

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xaluprine 20 mg/ml -oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄ

Yksi millilitra suspensiota sisältää merkaptopuriinimonohydraattia määrän, joka vastaa 20 milligrammaa merkaptopuriinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra suspensiota sisältää 3 mg aspartaamia, 1 mg metyylihydroksibentsoattia (natriumsuolana), 0,5 mg etyylihydroksibentsoattia (natriumsuolana) ja sakkaroosia (jäämiä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. Kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio.

Suspensio on väritään vaaleanpunaista tai ruskeaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xaluprine on tarkoitettu akuutin lymfoblastileukemian (ALL) hoitoon aikuisilla, nuorilla ja lapsilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Xaluprine-hoito tulee antaa akuuttia lymfoblastileukemiaa sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin tai muun terveydenhoitoalan ammattilaisten valvonnassa.

Annostus

Annos määrätään seuraamalla huolellisesti hematotoksisuutta, ja annos säädetään yksilökohtaisesti ja tarkasti jokaiselle potilaalle sopivaksi hoitoprotokollan mukaan. Aloitus- tai tavoiteannos on hoitovaiheen mukaan vaihdellen yleensä 25-75 mg/m² (kehon pinta-ala, BSA) vuorokaudessa, mutta potilailla, joilla tiopuriinimetyylitransferaasientsyymin (TPMT) aktiivisuus on vähentynyt tai joilta se puuttuu (ks. kohta 4.4), se on pienempi.

25 mg/m ²			50 mg/m ²			75 mg/m ²		
BSA (m ²)	Annos (mg)	Määrä (ml)	BSA (m ²)	Annos (mg)	Määrä (ml)	BSA (m ²)	Annos (mg)	Määrä (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

6-merkaptopuriini metaboloituu polymorfisen TPMT-entsyymin välityksellä. Potilaat, joilla perinnöllinen TPMT-aktiivisuus on vähäistä tai joilla aktiivisuutta ei ilmene lainkaan, on suurentunut tavanomaisten merkaptopuriiniannosten aiheuttaman vakavan toksisuuden riski ja heille annosta on yleensä pienennettävä huomattavasti. Potilaat, joilla on vähentynyt TPMT:n aktiivisuus tai joilta se puuttuu, voidaan tunnistaa genotyypityksen tai fenotyypityksen avulla. TPMT-testillä ei voi korvata

Xaluprine-hoitoa saavien potilaiden hematologista seurantaa. Optimaalista aloitusannosta ei ole määritetty potilaille, joilla on homotsygoottinen puutos (ks. kohta 4.4).

Erityispotilasryhmät

Läkkäät potilaat

Läkkäitä potilaita koskevia erityisiä tutkimuksia ei ole tehty. On kuitenkin suositeltavaa seurata näiden potilaiden munuaisten ja maksan toimintaa, ja mikäli vajaatoimintaa ilmenee, Xaluprine-annoksen pienentämistä on harkittava.

Munuaisten vajaatoiminta

6-merkaptopuriinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu virallisesti munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Tämän vuoksi erityisiä annossuosituksia ei voida antaa. Munuaisten vajaatoiminta saattaa hidastaa merkaptopuriinin ja sen metaboliittien poistumista ja siten suurentaa kumulatiivista vaikutusta. Tämän vuoksi aloitusannoksen pienentämistä on harkittava potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Potilaita on seurattava jatkuvasti annokseen liittyvien hättävien vaikutusten varalta.

Maksan vajaatoiminta

6-merkaptopuriinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu virallisesti maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Tämän vuoksi erityisiä annossuosituksia ei voida antaa. Merkaptopuriinin poistuminen elimistöstä saattaa hidastua. Siksi aloitusannoksen pienentämistä on harkittava potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Potilaita on seurattava jatkuvasti annokseen liittyvien hättävien vaikutusten varalta (ks. kohta 4.4).

Vaihtaminen tablettista oraalisuspensioon ja päinvastoin

6-merkaptopuriinia on saatavilla myös tablettina. 6-merkaptopuriinioraalisuspensio ja -tabletti eivät ole biologisesti samanarvoisia plasman suurimman pitoisuuden suhteen, ja siksi potilaan hematologista seurantaa on suositeltavaa tiukentaa lääkemuodon vaihtamisen yhteydessä (ks. Kohta 5.2).

Yhdistelmä ksantiinioksidaasin estäjien kanssa

Allopurinoli ja muut ksantiinioksidaasin estäjät vähentävät 6-merkaptopuriinin kataboloitumista. Kun allopurinolia ja 6-merkaptopuriinia annetaan samanaikaisesti, on äärimmäisen tärkeää, että potilaalle annetaan vain neljännes normaalista 6-merkaptopuriiniannoksesta. Muita ksantiinioksidaasin estäjiä tulee välttää (ks. Kohta 4.5).

Potilaat, joilla on NUDT15-variantti

Potilailla, joilla on periytynyt mutatoitunut NUDT15-geeni, on suurempi vakavan 6-merkaptopuriinitoksisuuden riski (ks. kohta 4.4). Näillä potilailla annosta on yleensä vähennettävä, ja annosta on pienennettävä erityisesti niiden potilaiden tapauksessa, jotka ovat NUDT15-variantin homotsygootteja (ks. kohta 4.4). NUDT15-varianttien genotyypitestausta voidaan harkita ennen 6-merkaptopuriinihoidon aloittamista. Kaikissa tapauksissa on tarkkailtava tarkasti verenkuvaa.

Antotapa

Xaluprine on tarkoitettu käytettäväksi suun kautta, ja se on sekoitettava (ravistamalla voimakkaasti vähintään 30 sekunnin ajan) ennen annostelua.

Lääkevalmisteeseen mukana toimitetaan kaksi annosruiskua (violetti ruisku, jossa on asteikko 1 ml:aan asti, ja valkoinen ruisku, jossa on asteikko 5 ml:aan asti), joiden avulla oraalisuspension määrätty annos voidaan annostella tarkasti. Hoitoalan ammattilaisen on suositeltavaa neuvoa potilaalle tai hoitajalle, mitä ruiskua on käytettävä, jotta potilas saa oikean annoksen.

Xaluprine voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan, mutta potilaan on otettava lääke aina samalla tavalla. Annosta ei pidä ottaa maidon tai muiden maitotuotteiden kanssa (ks. kohta 4.5). Xaluprine on otettava vähintään tunti ennen maidon tai maitotuotteiden nauttimista tai kaksi tuntia niiden nauttimisen jälkeen.

6-merkaptopuriinin farmakokinetiikassa ja tehossa ilmenee vuorokausivaihtelua. Lääkevalmisteeseen antaminen illalla aamun sijasta saattaa alentaa uusiutumisen riskiä. Tämän vuoksi päivittäinen Xaluprine-annos on otettava illalla.

Oikean ja yhdenmukaisen annoksen kulkeutuminen mahalaukkuun on varmistettava ottamalla vettä aina Xaluprine-annoksen ottamisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö keltakuumerokotteen kanssa (katso kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sytotoksisuus ja hematologinen seuranta

Hoito 6-merkaptopuriinilla aiheuttaa luuydinsuppression, joka aiheuttaa leukopeniaa ja trombosytopeniaa sekä harvinaisemmissa tapauksissa anemiaa. Hematologisia parametreja on seurattava huolellisesti hoidon aikana. Leukosyyttien ja verihiutaleiden määrät laskevat vielä hoidon loputtuakin, joten hoito on keskeytettävä heti, kun ilmaantuu ensimmäinen merkki epänormaalin suuresta arvojen laskemisesta. Luuydinsuppressio on palautuva, mikäli 6-merkaptopuriinihoito keskeytetään ajoissa.

TPMT-entsyymin aktiivisuuden puutetta esiintyy perinnöllisenä, jolloin henkilö on hyvin herkkä 6-merkaptopuriinin myelosuppressiiviselle vaikutukselle ja hän on altis nopealle luuydindepressiolle ensimmäisen 6-merkaptopuriiniannoksen jälkeen. Ongelma voi paheta entisestään, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti TPMT-entsyymiä estäviä vaikuttavia aiheita, kuten olsalatsiinia, mesalatsiinia tai sulfasalatsiinia. Joissakin laboratorioissa tehdään TPMT-puutoskokeita, mutta näiden kokeiden ei ole osoitettu voivan tunnistaa kaikkia potilaita, joilla on vakavan toksisuuden riski. Tämän vuoksi veriarvoja on seurattava tiiviisti. Annosta on yleensä pienennettävä huomattavasti, jotta hengenvaarallisen luuydinsuppression kehittyminen voidaan välttää potilailla, joilla on homotsygoottinen TPMT-puutos.

Mahdollisesta yhteydestä vähentyneen TPMT-aktiivisuuden ja toissijaisten leukemioiden ja myelodysplasian välillä on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet 6-merkaptopuriinia yhdistettynä muihin solunsalpaajiin (ks. kohta 4.8).

Immuunivasteen heikkeneminen

Immunisointi eläviä organismeja sisältävällä rokotteella saattaa aiheuttaa infektion immuunipuutteisilla potilailla. Tämän vuoksi immunisointia eläviä organismeja sisältävillä rokotteilla ei suositella.

Hepatotoksisuus

Xaluprine on hepatotoksinen, ja potilasta on seurattava hoidon aikana viikoittain maksan toimintaa mittaavilla kokeilla. Kokeita on suositeltavaa tehdä useammin sellaisilla potilailla, joilla on aiemmin todettu maksasairaus tai jotka saavat toista mahdollisesti hepatotoksista hoitoa. Potilasta on kehoitettava lopettamaan Xaluprine-hoito välittömästi, mikäli tällä havaitaan merkkejä keltaisuudesta (ks. kohta 4.8).

Munuaistoksisuus

Remission induktiovaiheen aikana, jolloin solulyysi on nopeaa, veren ja virtsan virtsahappotasojen on seurattava, sillä potilaalle voi kehittyä hyperurikemia ja/tai hyperurikosuria, joihin liittyy virtsahapponefropatian riski. Hydraatio ja virtsan alkalointi voivat vähentää mahdollisia munuaiskomplikaatioita.

Haimatulehdus käyttöaiheen vastaisessa hoidossa potilailla, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus
Haimatulehdusta on ilmoitettu esiintyvän yleisyydellä $\geq 1/100$ – $< 1/10$ ("yleinen") potilailla, jotka saavat hoitoa tulehdukselliseen suolistosairauteen, joka ei kuulu valmisteen käyttöaiheisiin.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Immunosuppressiivista hoitoa, myös merkaptopuriinia, saavilla potilailla on muita suurempi riski lymfoproliferatiivisten sairauksien ja muiden pahanlaatuisten sairauksien, etenkin ihosyöpien (melanooma ja muu kuin melanooma), sarkoomien (Kaposin ja muu kuin Kaposin sarkooma) ja kohdunkaulan in situ -karsinooman kehittymisestä. Lisääntynyt riski vaikuttaa liittyvän immunosuppression asteeseen ja keston. On ilmoitettu, että immunosuppression lopettaminen saattaa johtaa lymfoproliferatiivisen sairauden osittaiseen regressoitumiseen.

Useita immunosuppressantteja (myös tiopuriineja) sisältävää hoito-ohjelmaa on toteutettava varovasti, koska se voi aiheuttaa lymfoproliferatiivisia sairauksia, myös sellaisia, joiden on ilmoitettu johtaneen kuolemaan. Usean samanaikaisesti annettavan immunosuppressantin yhdistelmä lisää Epstein-Barrin virukseen (EBV:hen) liittyvien lymfoproliferatiivisten sairauksien kehittymistä.

Kromosomipoikkeamien lisääntymistä havaittiin leukemiapotilaiden perifeerisissä lymfosyyteissä, munuaissolukarsinoomaa sairastavalla potilaalla, joka sai ilmoittamattoman annoksen 6-merkaptopuriinia, sekä potilailla, joilla on krooninen munuaissairaus ja joita hoidettiin annoksella 0,4 - 1,0 mg/kg/vuorokausi.

6-merkaptopuriini vaikuttaa solujen deoksiribonukleinihappoon (DNA), mikä tekee siitä mahdollisesti karsinogeenisen. Tämän vuoksi hoidon yhteydessä tulee ottaa huomioon karsinogeneesin teoreettinen riski.

Hepatospleenistä T-solulymfoomaa on raportoitu potilaissa, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus* ja joita hoidetaan atsatiopriinilla (6-merkaptopuriinin aihiolääke) tai 6-merkaptopuriinilla riippumatta siitä, hoidetaanko potilasta samanaikaisesti TNF-salpaajilla. Tällä harvinaisella T-solulymfoomatyypillä on aggressiivinen taudinkulku ja se johtaa yleensä kuolemaan (ks. myös kohta 4.8).

*Tulehduksellinen suolistosairaus ei kuulu valmisteen käyttöaiheisiin.

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS) on tunnettu hengenvaarallinen sairaus, joka voi kehittyä autoimmunisairauksista, etenkin tulehduksellisesta suolistosairaudesta (IBD:stä) kärsiville potilaille. Alttius sairauden kehittymiselle saattaa lisääntyä merkaptopuriinin käytön yhteydessä. Jos makrofagiaktivaatio-oireyhtymä kehittyy tai jos sitä epäillään, sen arviointi ja hoito on aloitettava mahdollisimman varhain, ja merkaptopuriinihoito on lopetettava. Lääkäreiden on tarkkailtava potilaita esimerkiksi EBV:n ja sytomegaloviruksen aiheuttamien infektiioireiden varalta, sillä niiden tiedetään aiheuttavan makrofagiaktivaatio-oireyhtymää.

Infektiot

Pelkkää 6-merkaptopuriinia tai 6-merkaptopuriinia toisten immunosuppressiivisten aineiden, mukaan lukien kortikosteroidit, kanssa saaneilla potilailla on havaittu virus-, sieni- ja bakteeri-infektioille alttiuden lisääntymistä, mukaan lukien vakava tai ei-tyypillinen infektio, sekä virusten uudelleenaktivoitumista. Infektiosairaudet ja komplikaatiot voivat olla vakavampia näillä potilailla kuin hoitamattomilla potilailla.

Aiempi varicella zoster -virukselle altistuminen tai -infektio on otettava huomioon, ennen kuin mitään hoitoa aloitetaan. Paikalliset ohjeet voidaan tarvittaessa ottaa huomioon, mukaan lukien ennalta ehkäisevä hoito. Hepatiitti B:n serologista testausta on harkittava ennen hoidon aloittamista. Paikalliset ohjeet voidaan tarvittaessa ottaa huomioon, mukaan lukien ennalta ehkäisevä hoito tapauksissa, joissa positiivisuus on vahvistettu serologisella testauksella. Neutropeenistä sepsistä on ilmoitettu ilmenneen 6-merkaptopuriinia saaneilla potilailla, joilla on akuutti lymfoblastileukemia (ALL).

Potilaat, joilla on NUDT15-variantti

Potilailla, joilla on periytynyt mutatoitunut NUDT15-geeni, on suurempi vakavan 6-merkaptopuriinitoksisuuden, kuten varhaisen leukopenian ja hiustenlähdön, riski tavallisilla tiopuriinihoidossa käytetyillä annoksilla. Näillä potilailla annosta on yleensä vähennettävä, ja annosta on pienennettävä erityisesti niiden potilaiden tapauksessa, jotka ovat NUDT15-variantin homotsygootteja (ks. kohta 4.2). NUDT15 c.415C>T:n esiintymistiheys vaihtelee etnisesti: sitä esiintyy noin 10 prosentilla itäaasialaisista, 4 prosentilla latinalaisamerikkalaisista, 0,2 prosentilla eurooppalaisista ja 0 prosentilla afrikkalaisista. Kaikissa tapauksissa on tarkkailtava tarkasti verenkuva.

Pediatriset potilaat

Symptomaattista hypoglykemiaa on raportoitu akuuttia lymfosyyttistä leukemiaa (ALL:ää) sairastavilla lapsilla, jotka saivat 6-mekaptopuriinia (ks. kohta 4.8). Suurimmassa osassa tapauksista lapset olivat alle kuusivuotiaita tai heillä oli alhainen painoindeksi.

Yhteisvaikutukset

INR-seurantavälejä (International Normalised Ratio) on suositeltavaa tihentää, kun potilaalle annetaan samanaikaisesti suun kautta otettavia antikoagulantteja (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Lääkevalmiste sisältää aspartaamia (E951), joka on fenyylialaniinin lähde. Näin ollen lääkevalmiste voi olla haitallista potilaille, joilla on fenyyliketonuria.

Lääkevalmiste sisältää myös natriummetyyliparahydroksibentsoattia ja natriummetyyliparahydroksibentsoatteja, jotka voivat aiheuttaa allergisen reaktion (mahdollisesti viivästyneen).

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Siksi sellaisten potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltaasi-insuffisienssi, ei pidä ottaa tätä lääkevalmistetta. Pitkäaikainen käyttö lisää hammaskariuksen riskiä, ja on äärimmäisen tärkeää, että riittävästä suuhygieniasta huolehditaan.

Suspension käsitteleminen turvallisesti

Potilaiden ja näiden hoitajien tulee välttää Xaluprine-lääkevalmisteen joutumista iholle tai limakalvoille. Mikäli suspensiota joutuu iholle tai limakalvolle, se on pestävä välittömästi ja huolellisesti pois saippualla ja vedellä (ks. kohta 6.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

6-merkaptopuriinin antaminen aterian yhteydessä voi vähentää systeemistä altistumista hieman, muttei todennäköisesti ole kliinisesti merkitsevää. Tämän vuoksi Xaluprine voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan, mutta potilaan on otettava lääke aina samalla tavalla. Annosta ei pidä ottaa maidon tai maitotuotteiden kanssa, sillä ne sisältävät ksantiinioksidaasia, joka on 6-merkaptopuriinia metaboloiva entsyymi ja saattaa siksi alentaa merkaptopuriinin pitoisuutta plasmassa.

Merkaptopuriinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Samanaikainen antaminen keltakuumerokotteen kanssa on vasta-aiheista kuolemaan johtavan sairauden riskin vuoksi immuunipuutteisilla potilailla (ks. kohta 4.3).

Rokotteita, jotka sisältävät muita eläviä organismeja, ei suositella immuunipuutteisille potilaille (ks. kohta 4.4).

Varfariinin antikoagulanttivaikutuksen vähenemisestä yhdessä 6-merkaptopuriinin kanssa annettuna on saatu ilmoituksia. INR (International Normalised Ratio) -arvon seuraaminen on suositeltavaa suun kautta otettavien antikoagulanttien samanaikaisen antamisen aikana.

Solunsalpaajat voivat heikentää fenytoiinin imeytymistä suolessa. Fenytoiinin pitoisuutta seerumissa on suositeltavaa seurata huolellisesti. Myös muiden epilepsialääkkeiden pitoisuus voi muuttua. Epilepsialääkkeen pitoisuutta seerumissa on seurattava tiiviisti Xaluprine-hoidon aikana ja annosta on muutettava tarvittaessa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset merkaptopuriiniin

Kun allopurinolia ja Xaluprinea annetaan samanaikaisesti, on äärimmäisen tärkeää, että potilaalle annetaan vain neljäsnes normaalisti Xaluprine-annoksesta, sillä allopurinoli hidastaa 6-merkaptopuriinin metaboliaa ksantiinioksidaasin kautta. Myös muut ksantiinioksidaasin estäjät, kuten febuksostaatti, voivat vähentää merkaptopuriinin metaboloitumista, eikä samanaikaista antamista suositella, sillä käytettävissä ei ole riittäviä tietoja annoksen asianmukaista pienentämistä varten.

Aminosalisylaattijohdannaisten (esimerkiksi olsalatsiini, mesalatsiini tai sulfasalatsiini) on *in vitro* todettu estävän TPMT-entsyymiä, joka on 6-merkaptopuriinia metabolisoiva. Tämän vuoksi aminosalisylaattijohdannaisia tulee antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti Xaluprine-hoitoa (ks. kohta 4.4).

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaudenehkäisy miehillä ja naisilla

6-merkaptopuriinin teratogeenisuutta ihmisissä koskeva tieto on epäselvää. Seksuaalisesti aktiivisten miesten ja naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisykeinoja hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Eläinkokeissa on havaittu sikiötoksisia ja alkiokuoleman aiheuttavia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti ennen kuin Xaluprine-lääkevalmistetta annetaan raskaana oleville potilaille tai sellaisille potilaille, jotka voivat todennäköisesti tulla raskaaksi.

Ilmoituksia on saatu lasten ennenaikaisesta syntymästä ja alhaisesta syntymäpainosta äidin altistuttua 6-merkaptopuriinille. Ilmoituksia on saatu myös lasten synnynnäisistä epämuodostumista ja spontaaneista aborteista joko äidin tai isän altistumisen jälkeen. Ilmoituksia on tehty useista synnynnäisistä epämuodostumista äidin saatua 6-merkaptopuriinia yhdistelmähoitona muiden kemoterapialääkkeiden kanssa.

Tuoreemman epidemiologisen raportin mukaan ennenaikaisien syntymien, alhaisen syntymäpainon ja synnynnäisten epämuodostumien riski ei ole kuitenkaan suurempi niiden naisten lapsilla, jotka ovat altistuneet merkaptopuriinille raskauden aikana.

Merkaptopuriinille raskauden aikana altistuneiden naisten vastasyntyneitä lapsia on suositeltavaa seurata hematologisten ja immuunijärjestelmän häiriöiden varalta.

Imetys

6-merkaptopuriinia on havaittu atsatiopriinihoitoa saaneiden naisten ternimaidossa ja rintamaidossa. Tämän vuoksi Xaluprine-lääkevalmistetta saavien naisten ei pidä imettää.

Fertiliiteetti

6-merkaptopuriinihoidon vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta, mutta ilmoituksia on saatu tai äidiksi tulemisesta lapsena tai nuorena saadun hoidon jälkeen. Ohimenevästä voimakkaasta oligospermiasta on ilmoitettu potilaan saatua 6-merkaptopuriinia yhdistelmähoitona kortikosteroidien kanssa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Haitallisia vaikutuksia näihin toimiin ei voida ennustaa vaikuttavan aineen farmakologian perusteella.

4.8 Haittavaikutukset

Turvaprofilin yhteenveto

6-merkaptopuriinihoidon tärkein haittavaikutus on luuydinsuppressio, joka aiheuttaa leukopeniaa ja trombosytopeniaa.

Merkaptopuriinista ei ole käytettävissä tuoreita kliinisiä tutkimuksia, joiden perusteella voitaisiin määritellä haittavaikutusten yleisyys.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittatapahtumia on todettu: Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot ja loistartunnat	Melko harvinainen	Bakteeri- ja virusinfektiot, infektiot, joihin liittyy neutropenia
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Harvinainen	Harvinainen: kasvaimet sekä lymfoproliferatiiviset sairaudet, ihosyövät (melanoomat ja muut kuin melanoomat), sarkoomat (Kaposin sarkooma ja muut kuin Kaposin sarkoomat) ja kohdunkaulan in situ -karsinoma (ks. kohta 4.4).
	Erittäin harvinainen	Sekundaarileukemia ja myelodysplasia.
	Tuntematon	Hepatospleeninen T-solulyymfooma* (ks. kohta 4.4)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Luuydinsuppressio; leukopenia ja trombosytopenia
	Yleinen	Anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Nivelkipu, ihottuma, lääkekuume
	Harvinainen	Kasvojen turvotus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Anoreksia
	Tuntematon	Hypoglykemia [†]
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Stomatiitti, ripuli, oksentelu, pahoinvointi
	Melko harvinainen	Pankreatiitti, suun haavaumat
	Erittäin harvinainen	Suoliston haavaumat
Maksa ja sappi	Yleinen	Sappistaasi, hepatotoksisuus
	Melko harvinainen	Maksanekroosi
Iho ja ihonalainen kudos	Harvinainen	Kaljuuntuminen
	Tuntematon	Valoherkkyysreaktio
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	Ohimenevä oligospermia

* Potilailla, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus, joka ei kuulu valmisteen käyttöaiheisiin.

[†] Pediatriisilla potilailla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

6-merkaptopuriini on hepatotoksinen eläimillä ja ihmisillä. Ihmisiä koskevissa histologisissa havainnoissa on ilmoitettu maksanekroosista ja sappistaasista.

Hepatotoksisuuden esiintyvyys vaihtelee huomattavasti, ja sitä voi ilmetä millä tahansa annoksella, mutta yleisemmin silloin, kun suositeltu annos ylitetään.

Hepatotoksisuus voidaan havaita varhaisessa vaiheessa, jos maksan toimintaa seurataan kokein. Hepatotoksisuus on yleensä palautuva, mikäli 6-merkaptopuriinihoito lopetetaan ajoissa, mutta kuolemaan johtaneitakin maksavaurioita on tapahtunut.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Mahasuolikanavaan liittyvät vaikutukset, mukaan luettuina pahoinvointi, oksentelu ja ripuli sekä anoreksia voivat olla yliannoksen varhaisia oireita. Tärkein toksinen vaikutus kohdistuu luuytimeen ja aiheuttaa myelosuppression. Hematologinen toksisuus liittyy todennäköisemmin krooniseen yliannokseen kuin yhteen Xaluprine-annokseen. Myös maksan vajaatoimintaa ja gastroenteriittiä voi ilmetä.

Yliannoksen riski lisääntyy myös silloin, kun ksantiinioksidaasin estäjiä annetaan samanaikaisesti 6-merkaptopuriinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Yliannostuksen hoito

Tunnettua vastalääkettä ei ole, minkä vuoksi verenkuvaa on seurattava tiiviisti ja yleisiin tukihoidotoimenpiteisiin tulee ryhtyä ja asianmukainen verensiirto tulee tehdä tarvittaessa. Aktiiviset toimenpiteet (kuten aktiivihiiilen käyttö tai vatsahuuhtelu) eivät välttämättä tehoa 6-merkaptopuriinin yliannostukseen ellei toimenpiteisiin ryhdytä 60 minuutin kuluessa lääkevalmisteen ottamisesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, antimetaboliitit, puriinianalogit, ATC-koodi: L01BB02

Vaikutusmekanismi

6-merkaptopuriini on inaktiivinen aihiolääke (pro-drug), joka vaikuttaa puriinantagonistina, mutta sen sytotoksisuus vaatii soluun tunkeutumisen ja solunsisäisen anabolian tioguaniinukleotidiksi. 6-merkaptopuriinin metaboliitit estävät puriinisynteesin ja puriininukleotidi-interkonversiot *de novo*. Tioguaniinukleotideja on myös nukleiinihapoissa ja tämä aiheuttaa vaikuttavan aineen soluja tuhoavat vaikutukset.

6-merkaptopuriinin ja 6-tioguaniinin välillä on yleensä ristiresistenssi.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettavan 6-merkaptopuriinin hyötyosuudessa on osoitettu huomattavaa vaihtelua yksilöiden välillä, ja tämä vaihtelu johtuu todennäköisesti sen alkureitin metaboliasta. Kun sitä annettiin seitsemälle lapsipotilaalle suun kautta 75 mg/m²:n annoksena, sen keskimääräinen hyötyosuus oli 16 prosenttia annetusta annoksesta ja hyötyosuus vaihteli 5-37 prosentin välillä.

Terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla (n = 60) tehdyssä vertailevassa hyötyosuutta koskeneessa tutkimuksessa 50 mg Xaluprine-oraalisuspensio osoittautui biologisesti samanarvoiseksi vertailun 50 mg:n tabletin kanssa AUC-arvon muttei C_{max}-arvon osalta. Keskimääräinen (90 % CI) oraalisen suspension C_{max} oli 39 prosenttia (22-58 %) suurempi kuin tabletilla, vaikka koehenkilöiden välistä vaihtelua (% C.V) ilmeni oraalisen suspensiolla (46 %) vähemmän kuin tabletilla (69 %).

Biotransformaatio

6-merkaptopuriinin solunsisäistä anaboliala katalysoivat useat entsyymit, ja siitä voi muodostua 6-tioguaaniinukleotideja (TGN), mutta erilaisia tilapäisiä TGN-aineita muodostuu TGN-muuttumisen aikana. Ensimmäisen vaiheen katalysoi hypoksantiiniguaniinifosforibosyyli transferaasi, joka tuottaa tioinosiinimonofosfaattia (TIMP). 6-merkaptopuriini on altis myös S-metylaatiolle tiopuriini-S-metyyli transferaasi (TPMT) -entsyymin vaikutuksesta, joka tuottaa inaktiivista metyyli merkaptopuriinia. TPMT katalysoi kuitenkin myös S-metylaatiota päänukleotidimetaboliitista (TIMP) ja muodostaa metyyli tioinosiinimonofosfaattia (mTIMP). Sekä TIMP että mTIMP ovat fosforibosyyli pyrofosfaattiamido transferaasin estäjiä, joka on tärkeä entsyymi *de novo* puriinisynteesissä. Ksantiinioksidaasi on katabolinen pääentsyymi ja se muuntaa 6-merkaptopuriinin inaktiiviseksi metaboliitiksi, 6-tiovirtahapoksi. Tämä erittyy virtsaan. Noin 7 prosenttia suun kautta annettavasta annoksesta erittyy muuttumattomana 6-merkaptopuriinina 12 tunnin kuluessa lääkevalmisteen antamisen jälkeen.

Eliminaatio

6-merkaptopuriinin eliminaation puoliintumisaika on 90 ± 30 minuuttia, mutta aktiivisten metaboliittien puoliintumisaika on huomattavasti pitempi (noin 5 tuntia) kuin kanta-aineen. Näennäinen puhdistuma elimistöstä on $4\ 832 \pm 2\ 562$ ml/min/m². 6-merkaptopuriinin siirtyminen aivo-selkäydinnesteeseen on vähäistä.

6-merkaptopuriinin pääeliminaatioreitti on metabolian kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuus

Muiden antimetaboliittien tapaan myös 6-merkaptopuriini on mutageeninen ja aiheuttaa kromosomipoikkeamia *in vitro* ja *in vivo* hiirillä ja rotilla.

Karsinogeenisuus

Mahdollisen genotoksisuuden perusteella 6-merkaptopuriini on mahdollisesti karsinogeeninen.

Teratogeenisuus

6-merkaptopuriini aiheuttaa alkionkuolleisuutta ja vakavia teratogeenisiä vaikutuksia hiirillä, rotilla, hamstereilla ja kaneilla annoksilla, jotka eivät ole toksisia emälle. Alkionkuolleisuus ja epämuodostumien tyyppi määräytyy kaikilla lajeilla annoksen ja raskauden vaiheen mukaan lääkevalmisteen antamisajankohtana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ksantaanikumi
Aspartaami (E951)
Vadelmamehutiiviste
Sakkarosi
Natriummetyyli parahydroksibentsoaatti (E219)
Natriummetyyli parahydroksibentsoaatti (E215)
Kaliumsorbaatti (E202)
Natriumhydroksidi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

1 vuosi.

Avaamisen jälkeen: 56 vuorokautta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä alle 25 °C.

Pullo on pidettävä tiiviisti suljettuna (ks. kohta 6.6).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kullanruskea tyyppin III lasipullo, jossa on lapsiturvallinen korkki (HDPE ja polyetyleenitiiviste) ja joka sisältää 100 ml oraalisuspensiota.

Yksi pakkaus sisältää yhden pullon, HDPE-pullosovittimen ja kaksi polyetyleeniannosteluruiskua (violetti ruisku, jossa on asteikko 1 ml:aan asti, ja valkoinen ruisku, jossa on asteikko 5 ml:aan asti).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Turvallinen käsittely

Jokaisen Xaluprine-lääkevalmistetta käsittelevän tulee pestä kädet ennen annoksen antamista ja sen jälkeen. Altistumisriskin vähentämiseksi vanhempien ja hoitajien tulee käyttää kertakäyttöisiä käsineitä Xaluprine-lääkevalmistetta käsitellessään.

Xaluprine-lääkevalmisteen joutumista iholle tai limakalvolle on vältettävä. Mikäli Xaluprine-lääkevalmistetta joutuu iholle tai limakalvolle, se on pestävä välittömästi ja huolellisesti pois saippualla ja vedellä. Roiskeet on pyyhittävä pois välittömästi.

Raskaana olevien, raskautta suunnittelevien tai imettävien naisten ei pidä käsitellä Xaluprine-lääkevalmistetta.

Vanhempia tai hoitajia ja potilaita on neuvottava säilyttämään Xaluprine poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä, mieluiten lukittavassa kaapissa. Tahaton nieleminen saattaa olla hengenvaarallista lapsille.

Pullo on pidettävä tiiviisti suljettuna valmisteen suojaamiseksi ja tahattomien roiskeiden riskin vähentämiseksi.

Pulloa on ravistettava voimakkaasti vähintään 30 sekunnin ajan, jotta oraalisuspensio sekoittuu varmasti hyvin.

Hävittäminen

Xaluprine on soluille myrkyllistä. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Nova Laboratories Limited
Martin House
Gloucester Crescent
Wigston, Leicester
LE18 4YL
Yhdistynyt kuningaskunta

8. MYYNTILUPIEN NUMEROT

EU/1/11/727/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09. maaliskuuta 2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18 marraskuu 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Yksityiskohtaista tietoa tästä valmisteesta on saatavana Euroopan lääkeviraston (EMA) verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite

Nova Laboratories Limited
Martin House
Gloucester Crescent
Wigston, Leicester
LE18 4YL
Yhdistynyt kuningaskunta

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xaluprine 20 mg/ml -oraalisuspensio
merkaptopuriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra suspensiota sisältää merkaptopuriinimonohydraattia määrän, joka vastaa 20 milligrammaa merkaptopuriinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös seuraavia apuaineita: natriummetyyliiparahydroksibentsoatti (E219), natriummetyyliiparahydroksibentsoatti (E215), kaliumsorbaatti (E202), natriumhydroksidi, aspartaami (E951) ja sakkaroosi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraalisuspensio.

100 ml:n lasipullo
Pullosovitin
1 ml:n ja 5 ml:n annosteluruiskut.

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota lääkärin ohjeen mukaan mukana toimitettujen annosteluruiskujen avulla.

Ravista pulloa voimakkaasti ennen käyttöä vähintään 30 sekunnin ajan.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Hävitä 56 päivää ensimmäisen avaamiskerran jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Pullo on pidettävä tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämättä jäänyt valmiste tai siitä peräisin oleva jätemateriaali tulee hävittää paikallisten määräysten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Nova Laboratories Limited
Martin House
Gloucester Crescent
Wigston, Leicester
LE18 4YL
Yhdistynyt kuningaskunta

12. MYYNTILUPIEN NUMEROT

EU/1/11/727/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Xaluprine 20 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xaluprine 20 mg/ml -oraalisuspensio
merkaptopuriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra suspensiota sisältää merkaptopuriinimonohydraattia määrän, joka vastaa 20 milligrammaa merkaptopuriinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös seuraavia apuaineita: natriummetyyliiparahydroksibentsoaatti (E219), natriummetyyliiparahydroksibentsoaatti (E215), kaliumsorbaatti (E202), natriumhydroksidi, aspartaami (E951) ja sakkaroosi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraalisuspensio.

100 ml.

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota lääkärin ohjeen mukaan mukana toimitettujen annosteluruiskujen avulla.

Ravista voimakkaasti ennen käyttöä vähintään 30 sekunnin ajan.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Hävitä 56 päivää ensimmäisen avaamiskerran jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Pullo on pidettävä tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämättä jäänyt valmiste tai siitä peräisin oleva jätemateriaali tulee hävittää paikallisten määräysten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Nova Laboratories Limited
Martin House
Gloucester Crescent
Wigston, Leicester
LE18 4YL
Yhdistynyt kuningaskunta

12. MYYNTILUPIEN NUMEROT

EU/1/11/727/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Xaluprine 20 mg/ml –oraalisuspensio

merkaptopuriini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xaluprine on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xaluprine-lääkevalmistetta
3. Miten Xaluprine-lääkevalmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xaluprine-lääkevalmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xaluprine on ja mihin sitä käytetään

Xaluprine sisältää merkaptopuriinia. Merkaptopuriini kuuluu solunsalpaajien kutsuttavien lääkeaineiden (kemoterapiassa käytettävät lääkkeet eli sytostaatit) ryhmään.

Xaluprine-lääkevalmistetta käytetään akuutin lymfoblastileukemian (josta käytetään myös nimitystä akuutti lymfosyyttinen leukemia eli ALL) hoitoon. Se on nopeasti etenevä sairaus, joka lisää uusien valkosolujen määrää. Nämä uudet valkosolut eivät ole täysin kehittyneitä eivätkä ne kasva ja toimi kunnolla. Siksi ne eivät pysty torjumaan infektioita ja voivat aiheuttaa verenvuotoa.

Kysy lääkäriltä tarkempia tietoja tästä sairaudesta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xaluprine-lääkevalmistetta

- **Älä ota Xaluprine-lääkevalmistetta**, jos olet allerginen (yliherkkä) merkaptopuriinille tai Xaluprine-lääkevalmisteen jollekin muulle aineelle (ks. kohta 6).
- **Älä ota keltakuumerokotusta**, kun saat Xaluprine-lääkevalmistetta, koska se voi johtaa kuolemaan.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Xaluprinea, jos

- olet saanut keltakuumerokotuksen
- sinulla on munuais- tai maksasairaus, jolloin lääkärin täytyy tarkistaa, että elimet toimivat hyvin.
- jos sinulla on sairaus, jonka vuoksi elimistö tuottaa liian vähän entsyymiä nimeltä TPMT (tiopuriinimetyyliitransferaasi), jolloin lääkärin täytyy ehkä muuttaa annosta.
- suunnittelet lapsen hankkimista. Tämä koskee sekä miehiä että naisia. Xaluprine voi vahingoittaa spermaa tai munasoluja (ks. jäljempänä oleva Raskaus, imetys ja hedelmällisyys - kohta).

Jos saat immunosuppressiivista hoitoa, Xaluprinein käyttäminen saattaa lisätä seuraavien sairauksien riskiä:

- kasvaimet ja ihosyöpä. Kun käytät Xaluprinea, vältä liiallista altistumista auringonvalolle ja käytä suojaavia vaatteita sekä auringonsuojavoidetta, jonka suojakerroin on korkea.
- lymfoproliferatiiviset sairaudet
 - o Xaluprine-hoito lisää riskiäsi saada lymfoproliferatiivinen sairaus -niminen syöpä. Jos hoito-ohjelmassa on useita immunosuppressantteja (myös tiopuriineja), tämä sairaus voi johtaa kuolemaan.
 - o Useiden samanaikaisesti käytettävien immunosuppressanttien yhdistelmä lisää virusinfektiosta (Epstein-Barrin virukseen liittyvät lymfoproliferatiiviset sairaudet) johtuvien immunestejärjestelmän sairauksien riskiä.

Xaluprinein käyttäminen voi lisätä myös seuraavaa riskiä:

- makrofagiaktivaatio-oireyhtymä-nimisen vakavan sairauden kehittyminen (siinä valkosolut aktivoituvat liiallisesti tulehduksen vuoksi); sitä ilmenee yleensä henkilöillä, joilla on tietyntyyppisiä niveltulehduksia.

Joillekin tulehduksellista suolistosairautta sairastaville ja 6-merkaptopuriinia saaneille potilaille on kehittynyt harvinainen ja aggressiivinen syöpä, jota kutsutaan hepatospleeniseksi T-solulymfoomaksi (ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset).

Infektiot

Kun saat hoitoa Xaluprine-valmisteella, sinun virus-, sieni- ja bakteeri-infektioiden riskisi kasvaa ja infektiot voivat olla vakavampia. Katso myös kohta 4.

Kerro lääkäriillesi ennen hoidon aloittamista, onko sinulla ollut vesirokko, vyöruusu tai hepatiitti B (viruksen aiheuttama maksasairaus).

NUDT15-geenin mutaatio

Jos sinulla on periytynyt mutaatio NUDT15-geenissä (geeni, joka osallistuu Xaluprine-valmisteen hajottamiseen kehossasi), sinulla on suurempi infektioiden ja kaljuuntumisen riski, missä tapauksessa lääkärisi voi antaa sinulla lääkettä pienemmällä annoksella.

Vältä Xaluprine-lääkevalmisteen joutumista iholle, silmiin tai nenään. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmiin tai nenään, huuhtelee alue vedellä.

Jos olet epävarma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Xaluprine-hoidon aloittamista.

Lapset ja nuoret

Lapsilla on joskus esiintynyt alhaista verensokeria. Tämä koskee varsinkin lapsia, jotka ovat alle kuusivuotiaita tai joilla on alhainen painoindeksi. Jos lapsesi verensokeri laskee, käänny lapsen lääkärin puoleen.

Muut lääkevalmisteet ja Xaluprine

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä koskee myös kasvirohdosvalmisteita.

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, mikäli käytät jotakin seuraavista:

- muut solunsalpaajat (sytostaatit eli kemoterapialäkkeet). Kun niitä käytetään yhdessä Xaluprine-lääkevalmisteen kanssa, haittavaikutusten, kuten anemian riski suurenee.
- allopurinoli tai febuksostaatti (käytetään kihdin hoitoon).
- suun kautta otettavat antikoagulantit (käytetään veren ohentamiseen).

- olsalatsiini tai mesalatsiini (käytetään haavainen koliitti -nimisen suolistosairauden hoitoon).
- sulfasalatsiini (käytetään nivelreuman tai haavaisen koliitin hoitoon).
- epilepsialääkkeet, kuten fenytoiini tai karbamatsepiini. Epilepsialääkkeiden pitoisuutta veressä täytyy mahdollisesti seurata ja annoksia täytyy muuttaa tarvittaessa.

Rokotusten ottaminen Xaluprine-hoidon aikana

Jos aiot ottaa rokotuksen, on tärkeää kertoa siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen kuin otat rokotuksen. Rokotuksia eläviä organismeja sisältävillä rokotteilla (esimerkiksi polio, tuhkarokko, sikotauti ja vihurirokko) ei suositella, sillä nämä rokotteet voivat aiheuttaa infektion, mikäli rokote annetaan Xaluprine-hoidon aikana.

Xaluprine ruuan ja juoman kanssa

Xaluprine voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Valittua ottamistapaa on kuitenkin noudatettava joka päivä.

Älä ota Xaluprine-lääkevalmistetta samanaikaisesti maidon tai maitotuotteiden kanssa, sillä ne voivat heikentää lääkkeen tehoa. Xaluprine tulee ottaa vähintään tunti ennen maidon tai maitotuotteiden nauttimista tai kaksi tuntia niiden nauttimisen jälkeen.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Älä ota Xaluprine-lääkevalmistetta kysymättä ensin neuvoa lääkäriltä, jos suunnittelet lapsen hankkimista. Tämä koskee sekä miehiä että naisia. Xaluprine saattaa olla vahingollista spermalle tai munasoluille. Luotettavaa ehkäisymenetelmää on käytettävä, jotta raskaus voidaan välttää oman tai kumppanin Xaluprine-hoidon aikana. Sekä miesten että naisten tulee jatkaa tehokkaan ehkäisymenetelmän käyttöä vähintään kolme kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Kysy lääkäriltä neuvoa. Jos olet jo raskaana, keskustele lääkärin kanssa ennen Xaluprine-hoidon aloittamista.

Raskaana olevien, raskautta suunnittelevien tai imettävien naisten ei pidä käsitellä Xaluprine-lääkevalmistetta.

Älä imetä Xaluprine-hoidon aikana. Kysy neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai kättilöltä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Xaluprine-lääkevalmisteen ei odoteta vaikuttavan kykyyn ajaa tai käyttää koneita, mutta tätä ei ole vahvistettu tutkimuksilla.

Xaluprine sisältää aspartaamia, natriummetyyliiparahydroksibentsoattia (E219), natriumetyyliiparahydroksibentsoattia (E215) ja sakkaroosia.

Xaluprine sisältää aspartaamia (E951), joka on fenyylialaniinin lähde. Lääkevalmiste voi olla haitallinen potilaille, joilla on fenyyliketonuria.

Xaluprine sisältää myös natriummetyyliiparahydroksibentsoattia (E219) ja natriumetyyliiparahydroksibentsoattia (E215), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneinä).

Xaluprine sisältää sakkaroosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä. Lääkevalmiste voi olla haitallinen hampaille.

3. Miten Xaluprine-lääkevalmistettä otetaan

Xaluprine-lääkevalmisteen saa antaa lääkäri, joka on erikoistunut verisairauksien hoitoon.

- Lääkäri ottaa säännöllisesti verikokeita, kun saat Xaluprine-lääkevalmistetta. Verikokeilla tarkistetaan veren solujen määrä ja tyyppi ja varmistetaan, että maksa toimii asianmukaisesti.

- Lääkäri voi pyytää myös muita veri- ja virtsakokeita seurataksesi virtsahappopitoisuutta. Virtsahappo on elimistössä luonnollisesti esiintyvä kemikaali, jonka määrä voi lisääntyä Xaluprine-hoidon aikana.
- Lääkäri saattaa muuttaa Xaluprine-annosta näiden kokeiden tulosten perusteella.

Ota Xaluprine-lääkevalmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Tavallinen aloitusannos aikuisilla ja lapsilla on 25-75 mg/m² (kehon pinta-ala) päivittäin. Lääkäri määrää sinulle sopivan annoksen. Lääkäri saattaa muuttaa Xaluprine-annosta esimerkiksi erilaisten kokeiden tulosten perusteella. Jos olet epävarma siitä, kuinka paljon lääkevalmistetta sinun pitäisi saada, kysy siitä aina lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.

Xaluprine on tärkeää ottaa illalla, jotta se vaikuttaa tehokkaammin.

Xaluprine voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan, mutta valittua ottamistapaa tulee noudattaa joka päivä. Lääkevalmiste on otettava vähintään tunti ennen maidon tai maitotuotteiden nauttimista tai kaksi tuntia niiden nauttimisen jälkeen.

Yksi pakkaus Xaluprine-lääkevalmistetta sisältää yhden lääkeainetta sisältävän pullon, korkin, pullosovittimen ja kaksi annostelu-ruiskua (violetti 1 ml:n ruisku ja valkoinen 5 ml:n ruisku). Ota lääkevalmiste aina mukana toimitetuilla ruiskuilla.

Lääkevalmiste on tärkeää ottaa oikealla annostelu-ruiskulla. Lääkäri tai apteekkihenkilökunta neuvoo määrätyn annoksen perusteella, kumpaa ruiskua käytetään.

Pienempi 1 ml:n ruisku (violetti), jossa on asteikko 0,1–1 ml, on tarkoitettu 1,0 ml:n tai sitä pienempien annosten mittaamiseen. Käytä tätä ruiskua, jos otettava kokonaismäärä on 1 ml tai sitä vähemmän (jokainen 0,1 ml:n asteikkoväli sisältää 2 milligrammaa merkaptopuriinia). Suurempi 5 ml:n ruisku (valkoinen), jossa on asteikko 1–5 ml, on tarkoitettu yli 1 ml annosten mittaamiseen. Käytä tätä ruiskua, jos otettava kokonaismäärä on enemmän kuin 1 ml (jokainen 0,2 ml:n asteikkoväli sisältää 4 milligrammaa merkaptopuriinia).

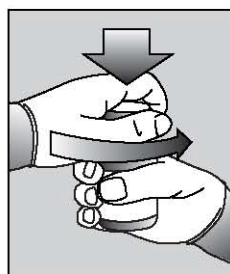
Jos olet vanhempi tai hoitaja, joka antaa lääkevalmisteen, pese kätesi ennen annoksen antamista ja sen jälkeen. Pyyhi roiskeet välittömästi. Altistumisriskin vähentämiseksi Xaluprine-lääkevalmistetta käsitellessä tulee käyttää kertakäyttöisiä käsineitä.

Mikäli Xaluprine-lääkevalmistetta joutuu iholle, silmiin tai nenään, altistunut alue on pestävä välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä.

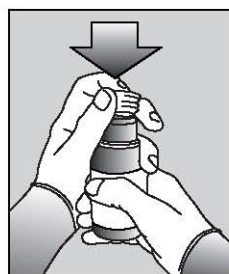
Noudata seuraavia ohjeita lääkevalmistetta käyttäessäsi:



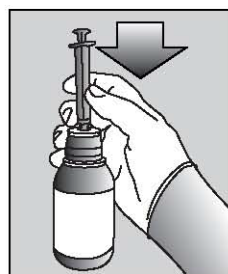
Kuva 1



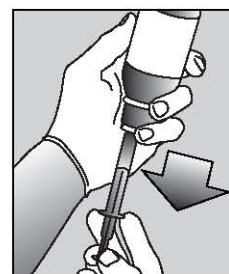
Kuva 2



Kuva 3



Kuva 4



Kuva 5

1. Pane kertakäyttöiset käsineet käteesi ennen kuin alat käsitellä Xaluprine-lääkevalmistetta.
2. **Ravistele pulloa voimakkaasti vähintään 30 sekunnin ajan**, jotta lääkevalmiste sekoittuu hyvin (**Kuva 1**).
3. Irrota pullon korkki (**Kuva 2**) ja paina sovitin tiiviisti pullon suuhun ja jätä se paikalleen myöhempiä annoksia varten (**Kuva 3**).

4. Työnnä annosteluruiskun kärki sovittimessa olevaan reikään (**Kuva 4**). **Lääkäri tai apteekkihenkilöstö neuvoo, mitä ruiskua tulee käyttää, joka on joko 1 ml:n (violetti ruisku) tai 5 ml:n (valkoinen ruisku) ruisku, jotta potilaalle annetaan oikea annos.**
5. Käännä pullo ylösalaisin (**Kuva 5**).
6. Vedä ruiskun mäntää niin, että lääkevalmistetta imeytyy pullosta ruiskuun. Vedä mäntä määrättyä annosta vastaavan asteikkomerkin kohdalle (**Kuva 5**). Jos et ole varma, kuinka paljon lääkevalmistetta pitäisi imeä ruiskuun, kysy aina neuvoa lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.
7. Käännä pullo takaisin oikeinpäin ja poista ruisku varovasti sovittimesta pidellen ruiskua rungosta männän sijasta.
8. Aseta ruiskun kärki varovasti suuhusi ja posken sisäisivulle.
9. Työnnä mäntä hitaasti ja varovasti alas, jotta lääkevalmiste purkautuu varovasti poskeen. Nielaise sitten lääkevalmiste. **ÄLÄ** paina mäntää väkisin äläkä ruiskuta lääkevalmistetta suun takaosaan tai kurkkuun, ettet tukehdu.
10. Poista ruisku suustasi.
11. Niele oraalisuspensioannos ja juo sitten vettä, ettei suuhusi jää yhtään lääkevalmistetta.
12. Kiinnitä korkki takaisin ja jätä sovitin paikalleen. Varmista, että korkki on tiiviisti suljettu.
13. Pese ruisku lämpimällä saippuavedellä ja huuhtelee se hyvin. Pidä ruiskua veden alla ja vedä mäntää useita kertoja ylös ja alas, jotta ruiskun sisäpuoli puhdistuu varmasti. Anna ruiskun kuivua täysin, ennen kuin käytät samaa ruiskua uudelleen. Säilytä ruiskua hygieenisessä paikassa lääkevalmisteen kanssa.

Toista edellä mainitut ohjeet jokaisen annoksen yhteydessä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaan.

Jos otat enemmän Xaluprine-lääkevalmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat Xaluprine-lääkevalmistetta enemmän kuin pitäisi, ilmoita siitä välittömästi lääkärille tai mene heti sairaalaan. Saatat tuntea pahoinvointia tai voit oksentaa tai saada ripulin. Ota lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohtat ottaa Xaluprine-lääkevalmistetta

Kerro asiasta lääkärille. **Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.**

Jos lopetat Xaluprine-lääkevalmisteen käytön

Älä lopeta lääkevalmisteen käyttöä ennen kuin lääkäri antaa siihen luvan. Muuten sairautesi voi uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset sivuvaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista, kerro siitä välittömästi sinua hoitavalle lääkärille tai mene heti sairaalaan:

Allerginen reaktio jonka oireita voivat olla

- ihottuma
- korkea lämpö
- nivelkipu
- kasvojen turvotus.

Merkit kuumeesta tai infektiosta (kurkkukipu, kipu suussa tai virtsaamisongelmat).

Odottamattomat mustelmat tai verenvuoto, sillä tämä saattaa tarkoittaa, että elimistösi tuottaa liian vähän tiettyjä verisoluja.

Jos alat **äkillisesti** voida pahoin (myös lämmön ollessa normaali) ja sinulla on vatsakipua ja olet huonovointinen. Nämä voivat olla merkkejä haimatulehduksesta.

Silmänvalkuaisten tai ihon keltaisuus

Jos sinulla on ripuli.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista, joita voi ilmetä tämän lääkevalmisteen ottamisen yhteydessä:

Hyvin yleinen (useammalla kuin yhdellä kymmenestä)

- valkosolujen ja verihiutaleiden määrän väheneminen (saattaa ilmetä verikokeessa)

Yleinen (harvemmalla kuin yhdellä kymmenestä)

- pahoinvointi tai oksentelu
- maksavaurio – tämä saattaa ilmetä verikokeissa
- punasolujen määrän väheneminen, mikä saattaa aiheuttaa väsymystä, heikotusta tai hengenahdistusta (tätä kutsutaan anemiaksi)
- ruokahaluttomuus
- ripuli
- suun tulehdus (stomatiitti)

Melko harvinainen (harvemmalla kuin yhdellä sadasta)

- suun haavaumat
- haimatulehdus
- nivelkipu
- ihottuma
- kuume
- pysyvä maksavaurio (maksanekroosi)

Harvinainen (harvemmalla kuin yhdellä tuhannesta)

- hiustenlähtö
- miehet: tilapäinen siittiöiden määrän väheneminen
- kasvojen turvotus
- erityyppiset syövät, mukaan lukien veri-, imusolmuke- ja ihosyövät

Hyvin harvinainen (harvemmalla kuin yhdellä kymmenestä tuhannesta)

- eri leukemiatyypit kuin se, jota hoidetaan
- suoliston haavaumat

Muut haittavaikutukset (esiintyvyys tuntematon)

- harvinainen syöpätyyppi (hepatospleeninen T-solulymfooma), (ks. kohta 2, Varoitukset ja varotoimet)
- Auringonvalon aiheuttama valoherkkyys, joka saattaa johtaa ihoreaktioihin.

Muut haittavaikutukset lapsilla

Alhainen verensokeri (hypoglykemia); esiintyvyys tuntematon.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xaluprine-lääkevalmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville, säilytetään mieluiten lukittavassa kaapissa. Tahaton nieleminen saattaa olla hengenvaarallista lapsille.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 25 °C:ssa.
- Pullo on pidettävä tiiviisti suljettuna valmisteen pilaantumisen ehkäisemiseksi ja tahattomien roiskeiden riskin vähentämiseksi.
- Hävitä käyttämättä jäänyt valmiste 56 päivää pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xaluprine sisältää

Vaikuttava aine on merkaptopuriini. Yksi millilitra suspensiota sisältää merkaptopuriinimonohydraattia määrän, joka vastaa 20 milligrammaa merkaptopuriinia.

Muut aineet ovat ksantaanikumi, aspartaami (E951), vadelmamehutiiviste, sakkaroosi, natriummetyyli parahydroksibentsoatti (E219), natriummetyyli parahydroksibentsoatti (E215), kaliumsorbaatti (E202), natriumhydroksidi ja puhdistettu vesi (kohdassa 2 on lisätietoja aspartaamista, natriummetyyli parahydroksibentsoatista (E219), natriummetyyli parahydroksibentsoatista (E215) ja sakkaroosista).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Xaluprine on vaaleanpunainen tai ruskea oraalisuspensio. Se on 100 ml:n lasipullossa, jossa on lapsiturvallinen korkki. Yksi pakkaus sisältää yhden pullon, pullosovittimen ja kaksi annosteluruiskua (violetti ruisku, jossa on asteikko 1 ml:aan asti, ja valkoinen ruisku, jossa on asteikko 5 ml:aan asti). Lääkäri tai apteekkihenkilökunta neuvoo määrätyn annoksen perusteella, kumpaa ruiskua tulee käyttää.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Nova Laboratories Limited
Martin House, Gloucester Crescent
Wigston, Leicester
LE18 4YL, Yhdistynyt kuningaskunta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu>

LIITE IV

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt merkaptopuriinia koskevista määrääjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Niillä 6-merkaptopuriinihoitoa saavilla potilailla, joille kehittyy myelosuppressio, on kasvanut infektioiden kehittymisen riski. Kun otetaan huomioon tämän PSUR-yksittäisarvioinnin (PSUSA) raportointikauden aikana annetut potilaiden saamia infektiota koskevat tapausraportit sekä julkaistut tapausraportit, mukaan lukien vakavat infektiot, kuten hepatiitti B, varicella zoster- ja pneumocystis jirovecii -virusten aiheuttama keuhkokuume, sekä niiden mahdollinen ajallinen riippuvuussuhde, PRAC tukee myyntiluvan haltijan (MAH) ehdotusta päivittää valmisteyhteenvedon kohta 4.4 niin, että se sisältää varoituksen ”bakteeri- ja virusinfektioista” ja ”infektioista, joihin liittyy neutropenia”, ja näiden infektioiden lisäämisen uusiksi lääkkeen aiheuttamiksi ”melko harvinaisiksi” haittavaikutuksiksi valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8.

Viimeaikaisten julkaisujen perusteella voidaan vetää se johtopäätös, että tiopuriinien aiheuttaman leukopenian ja kaljuuntumisen riski on huomattavasti koholla potilailla, jotka antavat positiivisen tuloksen mutatoituneen nudix-hydrolaasi 15 (NUDT15)R139 C -variantin suhteen. Tämä geneettinen tekijä esiintyy usein potilailla, joiden sukuperimään kuuluu perimää suuresta osasta Aasia, mukaan lukien Japani, Korea ja Kiina. Julkaistussa kirjallisuudessa olevien tietojen perusteella PRAC katsoi, että tällä hetkellä näyttö on riittävä valmisteyhteenvedon kohtien 4.2 ja 4.4 päivittämiseksi niin, että niihin lisätään uusi varoitus lisääntyneestä vakavan toksisuuden riskistä potilailla, joilla on periytnyt mutatoitunut NUDT15-geeni ja joita hoidetaan 6-merkaptopuriinilla. Mikään tämänhetkinen tieto ei tue lääkäreiden määräämistä tekemään potilaille geenitestit ennen valmisteen käyttöä. PRAC kuitenkin suostui lisäämään lausunnon siitä, että NUDT15-geenotyypin testausta ennen hoidon aloittamista voidaan harkita.

Tarkastettuaan turvallisuusraportit (PSUR) lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) katsoi, että merkaptopuriinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava. Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Merkaptopuriinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että merkaptopuriinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.