

**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) (под формата на монохидрат).

Помощни вещества с известно действие:

Един ml суспензия съдържа 3 mg аспартам, 1 mg метил хидроксibenзоат (под формата на натриева сол), 0,5 mg етил хидроксibenзоат (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/m<sup>2</sup> телесна повърхност (BSA) дневно, като трябва да бъде по-ниска при пациенти с намалена или липсваща активност на ензима тиопурин метилтрансфераза (ТРМТ) (вж. точка 4.4).

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

6-меркаптопурин се метаболизира от полиморфния ТРМТ ензим. Пациенти със слаба или вродена липса на ТРМТ 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 ТРМТ може да се използва за идентифициране на пациенти с липсваща или с намалена ТРМТ активност. Изследването на ТРМТ не може да замести

хематологичното проследяване при пациенти, приемащи Xaluprine. Оптималната начална доза за пациенти с хомозиготен дефицит не е установена (вж. точка 4.4).

### 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 6-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 6-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 6-меркаптопурин. Пероралната суспензия и таблетната форма на 6-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 6-меркаптопурин. От съществено значение е, при едновременно приложение на алопуринол и 6-меркаптопурин, да се предпише само 1/4 от обичайната доза на 6-меркаптопурин. Други инхибитори на ксантин оксидазата трябва да се избягват (вж. точка 4.5).

#### *Пациенти с вариант на NUDT15*

При пациенти с наследствен мутирал ген NUDT15 има повишен риск от тежка токсичност от 6-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 6-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

Xaluprine 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.

Xaluprine 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). Xaluprine трябва да се взема най-малко 1 час преди или 2 часа след консумиране на мляко или млечни продукти.

6-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 6-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 6-меркаптопурин се прекрати навреме.

Има пациенти с вроден дефицит на активността на ензима ТРМТ, които са много чувствителни към миелосупресивния ефект на 6-меркаптопурин и предразположени към бързо развиваща се костномозъчна супресия, след започване на лечение с 6-меркаптопурин. Това състояние може да се влоши при едновременно приложение с активни вещества, които инхибират ТРМТ, като олсалазин, месалазин или сулфасалазин. Някои лаборатории предлагат изследване за ТРМТ 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-ТРМТ дефицит, за да се избегне развитието на животозастрашаваща костномозъчна супресия.

Съобщено е за възможна връзка между намалената ТРМТ активност и вторичните левкемии и миелодисплазията при лица, които приемат 6-меркаптопурин в комбинация с други цитотоксични лекарства (вж. точка 4.8).

##### Имуносупресия

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

##### 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 лимфопротиферативни заболявания и други злокачествени заболявания, особено кожни карциноми (меланомни и немеланомни), саркоми (сарком на Kaposi 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 лимфопротиферативното заболяване.

Следователно терапевтична схема, която включва много имunosупресори (включително тиопурины), трябва да се прилага внимателно, тъй като това би могло да доведе до лимфопротиферативни заболявания, за някои от които се съобщава фатален изход. Комбинацията от няколко имunosупресора, прилагани едновременно, повишава риска от лимфопротиферативни 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 6-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), 6-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 6-меркаптопурина) или с 6-меркаптопурин със или без съпътстващо лечение с анти-TNF алфа антитяло. 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 6-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 6-меркаптопурин за ОЛЛ.

#### Пациенти с вариант на NUDT15

При пациенти с наследствен мутирал ген NUDT15 има повишен риск за тежка токсичност от 6-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 с.415C>T има етническа вариабилност приблизително 10 % при източноазиатци, 4 % при латиноамериканци, 0,2 % при европейци и 0 % при африканци. При всички случаи е необходимо внимателно проследяване на броя кръвни клетки.

#### Педиатрична популация

Съобщени са случаи на симптоматична хипогликемия при деца с остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ), които са приемали 6-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 6-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 с непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност 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 Xaluprine 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**

Приемането на 6-меркаптопурин с храна може леко да намали системната експозиция, като е малко вероятно това да има клинично значение. Следователно, Xaluprine 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 6-меркаптопурин и следователно може да доведе до намаление на плазмените концентрации на меркаптопурин.

#### Влияние на меркаптопурин върху други лекарствени продукти

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).

Съобщено е за инхибиране на антикоагулантния ефект на варфарин при едновременно приложение с 6-меркаптопурин. Препоръчва се проследяване на стойността на INR (международно нормализирано съотношение) при едновременно приложение с орални антикоагуланти.

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 Xaluprine и при необходимост, да се направят корекции на дозата.

#### Влияние на други лекарствени продукти върху меркаптопурин

При едновременно приложение на алопуринол и Xaluprine е от съществено значение, да се предпише само 1/4 от обичайната доза на Xaluprine, тъй като алопуринол намалява скоростта на метаболизъм на 6-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.

Тъй като има *in vitro* доказателства, че аminosалициловите производни (напр. олсалазин, месалазин или сулфазалазин) инхибират ензима TPMT, който метаболизира 6-меркаптопурин, те трябва да се прилагат внимателно при пациенти получаващи едновременно лечение с Xaluprine (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Контрацепция при мъже и жени

Доказателствата за тератогенността на 6-меркаптопурин при хора са несигурни. Сексуално активните мъже и жени трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и най-малко три месеца след получаване на последната доза. Проучванията при животни показват ембриотоксични и ембриолетални ефекти (вж. точка 5.3).

### Бременност

Xaluprine 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 6-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 6-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.

### Кърмене

При жени, получаващи азатиоприн, в коластрата и кърмата е открит 6-меркаптопурин и затова жените, приемащи Xaluprine, не трябва да кърмят.

### Фертилитет

Ефектът от лечението с 6-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 6-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 6-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 системо-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 неуточнени (вкл. кисти и полипи)	Редки	Неоплазми, включително лимфопрлиферативни заболявания, карциноми на кожата (меланомни и немеланомни), саркоми (тип Kaposi 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 <sup>†</sup>
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Стоматит, диария, повръщане, гадене
	Нечести	Панкреатит, язви в устната кухина
	Много редки	Язви в червата
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	Алопеция
	С неизвестна честота	Реакция на фоточувствителност, Еритема нодозум
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Редки	Преходна олигоспермия

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

<sup>†</sup> В педиатричната популация.

#### Описание на избрани нежелани реакции

6-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 6-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 Халуприне. Може да настъпят също чернодробна дисфункция и гастроентерит.

Рискът от предозиране нараства също и при едновременно приложение на инхибитори на ксантин оксидаза с 6-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 6-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

6-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 6-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 6-меркаптопурин и 6-тиогуанин.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

Бионаличността на пероралния 6-меркаптопурин показва значителна вариабилност при отделни пациенти, което вероятно е резултат от неговия метаболизъм при първо преминаване. При перорално приложение на доза 75 mg/m<sup>2</sup> 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<sub>max</sub>. Средната (90% CI) C<sub>max</sub> 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 6-меркаптопурин се катализира от съответни ензими до окончателно формиране на 6-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). 6-меркаптопурин е обект на S-метиране от ензима тиопурин S-метилтрансфераза (TRMT), до получаване на метилмеркаптопурин, който е неактивен. Все пак, TRMT 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 6-меркаптопурин в неактивния метаболит 6-тиопикочна киселина. Той се екскретира с урината. Приблизително 7% от пероралната доза се екскретира като непроменен 6-меркаптопурин до 12 часа след приложение.

#### Елиминиране

Елиминационният полуживот на 6-меркаптопурин е  $90 \pm 30$  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/m<sup>2</sup>. Налице е слабо преминаване на 6-меркаптопурин в цереброспиналната течност.

Основният път на елиминиране на 6-меркаптопурин е чрез метаболизъм.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Генотоксичност

Както останалите антиметаболити, 6-меркаптопурин е мутагенен и причинява хромозомни аберации *in vitro* и *in vivo* при мишки и плъхове.

#### Канцерогенност

Предвид генотоксичния потенциал, 6-меркаптопурин е потенциално канцерогенен.

#### Тератогенност

Приложен в дози, които не са токсични за майката, 6-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 лекарството 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  
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**

Nova Laboratories Ireland Limited  
3rd Floor, Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Ирландия

### **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 <http://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**

## **A. 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

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**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xaluprine 20 mg/ml перорална суспензия  
меркаптопурин

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

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: натриев метил парахидроксibenзоат (E219), натриев етил парахидроксibenзоат (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 дозираци спринцовки

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

Приемайте в съответствие с указанията на Вашия лекар, като използвате предоставените дозираци 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**

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Ирландия

**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 — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xaluprine 20 mg/ml перорална суспензия  
меркаптопурин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВА**

Един ml от суспензията съдържа 20 mg меркаптопурин (като 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 дозираци 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**

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Ирландия

**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)

**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. 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 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 (ТРМТ), 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. Xaluprine може да увреди спермата или яйцеклетките Ви (вижте „Бременност, кърмене и фертилитет“ по-долу).

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

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

Приемането на Xaluprine 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 6-меркаптопурин, са развили рядък и агресивен вид рак, наречен хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (вижте точка 4, Възможни нежелани реакции).

### *Инфекции*

Когато се лекувате с Xaluprine, 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).

### *Мутация на гена NUDT15*

Ако имате наследствена мутация на гена NUDT15 (който участва в разграждането на Xaluprine в организма), при Вас съществува повишен риск от инфекции и косопад, затова в този случай лекарят може да Ви предпише по-ниска доза.

Избягвайте контакта на Xaluprine 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 Xaluprine.

### **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 Xaluprine**

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:

- други цитотоксични лекарства (химиотерапия) – при едновременно приложение с Xaluprine съществува по-голяма вероятност от развитие на нежелани реакции, като анемия
- алопуринол 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).
- антиепилептични лекарства като фенитоин, карбамазепин. Може да се наложи проследяване на нивата на антиепилептичните лекарства в кръвта и коригиране на дозата, ако е необходимо.

### **Провеждане на ваксинации, докато приемате Xaluprine**

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 Xaluprine.

### **Xaluprine с храна и напитки**

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

Не приемайте Xaluprine заедно с мляко или млечни продукти, тъй като те могат да намалят ефективността на лекарството. Xaluprine 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 Xaluprine, ако планирате да имате бебе, без предварително да се консултирате с Вашия лекар. Това се отнася както за мъжете, така и за жените. Xaluprine може да увреди спермата или яйцеклетките Ви. Докато Ви е или Вашият партньор приемате Xaluprine, трябва да се използва сигурна контрацепция за избягване на бременност. Както мъжете, така и жените трябва да продължат да използват ефективна контрацепция най-малко 3 месеца след спиране на лечението. Ако вече сте бременна, трябва да се консултирате с Вашия лекар, преди да започнете да приемате Xaluprine.

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

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

### **Шофиране и работа с машини**

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

### **Xaluprine 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. Той може да бъде вреден за Вас, ако имате фенилкетонурия (PKU), рядко генетично нарушение, при което има натрупване на фенилаланин, тъй като организмът не може да го отстранява правилно.

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

Xaluprine 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 е вреден за зъбите.

### 3. Как да приемате Xaluprine

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

- По време на лечението с Xaluprine 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 Xaluprine.
- Вашият лекар може понякога да променя дозата Ви Xaluprine, 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/m<sup>2</sup> телесна повърхност всеки ден. Вашият лекар ще предпише подходящата за Вас доза. Понякога Вашият лекар може да променя дозата Ви Xaluprine, 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 Xaluprine 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 Xaluprine 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).

**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).

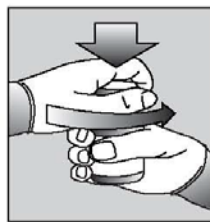
Ако сте родител или болногледач, който дава лекарството, измийте ръцете си преди и след прилагане на дозата. Избършете пръските незабавно. За да се намали рискът от излагане на лекарството, при работа с Xaluprine трябва да се използват ръкавици за еднократна употреба.

При контакт на Халурпине 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 Халурпине.
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 Халурпине**

Ако сте приели повече Халурпине 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 Халурпине**

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 устата (стоматит)

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

- язви в устата
- възпаление на панкреаса
- 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
- подуване на лицето
- различни видове ракови заболявания, включително на кръвта, лимфата и кожата

#### **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), (вижте точка 2, Предупреждения и предпазни мерки).
- Чувствителност към слънчева светлина, причиняваща кожни реакции

#### **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 (като 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 за допълнителна информация относно аспартама, натриевия метил парахидроксибензоат (E219), натриевия етил парахидроксибензоат (E215) и захарозата).

**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**

Nova Laboratories Ireland Limited  
3rd Floor, Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Ирландия

**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 <http://www.ema.europa.eu>.