишки, плъхове, хамстери и зайци. При всички видове, степента на ембриотоксичност и типа на малформациите зависят от дозата на лекарствения продукт и гестационния период, по време на приложението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ксантанова гума
Аспартам (E951)
Концентриран малинов сок
Захароза
Натриев метил парахидроксибензоат (E219)
Натриев етил парахидроксибензоат (E215)
Калиев сорбат (E202)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца

След първоначално отваряне: 56 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена (вж. точка 6.6).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от тъмно стъкло тип III със защитена от деца капачка (HDPE с полиетиленово покритие), съдържаща 100 ml перорална суспензия.

Всяка опаковка съдържа една бутилка, LDPE адаптор за бутилка и 2 дозиращи спринцовки (спринцовка, градуирана до 1 ml и спринцовка, градуирана до 5 ml).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Безопасна работа

Всеки, който работи с Xaluprine, трябва да измива ръцете си преди и след прилагане на дозата. За да се намали рискът от експозиция, родителите и болногледачите трябва да носят ръкавици за еднократна употреба, когато работят с Xaluprine.

Контактът на Xaluprine с кожата или лигавиците трябва да се избягва. При контакт на Xaluprine с кожата или лигавиците, те трябва да се измият веднага и старателно със сапун и вода. Пръските трябва да се избършат незабавно.

Жените, които са бременни, планират бременност или кърмят, не трябва да боравят с Xaluprine.

Родителите/болногледачите и пациентите трябва да бъдат посъветвани да съхраняват Xaluprine на място далеч от погледа и досега на деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане може да бъде с летален изход за деца.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се защити целостта на продукта и да се сведе до минимум рискът от случайно разливане.

Бутилката трябва да се разклати енергично най-малко 30 секунди, за да се гарантира доброто смесване на пероралната суспензия.

Изхвърляне

Xaluprine е цитотоксичен. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/727/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 март 2012 г.
Дата на последно подновяване: 18 ноември 2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Pronav Clinical Ltd.
Unit 5
Dublin Road Business Park
Carraroe, Sligo
F91 D439
Ирландия

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xaluprine 20 mg/ml перорална суспензия
меркаптопурин монохидрат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml от суспензията съдържа 20 mg меркаптопурин монохидрат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: натриев метил парахидроксибензоат (E219), натриев етил парахидроксибензоат (E215), натриев сорбат (E202), натриев хидроксид, аспартам (E951) и захароза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална суспензия

100 ml стъклена бутилка
Адаптор за бутилка
1 ml и 5 ml дозиращи спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Приемайте в съответствие с указанията на Вашия лекар, като използвате предоставените дозиращи спринцовки.

Разклатете енергично преди употреба най-малко 30 секунди.

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се изхвърли 56 дни след първоначално отваряне.

Дата на откриване

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/727/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Xaluprine 20 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xaluprine 20 mg/ml перорална суспензия
меркаптопурин монохидрат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВА

Един ml от суспензията съдържа 20 mg меркаптопурин монохидрат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: натриев метил парахидроксибензоат (E219), натриев етил парахидроксибензоат (E215), калиев сорбат (E202), натриев хидроксид, аспартам (E951) и захароза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална суспензия

100 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Приемайте в съответствие с указанията на Вашия лекар, като използвате предоставените дозиращи спринцовки.

Разклатете енергично преди употреба най-малко 30 секунди.

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се изхвърли 56 дни след първото отваряне.

Дата на откриване

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/727/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Xaluprine 20 mg/ml перорална суспензия меркаптопурин (mercaptopurine) монохидрат

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Xaluprine и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xaluprine
3. Как да приемате Xaluprine
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xaluprine
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xaluprine и за какво се използва

Xaluprine съдържа меркаптопурин монохидрат. Той спада към група лекарства, наречени цитостатици (наричани също химиотерапия).

Xaluprine се използва за лечение на остра лимфобластна левкемия (наричана също остра лимфоцитна левкемия или ОЛЛ). Това е бързо развиваща се болест, при която нараства броят на нови бели кръвни клетки. Тези нови бели кръвни клетки са незрели (не напълно оформени) и не могат да растат и да функционират правилно. Затова, те не могат да се борят с инфекциите и могат да причинят кръвене.

Консултирайте се с Вашия лекар, ако желаете повече разяснение за това заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xaluprine

- **Не приемайте Xaluprine**, ако сте алергични към меркаптопурин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **Не се имунизирате** срещу жълта треска, докато приемате Xaluprine, защото това може да има фатален изход.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Xaluprine:

- ако наскоро Ви е направена или предстои да Ви бъде направена ваксинация (ваксина);
- ако сте ваксинирани с ваксина против жълта треска;
- ако имате бъбречни или чернодробни проблеми, защото Вашият лекар ще трябва да провери дали тези органи функционират правилно;
- ако имате заболяване, при което тялото Ви произвежда твърде малко количество от ензима, наречен тиопурин метилтрансфераза (TPMT) или NUDT15 (нудикс хидролаза 15), защото може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата;

- ако планирате да имате бебе. Това се отнася както за мъжете, така и за жените. Haluprine може да увреди спермата или яйцеклетките Ви (вижте „Бременност, кърмене и фертилитет“ по-долу).

Ако получавате имunosупресивна терапия, приемането на Haluprine може да Ви изложи на по-голям риск от:

- тумори, включително раково заболяване на кожата. Поради това, когато използвате Haluprine, избягвайте прекомерно излагане на слънчева светлина, носете защитно облекло и използвайте слънцезащитен крем с висок защитен фактор.
- лимфопролиферативни заболявания
 - лечението с Haluprine повишава риска да развиете определен вид рак, наречен лимфопролиферативно заболяване. При терапевтична схема, която съдържа няколко имunosупресора (включително тиопурины), това може да доведе до смърт.
 - Комбинацията от няколко имunosупресора, прилагани едновременно, повишава риска от нарушения на лимфната система поради вирусна инфекция (лимфопролиферативни заболявания, свързани с Epstein-Barr вирус (EBV)).

Приемането на Haluprine може да Ви изложи на по-голям риск от:

- развитие на сериозно усложнение, наречено синдром на активиране на макрофагите (прекомерно активиране на бели кръвни клетки, които са свързани с възпаление), обикновено се наблюдава при хора, които имат определен вид артрит.

Някои пациенти с възпалително заболяване на червата, които са приемали меркаптопурин, са развили рядък и агресивен вид рак, наречен хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (вижте точка 4, Възможни нежелани реакции).

Инфекции

Когато се лекувате с Haluprine, рискът от вирусни, гъбични и бактериални инфекции е повишен и инфекциите могат да бъдат по-сериозни. Вижте също точка 4.

Преди да започнете лечението, кажете на лекаря си дали сте имали варицела, херпес или хепатит В (чернодробно заболяване, причинявано от вирус).

Изследвания на кръвта

Възможно е лечението с меркаптопурин да окаже влияние върху костния Ви мозък. Това означава, че може да имате намален брой бели кръвни клетки, тромбоцити и (по-рядко) червени кръвни клетки в кръвта си. По време на лечението Вашият лекар ще назначава често и редовно изследвания на кръвта. Това се прави, за да се проследяват нивата на тези клетки в кръвта Ви. Ако лечението е спряно достатъчно рано, кръвните Ви клетки ще се нормализират.

Чернодробна функция

Меркаптопурин е токсичен за черния дроб. Поради това Вашият лекар ще назначава често и редовно изследване на чернодробната функция, когато приемате меркаптопурин. Ако вече имате чернодробно заболяване или ако приемате други лекарства, които може да окажат влияние върху черния Ви дроб, Вашият лекар ще провежда по-чести изследвания. Ако забележите, че бялата част на очите Ви или кожата Ви пожълтеят (жълтеница), незабавно уведомете Вашия лекар, тъй като може да се наложи незабавно да спрете лечението си.

Варианти на гена TPMT и на гена NUDT15

Ако имате вродени варианти на гена TPMT и/или на гена NUDT15 (които участват в разграждането на Haluprine в организма), при Вас съществува повишен риск от инфекции и косопад, затова в този случай лекарят може да Ви предпише по-ниска доза.

Недостиг на витамин В3 (пелагра)

Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно, ако имате диария, локализиран пигментиран обрив (дерматит) или влошаване на паметта, разсъжденията и мисленето (деменция), тъй като тези симптоми може да показват дефицит на витамин В3. Вашият лекар ще Ви предпише витаминни добавки (ниацин/никотинамид), за да подобри състоянието Ви.

Избягвайте контакта на Haluprine с кожата, очите или носа. При случайно попадане в очите или носа, изплакнете областта с вода.

Ако не сте сигурни дали някое от посочените по-горе твърдения се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Haluprine.

Деца и юноши

Понякога се наблюдават ниски нива на кръвната захар при деца, главно на възраст под 6 години или с нисък индекс на телесната маса. Ако това се случи, говорете с лекаря на детето си.

Други лекарства и Haluprine

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално, уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако приемате някое от следните:

- рибавирин (използван за лечение на вируси)
- други цитотоксични лекарства (химиотерапия) – при едновременно приложение с Haluprine съществува по-голяма вероятност от развитие на нежелани реакции, като анемия
- алопуринол, тиопуринол, оксипуринол или фебуксостат (използвани за лечение на подагра)
- перорални антикоагуланти (използвани за разреждане на кръвта)
- олсалазин или месалазин (използвани за лечение на чревно заболяване, наречено улцерозен колит)
- сулфасалазин (използван за лечение на ревматоиден артрит или улцерозен колит).
- метотрексат (използва се за лечение на рак, ревматоиден артрит или кожни заболявания (тежък псориазис))
- антиепилептични лекарства като фенитоин, карбамазепин. Може да се наложи проследяване на нивата на антиепилептичните лекарства в кръвта и коригиране на дозата, ако е необходимо
- инфликсимаб (използва се за лечение на някои заболявания на червата (болест на Крон и улцерозен колит), ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит или кожни заболявания (тежък псориазис))

Провеждане на ваксинации, докато приемате Haluprine

Важно е, ако Ви предстои ваксинация, да се консултирате с Вашия лекар или медицинска сестра. Ваксинация с живи ваксини (като полиомиелит, морбили, паротит и рубеола) не се препоръчва, тъй като тези ваксини може да Ви причинят инфекция, ако ги направите, докато приемате Haluprine.

Haluprine с храна и напитки

Haluprine може да се приема с храна или на гладно. Изборът на начина на приложение трябва да се спазва всеки ден.

Не приемайте Haluprine заедно с мляко или млечни продукти, тъй като те могат да намалят ефективността на лекарството. Haluprine трябва да се приема най-малко 1 час преди или 2 часа след консумиране на мляко или млечни продукти.

Бременност, кърмене и фертилитет

Не приемайте Haluprine, ако планирате да имате бебе, без предварително да се консултирате с Вашия лекар. Това се отнася както за мъжете, така и за жените. Haluprine може да увреди спермата или яйцеклетките Ви. Докато Вие или Вашият партньор приемате Haluprine, трябва да се използва сигурна контрацепция за избягване на бременност. Мъжете трябва да продължат да използват ефективна контрацепция най-малко 3 месеца, а жените – най-малко 6 месеца след спиране на лечението. Ако вече сте бременна, трябва да се консултирате с Вашия лекар, преди да започнете да приемате Haluprine.

Приемът на Haluprine по време на бременност може да причини силен, прекомерен сърбеж без обрив. Може също да почувствате гадене и загуба на апетит едновременно, което може да означава състояние, наречено холестаза на бременността (заболяване на черния дроб по време на бременност). Говорете незабавно с Вашия лекар, тъй като това състояние може да навреди на още нероденото Ви дете.

Жени, които са бременни, планират да забременеят или кърмят, не трябва да бъдат в контакт с Haluprine.

Не кърмете, докато приемате Haluprine. Консултирайте се с Вашия лекар, фармацевт или акушерка.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Haluprine да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини, но за потвърждаване на това не са провеждани проучвания.

Haluprine съдържа аспартам, натриев метил парахидроксибензоат (E219), натриев етил парахидроксибензоат (E215) и захароза

Това лекарство съдържа 3 mg аспартам (E951) във всеки ml. Аспартамът е източник на фенилаланин. Може да Ви навреди ако имате фенилкетонурия, рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, тъй като организъмът не може да го отделя правилно.

Haluprine съдържа също натриев метил парахидроксибензоат (E219) и натриев етил парахидроксибензоат (E215), които може да причинят алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Haluprine съдържа захароза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт. Може да увреди зъбите.

3. Как да приемате Haluprine

Haluprine трябва да се назначава само от лекар-специалист, който има опит при лечението на проблеми с кръвта.

- По време на лечението с Haluprine Вашият лекар ще назначи редовни кръвни изследвания. Това е необходимо, за да се провери броят и типът на клетките в кръвта и да се провери дали черният Ви дроб функционира правилно.
- Вашият лекар може да назначи и други изследвания на кръв и урина, за да следи нивата на пикочната киселина. Пикочна киселина е естествено вещество, произвеждано от организма, чиито нива може да се повишат, докато приемате Haluprine.
- Вашият лекар може понякога да променя дозата Ви Haluprine, като резултат от тези изследвания.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашият лекар или фармацевт. Обичайната начална доза за възрастни, юноши и деца е между 25-75 mg/m² телесна повърхност всеки ден. Вашият лекар ще предпише подходящата за Вас доза. Внимателно проверете дозата и концентрацията на пероралната суспензия, за да се уверите, че приемате правилната дозировка, както е показано в таблиците по-долу. Понякога Вашият лекар може да променя дозата Ви Haluprine, например като следствие от различните изследвания. Винаги питайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако не сте сигурни какво количество от лекарството да приемате.

Важно е да приемате Haluprine вечер, за да бъде лекарството по-ефективно.

Можете да приемате Вашето лекарство с храна или на гладно, но избраният начин на приложение трябва да се спазва всеки ден. Трябва да приемате лекарството най-малко 1 час преди или 2 часа след консумиране на мляко или млечни продукти.

Вашата опаковка на Haluprine съдържа бутилка с лекарството, капачка, адаптор за бутилка и две спринцовки за дозиране (спринцовка от 1 ml и спринцовка от 5 ml). Винаги използвайте предоставените спринцовки, за да вземете лекарството.

Важно е да използвате правилната спринцовка за дозиране на Вашето лекарство. Вашият лекар или фармацевт ще Ви посъветва коя спринцовка да използвате, в зависимост от предписаната доза.

По-малката спринцовка от 1 ml , разграфена от 0,1 ml до 1 ml, е за измерване на дози, по-малки или равни на 1 ml. Вие трябва да използвате тази спринцовка, ако общото количество, което трябва да вземете е по-малко или равно на 1 ml (всяко деление от 0,1 ml съдържа 2 mg меркаптопурин). Таблицата по-долу показва преобразуването на дозата (mg) в обем (ml) за спринцовката от 1 ml.

Доза (mg)	Обем (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

По-голямата спринцовка от 5 ml , разграфена от 1 ml до 5 ml, е за измерване на дози, по-големи от 1 ml. Вие трябва да използвате тази спринцовка, ако общото количество, което е трябва да вземете е по-голямо от 1 ml (всяко деление от 0,2 ml съдържа 4 mg на меркаптопурин). Таблицата по-долу показва преобразуването на дозата (mg) в обем (ml) за спринцовката от 5 ml.

Доза (mg)	Обем (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

Доза (mg)	Обем (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

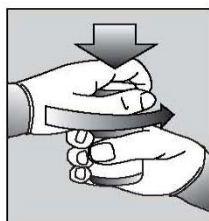
Ако сте родител или болногледач, който дава лекарството, измийте ръцете си преди и след прилагане на дозата. Избършете пръските незабавно. За да се намали рискът от излагане на лекарството, при работа с Xaluprine трябва да се използват ръкавици за еднократна употреба.

При контакт на Xaluprine с кожата, очите или носа, те трябва да се измият веднага старателно със сапун и вода.

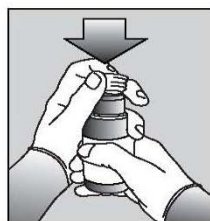
Когато използвате това лекарство, следвайте инструкциите по-долу:



Фигура 1



Фигура 2



Фигура 3



Фигура 4



Фигура 5

1. Сложете си ръкавици за еднократна употреба, преди работа с Xaluprine.
2. **Разклатете бутилката енергично за най-малко 30 секунди**, за да се гарантира доброто смесване на лекарството (**Фигура 1**).
3. Махнете капачката на бутилката (**Фигура 2**) и пхнете адаптора добре в горната част на бутилката, като оставите място за следващи дози (**Фигура 3**).
4. Вкарайте върха на дозиращата спринцовка в отвора на адаптора (**Фигура 4**). **Вашият лекар или фармацевт ще Ви посъветва за подходящата спринцовка, която трябва да използвате, 1 ml или 5 ml, за да се приложи точната доза.**
5. Обърнете бутилката с отвора надолу (**Фигура 5**).
6. Издърпайте буталото на спринцовката назад, така че лекарството да се изтегли от бутилката в спринцовката. Дърпайте буталото назад до положението на скалата, което съответства на предписаната доза (**Фигура 5**). Ако не сте сигурни за това колко от лекарството да изтеглите в спринцовката, винаги се обръщайте за съвет към Вашия лекар или медицинска сестра.
7. Обърнете бутилката обратно в нормално положение и внимателно извадете спринцовката от адаптора, като я държите за тялото, а не за буталото.
8. Внимателно поставете върха на спринцовката в устата си от вътрешната страна на бузата.
9. Бавно и леко натиснете буталото надолу, за да впръскате внимателно лекарството от вътрешната страна на бузата и го преглътнете. **НЕ натискайте силно буталото надолу и НЕ впръсквайте лекарството в задната част на устата или гърлото си, защото може да се задавите.**
10. Извадете спринцовката от устата си.
11. Преглътнете дозата перорална суспензия и пийнете малко вода, като се уверите, че не е останало лекарство в устата Ви.

12. Сложете капачката обратно върху бутилката, като оставите адаптора, на място. Уверете се, че капачката е плътно затворена.

13. Измийте спринцовката с топла вода и изплакнете добре. Дръжте спринцовката под вода и раздвижете буталото нагоре и надолу няколко пъти, докато се уверите, че вътрешността на спринцовката е чиста. Оставете спринцовката да изсъхне на въздух напълно, преди да я използвате отново за дозиране. Не изсушавайте чрез избърсване. Съхранявайте спринцовката и лекарството на чисто място.

Повтаряйте описаното по-горе за всяка доза, както е указано от Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xaluprine

Ако сте приели повече Xaluprine отколкото трябва, кажете на Вашия лекар или веднага идете в болница. Може да ви се гади, да повръщате или да имате диария. Вземете опаковката на лекарството и тази листовка с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете Xaluprine

Информирайте Вашия лекар. **Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.**

Ако сте спрели приема на Xaluprine

Не спирайте приема на лекарството освен ако Вашият лекар не Ви каже, тъй като може да получите рецидив на заболяването.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите някоя от следните нежелани реакции, кажете на Вашия лекар-специалист или веднага идете в болница:

- Алергична реакция, признаците могат да включват:
 - кожни обриви
 - висока температура
 - ставна болка
 - подуване на лицето
 - кожни възли (еритема нодозум) (честотата е неизвестна)
- Всички признаци на треска или инфекция (възпалено гърло, ранички в устата или проблеми с уринирането)
- **Внезапни** синини или кървене, тъй като това би могло да означава, че се произвеждат твърде малко кръвни клетки от даден тип
- Ако **изведнъж** се почувствате зле (дори и с нормална температура) и имате болки в корема и гадене, тъй като това може да бъде признак за възпаление на панкреаса
- Всяко пожълтяване на бялото на очите или на кожата (жълтеница)
- Ако имате диария

Кажете на Вашия лекар, ако имате някоя от следните нежелани реакции, които също може да се появят при това лекарство:

Много чести (засягат повече от 1 на 10 души)

- намаляване броя на белите кръвни клетки и тромбоцитите (може да се види в кръвните изследвания)

Чести (засягат по-малко от 1 на 10 души)

- гадене или повръщане (гадене или повръщане)
- увреждане на черния дроб - това може да се види в кръвните изследвания
- намаляване на червените кръвни клетки, от което може да се почувствате уморени, слаби или да се задъхвате (нарича се анемия)
- загуба на апетит
- диария
- възпаление на панкреаса (панкреатит) при пациенти с възпалително заболяване на червата.

Нечести (засягат по-малко от 1 на 100 души)

- язви в устата
- ставна болка
- кожен обрив
- повишена температура
- трайно увреждане на черния дроб (чернодробна некроза)

Редки (засягат по-малко от 1 на 1 000 души)

- косопад
- при мъжете: временно намален брой на сперматозоидите
- алергична реакция, водеща до подуване на лицето
- различни видове ракови заболявания, включително на кръвта, лимфата и кожата
- възпаление на панкреаса (панкреатит) при пациенти с левкемия (рак на кръвта).

Много редки (засягат по-малко от 1 на 10 000 души)

- различен тип левкемия от тази, която лекувате
- язви в червата

Други нежелани реакции (с неизвестна честота)

- рядък вид раково заболяване (хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти със заболяване, наречено възпалително заболяване на червата) (вижте точка 2, Предупреждения и предпазни мерки).
- усещане за парене или мравучкане в устата или устните (възпаление на лигавицата, стоматит).
- напукване или подуване на устните (хейлит).
- недостиг на витамин В3 (пелагра), свързан с локализиран пигментиран кожен обрив, диария или намалена памет, способност за разсъждаване или други мисловни умения.
- Чувствителност към слънчева светлина, причиняваща кожни реакции.
- понижаване на факторите на кръвосъсирването.

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Ниско ниво на кръвната захар (хипогликемия) - с неизвестна честота.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xaluprine

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф.
- Случайното поглъщане може да бъде причина за настъпване на смърт при деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява над 25°C.
- Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предотврати загубата на лекарството и да се намали рискът от случайно разливане.
- 56 дни след първоначално отваряне на бутилката, изхвърлете цялото неизползвано количество.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xaluprine

Активното вещество е меркаптопурин монохидрат. Един ml от суспензията съдържа 20 mg меркаптопурин монохидрат.

Другите съставки са: ксантанова гума, аспартам (E951), концентриран малинов сок, захароза, натриев метил парахидроксибензоат (E219), натриев етил парахидроксибензоат (E215), калиев сорбат (E202), натриев хидроксид и пречистена вода (вижте точка 2 „Xaluprine съдържа аспартам, натриев метил парахидроксибензоат (E219), натриев етил парахидроксибензоат (E215) и захароза“).

Как изглежда Xaluprine и какво съдържа опаковката

Xaluprine е розова до кафява перорална суспензия. Предлага се в стъклени бутилки от 100 ml, със защитена от деца капачка. Всяка опаковка съдържа една бутилка, адаптор за бутилка и 2 дозиращи спринцовки (спринцовка, градуирана до 1 ml и спринцовка, градуирана до 5 ml). Вашият лекар или фармацевт ще Ви посъветва коя спринцовка да използвате в зависимост от предписаната дозата.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Германия

Производител

Pronav Clinical Ltd.

Unit 5

Dublin Road Business Park

Carraroe, Sligo

F91 D439

Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.