

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xaluprine 20 mg/ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml suspenze obsahuje mercaptopurinum 20 mg (ve formě mercaptopurinum monohydricum).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml suspenze obsahuje 3 mg aspartamu, 1 mg methylparabenu (sodná sůl) a 0,5 mg ethylparabenu (sodná sůl) a sacharózu (stopové množství).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze

Suspenze má růžovou až hnědou barvu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xaluprine je indikován k léčbě akutní lymfoblastické leukemie (ALL) u dospělých, dospívajících a dětí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Xaluprine má sledovat lékař nebo jiní zdravotničtí pracovníci se zkušenostmi s léčbou pacientů s ALL.

Dávkování

Dávka se řídí pečlivě sledovanou hematotoxicitou a má být s opatrností upravena tak, aby vyhovovala danému pacientovi v souladu s použitým léčebným protokolem. V závislosti na fázi léčby se úvodní a cílové dávky obvykle pohybují v rozmezí 25-75 mg/m² plochy povrchu těla (BSA) za den, ale u pacientů se sníženou nebo chybějící aktivitou enzymu thiopurin methyltransferázy (TPMT) mají být tyto dávky nižší (viz bod 4.4).

25 mg/m ²			50 mg/m ²			75 mg/m ²		
BSA (m ²)	Dávka (mg)	Objem (ml)	BSA (m ²)	Dávka (mg)	Objem (ml)	BSA (m ²)	Dávka (mg)	Objem (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

Merkaptopurin je metabolizován polymorfním enzymem TPMT. Pacienti s nízkou nebo vrozenou chybějící aktivitou enzymu TPMT mají zvýšené riziko závažné toxicity v souvislosti se standardními dávkami merkaptopurinu a obvykle je u nich nutné výrazné snížení dávky. Pro identifikaci pacientů s chybějící nebo sníženou aktivitou TPMT lze použít genotypizaci nebo fenotypizaci TPMT. Testování TPMT u pacientů užívajících přípravky Xaluprine nemůže nahradit hematologické

sledování. Optimální úvodní dávka pro homozygotní pacienty s nedostatečnou aktivitou enzymu nebyla stanovena (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších osob nebyly provedeny žádné zvláštní studie. U těchto pacientů se však doporučuje sledovat funkce ledvin a jater a v případě jakékoli poruchy je nutné zvážit snížení dávky přípravku Xaluprine.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že farmakokinetika merkaptopurinu nebyla u poruchy funkce ledvin oficiálně zkoumána, nelze doporučit žádné konkrétní dávkování. Jelikož mohou poruchy funkce ledvin vést k pomalejší eliminaci merkaptopurinu a jeho metabolitů, a v důsledku toho k vyššímu kumulativnímu účinku, má se u pacientů s poruchou funkce ledvin zvážit snížení úvodních dávek. Pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska nežádoucích účinků souvisejících s dávkou.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že farmakokinetika merkaptopurinu nebyla u poruchy funkce jater oficiálně zkoumána, nelze doporučit žádné konkrétní dávkování. Jelikož mohou poruchy funkce jater snížit eliminaci merkaptopurinu, má se u pacientů s poruchou funkce jater zvážit snížení úvodních dávek. Pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska nežádoucích účinků souvisejících s dávkou (viz bod 4.4).

Přechod z tablet na perorální suspenzi a naopak

Merkaptopurin je rovněž k dispozici ve formě tablet. Perorální suspenze a tablety merkaptopurinu nejsou bioekvivalentní z hlediska maximální plazmatické koncentrace, a proto se při přechodu mezi těmito lékovými formami doporučuje intenzivnější hematologické sledování (viz bod 5.2).

Kombinace s inhibitory xanthinoxidázy

Alopurinol a ostatní inhibitory xanthinoxidázy snižují rychlost katabolismu merkaptopurinu. Při současném podávání alopurinolu a merkaptopurinu je nezbytné užívat pouze čtvrtinu obvyklé dávky merkaptopurinu. Je třeba se vyhnout podávání jiných inhibitorů xanthinoxidázy (viz bod 4.5).

Pacienti s mutací NUDT15

Pacienti s vrozenou mutací genu NUDT15 mají zvýšené riziko těžké toxicity merkaptopurinu (viz bod 4.4). Tito pacienti obvykle vyžadují snížení dávky, hlavně homozygoti pro variantu NUDT15 (viz bod 4.4). Před zahájením léčby merkaptopurinem může být vhodné zvážit genotypické testování variant NUDT15. V každém případě je nutné pečlivě sledování krevního obrazu.

Způsob podání

Přípravek Xaluprine je určen k perorálnímu podání a před odměřením dávky je nutné jej promístit (důkladným protřepáním po dobu minimálně 30 vteřin).

Dvě dávkovací stříkačky (1 ml a 5 ml) jsou určeny k přesnému odměření předepsané dávky perorálního roztoku. Doporučuje se, aby zdravotnický pracovník seznámil pacienta nebo ošetřovatele s tím, jakou stříkačku má použít s ohledem na podání správného množství přípravku.

Přípravek Xaluprine lze užívat s jídlem nebo nalačno, ale pacienti mají zvolit pouze jeden způsob podání. Dávka přípravku se nemá užívat spolu s mlékem nebo mléčnými výrobky (viz bod 4.5). Přípravek Xaluprine se má užívat buď nejméně hodinu před požitím mléka nebo mléčných výrobků, nebo 2 hodiny poté.

Merkaptopurin má v průběhu dne proměnlivou farmakokinetiku a účinnost. Podávání přípravku večer ve srovnání s jeho podáváním ráno může snížit riziko relapsu. Proto se má denní dávka přípravku Xaluprine užívat večer.

Aby se do žaludku dostala přesná a vždy stejná dávka, má pacient každou dávku přípravku Xaluprine zapít vodou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání vakcíny proti žluté zimnici (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Cytotoxicita a hematologické sledování

Léčba merkaptopurinem způsobuje útlum kostní dřeně, který vede k leukopenii a trombocytopenii a méně často k anémií. V průběhu léčby se mají pečlivě sledovat hematologické parametry. Počet leukocytů a trombocytů nadále klesá i po ukončení léčby, proto při prvních známkách abnormálně velkého poklesu jejich počtu má být léčba ihned přerušena. Útlum kostní dřeně je reverzibilní, pokud se léčba merkaptopurinem včas vysadí.

Existují jedinci s vrozenou nedostatečnou aktivitou enzymu TPMT, kteří jsou velmi citliví na myelosupresivní účinek merkaptopurinu a jsou náchylní k rozvoji náhlého útlumu kostní dřeně po zahájení léčby merkaptopurinem. Tato porucha může být zhoršena současným podáváním léčivých látek, které inhibují enzym TPMT, jako je olsalazin, mesalazin nebo sulfasalazin. Některé laboratoře nabízejí testování deficitu TPMT, přestože se neprokázalo, že by tyto testy odhalily všechny pacienty ohrožené závažnou toxicitou. Proto je nezbytné pečlivě sledovat krevní obraz. Aby se zabránilo rozvoji život ohrožujícího útlumu kostní dřeně, je u homozygotních pacientů s deficitem TPMT obvykle nutné výrazně snížit dávku.

Možná souvislost mezi sníženou aktivitou enzymu TPMT a sekundárními leukemiemi a myelodysplazií byla hlášena u jedinců užívajících merkaptopurin v kombinaci s jinými cytostatiky (viz bod 4.8).

Imunosuprese

Imunizace živou vakcínou může u imunokompromitovaných pacientů způsobit rozvoj infekce. Proto se očkování živými vakcínami nedoporučuje.

Hepatotoxicita

Přípravek Xaluprine je hepatotoxický a během léčby je třeba jednou týdně vyšetřit funkci jater. Častější sledování lze doporučit u pacientů s již přítomným onemocněním jater nebo u pacientů, kteří podstupují jinou potenciálně hepatotoxickou léčbu. Pacient má být poučen o okamžitém přerušení užívání přípravku Xaluprine v případě, že se u něj objeví žloutenka (viz bod 4.8).

Renální toxicita

Během navození remise, kdy dochází k rychlé lýze buněk, mají být sledovány hladiny kyseliny močové v krvi a moči vzhledem k možnému rozvoji hyperurikemie a/nebo hyperurikosurie s rizikem nefropatie způsobené kyselinou močovou. Hydratace a alkalinizace moči mohou minimalizovat možné renální komplikace.

Pankreatitida při léčbě mimo schválené indikace u pacientů se zánětlivým onemocněním střev

Pankreatitida při léčbě mimo schválené indikace u pacientů se zánětlivým onemocněním střev byla hlášena s četností výskytu $\geq 1/100$ až $< 1/10$ („časté“).

Mutagenita a kancerogenita

Pacientům, kteří užívají imunosupresivní léčbu včetně merkaptopurinu, hrozí vyšší riziko rozvoje lymfoproliferativního onemocnění a jiných malignit, především nádorů kůže (melanom a non-melanom), sarkomů (Kaposiho a non-Kaposiho) a karcinomu děložního hrdla in situ. Zvýšené riziko pravděpodobně souvisí se stupněm a délkou imunosuprese. Bylo zjištěno, že přerušení imunosuprese může vést k částečné regresi lymfoproliferativního onemocnění.

Léčebný režim, který obsahuje více imunosupresiv (včetně thiopurinů), má být užíván s opatrností, neboť může způsobit lymfoproliferativní onemocnění, které v některých případech vedlo k úmrtí. Kombinace více imunosupresiv užívaných současně zvyšuje riziko lymfoproliferativních onemocnění asociovaných s virem Epstein-Barrové (EBV).

U leukemických pacientů, u pacientů s karcinomem ledvinových buněk, kteří užívali nspecifikovanou dávku merkaptopurinu, a u pacientů s chronickým renálním onemocněním léčených dávkami 0,4–1,0 mg/kg/den byl zaznamenán zvýšený počet chromozomálních aberací v periferních lymfocytech.

Merkaptopurin je s ohledem na jeho působení na buněčnou kyselinu deoxyribonukleovou (DNA) potenciálně kancerogenní, a v souvislosti s léčbou merkaptopurinem je proto nutno vzít v úvahu teoretické riziko kancerogeneze.

Hepatosplenický T-buněčný lymfom byl hlášen u pacientů se zánětlivým onemocněním střev* léčených azathioprinem (prekurzorem merkaptopurinu) nebo merkaptopurinem, s nebo bez souběžné léčby protilátkou anti-TNF alfa. Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu má agresivní průběh a bývá obvykle fatální (viz také bod 4.8).

*zánětlivé onemocnění střev (IBD) je neschválené použití.

Syndrom aktivovaných makrofágů

Syndrom aktivovaných makrofágů (SAM) je známé, život ohrožující onemocnění, k jehož rozvoji může dojít u pacientů s autoimunitními poruchami, především u nspecifických střevních zánětů (neschválená indikace). V souvislosti s užíváním merkaptopurinu může být zvýšená tendence k rozvoji SAM. Pokud dojde k rozvoji SAM nebo existuje podezření na toto onemocnění, má být co nejdříve provedeno vyšetření a zahájena léčba, přičemž terapie merkaptopurinem má být přerušena. Lékaři mají sledovat příznaky infekce, jako je infekce virem Epstein-Barrové (EBV) a cytomegalovirem (CMV), protože se jedná o známé spouštěče SAM.

Infekce

Pacienti léčení samostatným merkaptopurinem nebo v kombinaci s jinými imunosupresivními léky, včetně kortikosteroidů, mají vyšší náchylnost na virové, mykotické a bakteriální infekce, včetně těžké nebo atypické infekce a virové reaktivace. Infekční onemocnění a komplikace mohou být u těchto pacientů závažnější než u neléčených osob.

Před zahájením léčby je nutné zvážit předchozí kontakt s virem varicella zoster nebo přímo infekci. V případě potřeby mohou být vhodná místní doporučení včetně profylaktické léčby. Pro hepatitidu B je vhodné zvážit serologické testování před zahájením léčby. V případech s potvrzenou pozitivitou v serologickém testování může být vhodné zvážit místní doporučení včetně profylaktické léčby. U pacientů užívajících merkaptopurin na ALL byly popsány případy neutropenické sepsy.

Pacienti s variantou NUDT15

Pacienti s vrozenou mutací v genu NUD15 mají zvýšené riziko těžké toxicity merkaptopurinu, jako např. časná leukopenie a alopecie, u konvenčních dávek thiopurinové léčby. Obecně vyžadují snížení dávky, hlavně homozygoti pro variantu NUD15 (viz bod 4.2). Frekvence NUD15 c.415 C>T má etnickou variabilitu na úrovni přibližně 10 % u osob pocházejících z východní Asie, 4 % u Hispánců, 0,2% u Evropanů a 0 % u Afričanů. V každém případě je nutné pečlivé sledování krevního obrazu.

Pediatrická populace

U dětí s ALL dostávajících merkaptopurin byly hlášeny případy symptomatické hypoglykemie (viz bod 4.8). Většina hlášených případů byly děti mladší šesti let nebo s nízkým body mass indexem.

Interakce

Při současném podávání perorálních antikoagulancií a merkaptopurinu se doporučuje častější sledování hodnoty INR (International Normalised Ratio) (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje aspartam (E951), zdroj fenylalaninu, a může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií. Nejsou k dispozici neklinické ani klinické údaje, na základě kterých by bylo možné hodnotit použití u kojenců ve věku do 12 týdnů.

Obsahuje rovněž sodnou sůl methylparabenu a sodnou sůl ethylparabenu, které mohou vyvolat alergické reakce (s možným opožděným nástupem).

Tento přípravek obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými onemocněními, jako jsou intolerance fruktózy, malabsorpce glukózy a galaktózy a insuficience sacharázy-izomaltázy, by tento přípravek neměli užívat. Dlouhodobé užívání zvyšuje riziko vzniku zubního kazu, a je tedy nezbytné dodržovat vhodnou dentální hygienu.

Bezpečná manipulace se suspenzí

Rodiče a ošetřovatelé se mají vyvarovat kontaktu přípravku Xaluprine s kůží nebo sliznicemi. Přejede-li suspenze do kontaktu s kůží nebo sliznicí, je třeba postiženou oblast ihned důkladně omýt mýdlem a vodou (viz bod 6.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podávání merkaptopurinu s jídlem může mírně snížit systémovou expozici, ale není pravděpodobné, že by mělo nějaký klinický význam. Proto lze přípravek Xaluprine užívat s jídlem nebo nalačno, ale pacienti si mají zvolit pouze jeden způsob podání. Dávka přípravku by se neměla užívat spolu s mlékem nebo mléčnými výrobky vzhledem k tomu, že obsahují xanthinoxidázu, enzym, který metabolizuje merkaptopurin, a mohou tudíž vést ke snížení plazmatických koncentrací merkaptopurinu.

Účinky merkaptopurinu na jiné léčivé přípravky

Souběžné podání vakcíny proti žluté zimnici je kontraindikováno vzhledem k riziku rozvoje fatálního onemocnění u imunokompromitovaných pacientů (viz bod 4.3).

Očkování jinými živými vakcínami se u imunokompromitovaných jedinců nedoporučuje (viz bod 4.4).

Bylo zaznamenáno potlačení antikoagulačního účinku warfarinu, pokud byl podáván souběžně s merkaptopurinem. Při souběžném podávání s perorálními antikoagulancii se doporučuje sledovat hodnoty INR (International Normalised Ratio).

Cytotoxické látky mohou snížit absorpci fenytoinu ve střevech. Doporučuje se pečlivé sledování sérových hladin fenytoinu. Je možné, že rovněž dojde ke změně hladin jiných antiepileptik. V průběhu léčby přípravkem Xaluprine by měly být sérové hladiny antiepileptik pečlivě sledovány a v případě potřeby je nutno upravit dávku.

Účinky jiných léčivých přípravků na merkaptopurin

Při současném podávání alopurinolu a přípravku Xaluprine je nezbytné užívat pouze čtvrtinu obvyklé dávky přípravku Xaluprine vzhledem k tomu, že alopurinol snižuje rychlost metabolismu merkaptopurinu prostřednictvím xanthinoxidázy. Rovněž další inhibitory xanthinoxidázy, jako je febuxostat, mohou snížit metabolismus merkaptopurinu a souběžné podávání se nedoporučuje vzhledem k tomu, že není k dispozici dostatek údajů ke stanovení odpovídajícího snížení dávky.

Jelikož existují *in vitro* důkazy, že deriváty aminosalicylátů (např. olsalazin, mesalazin nebo sulfasalazin) inhibují enzym TPMT, který metabolizuje merkaptopurin, mají se tyto přípravky podávat u pacientů, kteří jsou současně léčeni přípravkem Xaluprine, s opatrností (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Důkazy o teratogenitě merkaptopurinu u lidí jsou nejednoznačné. Oba sexuální partneři, muž i žena, mají během léčby a ještě nejméně tři měsíce po užití poslední dávky používat účinnou metodu antikoncepce. Studie na zvířatech ukazují na embryotoxické a embryoletální účinky (viz bod 5.3).

Těhotenství

Přípravek Xaluprine by se neměl bez pečlivého posouzení poměru přínosů a rizik podávat pacientkám, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět.

Po expozici matky merkaptopurinu byly hlášeny případy předčasného narození a nízké porodní hmotnosti. Po expozici matky nebo otce byly hlášeny rovněž případy kongenitálních abnormalit a spontánních potratů. Po léčbě matky merkaptopurinem v kombinaci s jinými chemoterapeutiky byl hlášen výskyt mnohočetných kongenitálních abnormalit.

Z nedávných epidemiologických hlášení nevyplývá žádné zvýšené riziko předčasného narození, nízké porodní hmotnosti u zralého novorozence nebo kongenitálních abnormalit u žen exponovaných merkaptopurinu v těhotenství.

Novorozence žen exponovaných merkaptopurinu v průběhu těhotenství se doporučuje sledovat s ohledem na hematologické poruchy a poruchy imunitního systému.

Kojení

Merkaptopurin byl zjištěn v kolostru a mateřském mléce u žen léčených azathioprinem, a proto nemají ženy užívající přípravek Xaluprine kojit.

Fertilita

Vliv léčby merkaptopurinem na lidskou fertilitu není znám, ale jsou k dispozici hlášení o úspěšném otcovství/mateřství u osob, které se této léčbě podrobily v dětství nebo v období dospívání. Po expozici merkaptopurinu v kombinaci s kortikosteroidy byla hlášena přechodná výrazná oligospermie.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie vlivu přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Škodlivý vliv na tyto činnosti nelze z farmakologického účinku léčivé látky předpovídat.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Hlavním nežádoucím účinkem na léčbu merkaptopurinem je útlum kostní dřeně, který vede k leukopenii a trombocytopenii.

S ohledem na merkaptopurin není k dispozici dostatek současné klinické dokumentace, která by sloužila jako podpora pro přesné stanovení četnosti nežádoucích účinků.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující příhody byly definovány jako nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny za sebou podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	Bakteriální a virové infekce, infekce spojené s neutropenií
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Vzácné	Novotvary včetně lymfoproliferativních onemocnění, nádorů kůže (melanomy a non-melanomy), sarkomů (Kaposiho a non-Kaposiho) a karcinomu děložního hrdla <i>in situ</i> (viz bod 4.4).
	Velmi vzácné	Sekundární leukemie a myelodysplazie
	Není známo	Hepatosplenický T-buněčný lymfom* (viz bod 4.4)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Útlum kostní dřene; leukopenie a trombocytopenie
	Časté	Anémie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Artralgie, kožní vyrážka, léková horečka
	Vzácné	Otok obličeje
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie
	Není známo	Hypoglykemie [†]
Gastrointestinální poruchy	Časté	Stomatitida, průjem, zvracení, nauzea
	Méně časté	Pankreatitida, vředy v ústech
	Velmi vzácné	Střevní vředy
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Stáza žluči, hepatotoxicita
	Méně časté	Nekróza jater
	Není známo	Portální hypertenze*, nodulární regenerativní hyperplazie*, sinusoidální obstrukční syndrom*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vzácné	Alopecie
	Není známo	Fotosenzitivní reakce, erythema nodosum
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vzácné	Přechodná oligospermie

*U pacientů se zánětlivým onemocněním střev (IBD) se jedná o neschválené použití.

[†]V pediatrické populaci.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Merkaptopurin je pro zvířata a člověka hepatotoxický. Histologické nálezy u člověka prokázaly nekrózu jater a stázu žluči.

Incidence hepatotoxicity výrazně kolísá a může se vyskytnout v souvislosti s jakoukoli dávkou, ale častěji při překročení doporučené dávky.

Sledování jaterních testů může umožnit časnou detekci hepatotoxicity. Ta je obvykle reverzibilní, pokud je léčba merkaptopurinem včas přerušena, byly však hlášeny i případy fatálního poškození jater.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Příznaky a známky

K časným příznakům předávkování mohou patřit gastrointestinální účinky, včetně nauzey, zvracení, průjmu a anorexie. Hlavní toxický účinek spočívá ve vlivu na kostní dřeň vedoucí k myelosupresi. Hematologická toxicita může být závažnější spíše v souvislosti s chronickým předávkováním než s jednorázovým požitím přípravku Xaluprine. Může se objevit rovněž jaterní dysfunkce a gastroenteritida.

Riziko předávkování se rovněž zvyšuje při souběžném podávání merkaptopurinu s inhibitory xanthinoxidázy (viz bod 4.5).

Léčba

Vzhledem k tomu, že není k dispozici žádné známé antidotum, je třeba pečlivě sledovat krevní obraz a v případě potřeby přijmout podpůrná opatření spolu s vhodným podáním krevní transfuze. Aktivní opatření (např. použití živočišného uhlí nebo výplach žaludku) nemusí být v případě předávkování merkaptopurinem účinná, pokud nejsou provedena během 60 minut od podání přípravku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, antimetabolity, analoga purinů, ATC kód: L01BB02

Mechanismus účinku

Merkaptopurin je neúčinný prekurzor léku, který působí jako purinový antagonist, ale pro cytotoxický účinek vyžaduje proniknutí do buňky a intracelulární anabolismus na thioguaninové nukleotidy. Metabolity merkaptopurinu inhibují *de novo* syntézu purinů a vzájemnou konverzi purinových nukleotidů. Do molekul nukleových kyselin jsou rovněž začleněny thioguaninové nukleotidy, což přispívá k cytotoxickému účinku léčivé látky.

Zkřížená rezistence se obvykle vykytuje mezi merkaptopurinem a thioguanidem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost perorálního merkaptopurinu se mezi jednotlivými osobami významně liší, což je pravděpodobně důsledkem metabolismu prvního průchodu. Při perorálním podání dávky 75 mg/m² u 7 pediatrických pacientů dosahovala biologická dostupnost v průměru 16 % podané dávky s rozmezím 5 až 37 %.

Ve srovnávací studii biologické dostupnosti provedené u zdravých dospělých dobrovolníků (n=60) bylo prokázáno, že 50 mg perorální suspenze přípravku Xaluprine je s ohledem na AUC, ale nikoliv na C_{max} bioekvivalentní s referenčními 50mg tabletami. Průměrná (90% interval spolehlivosti) hodnota C_{max} pro perorální suspenzi byla o 39 % (22–58 %) vyšší než hodnota pro tablety, ačkoliv v souvislosti s perorální suspenzí (46 %) ve srovnání s tabletami (69 %) byla zaznamenána nižší variabilita mezi jednotlivými osobami (% C.V).

Biotransformace

Intracelulární anabolismus merkaptopurinu je katalyzován několika enzymy, až se nakonec vytvoří thioguaninové nukleotidy (TGN), v průběhu přeměny na TGN se však tvoří různé meziprodukty TGN. V rámci prvního kroku probíhá katalýza hypoxanthin-guanin fosforibosyl transferázou, čímž vzniká thioinosin monofosfát (TIMP). Merkaptopurin podléhá S-methylaci působením enzymu thiopurin S-methyltransferázy (TPMT), čímž vzniká neúčinný methylmerkaptopurin. TPMT však rovněž katalyzuje S-methylaci hlavního nukleotidového metabolitu, TIMP, za vzniku methylthioinosin monofosfátu (mTIMP). Jak TIMP, tak mTIMP jsou inhibitory fosforibosyl pyrofosfát aminotransferázy, enzymu, který je důležitý pro *de novo* syntézu purinů. Xanthinoxidáza je hlavní katabolický enzym a přeměňuje merkaptopurin na neúčinný metabolit kyselinu thiomocovou, která se vylučuje močí. Přibližně 7 % perorální dávky se vyloučí v nezměněné formě jako merkaptopurin do 12 hodin po podání.

Eliminace

Poločas eliminace merkaptopurinu je 90 ± 30 minut, ale aktivní metabolity mají delší poločas (přibližně 5 hodin) než původní sloučenina. Zdánlivá tělesná clearance činí 4832 ± 2562 ml/min/m². merkaptopurin pomalu proniká do cerebrospinální tekutiny.

Hlavní cestou eliminace merkaptopurinu je metabolismus.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Genotoxicita

Merkaptopurin je jako jiné antimetabolity mutagenní a u myší a potkanů vyvolává *in vitro* a *in vivo* chromozomální aberace.

Kancerogenita

Vzhledem ke genotoxickému potenciálu je merkaptopurin potenciálně kancerogenní.

Teratogenita

Merkaptopurin má v dávkách, které nejsou toxické pro matku, embryoletální a závažné teratogenní účinky u myší, potkanů, křečků a králíků. U všech druhů je stupeň embryotoxicity a typ malformací závislý na dávce a stadiu gestace v době podání přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Xanthanová klovatina
Aspartam (E 951)
Malinová šťáva
Sacharóza
Sodná sůl methylparabenu (E 219)
Sodná sůl ethylparabenu (E 215)
Kalium-sorbát (E 202)
Hydroxid sodný
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

Po prvním otevření: 56 dnů

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce (viz bod 6.6).

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička z jantarově hnědého skla (třídy III) uzavřená dětským bezpečnostním uzávěrem (z HDPE s pěnovou polyethylenovou vložkou) s garancí neporušenosti obalu obsahující 100 ml perorální suspenze.

Jedno balení obsahuje jednu lahvičku, LDPE adaptér na lahvičku a 2 dávkovací stříkačky (stříkačku o obsahu 1 ml a stříkačku o obsahu 5 ml).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Bezpečné zacházení

Při každé manipulaci s přípravkem Xaluprine je třeba si před aplikací a po aplikaci dávky umýt ruce. Za účelem zmírnění rizika expozice mají rodiče a ošetřovatelé při manipulaci s přípravkem Xaluprine používat jednorázové rukavice.

Je nutné zamezit kontaktu přípravku Xaluprine s kůží nebo sliznicemi. Pokud přijde přípravek Xaluprine do kontaktu s kůží nebo sliznicí, má být příslušné místo okamžitě důkladně omyto vodou a mýdlem. Vylitý přípravek je nutno ihned otřít.

Ženy, které jsou těhotné, plánují těhotenství nebo kojí, nesmí s přípravkem Xaluprine manipulovat.

Rodiče/ošetřovatelé a pacienti mají být informováni, že přípravek Xaluprine je třeba uchovávat mimo dosah a dohled dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití přípravku dětmi může být fatální.

S ohledem na ochranu neporušenosti přípravku a minimalizaci rizika jeho náhodného vylití uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou.

Lahvička se má důkladně protřepat po dobu minimálně 30 vteřin, aby bylo zajištěno dobré promísení perorální suspenze.

Likvidace

Přípravek Xaluprine je cytotoxický. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/11/727/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 18. listopadu 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. (Viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xaluprine 20 mg/ml perorální suspenze
mercaptapurinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml suspenze obsahuje mercaptopurinum 20 mg (ve formě mercaptopurinum monohydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: sodnou sůl methylparabenu (E 219), sodnou sůl ethylparabenu (E2 15), kalium-sorbát (E 202), hydroxid sodný, aspartam (E 951) a sacharózu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální suspenze

100ml skleněná lahvička
Adaptér na lahvičku
Dávkovací stříkačky o obsahu 1 ml a 5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Užívejte podle pokynů svého lékaře s pomocí přiložených dávkovacích stříkaček.

Před použitím důkladně protřepejte po dobu minimálně 30 vteřin.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický přípravek.

8. POUŽITELNOST

EXP:

Znehodnoťte 56 dnů po prvním otevření.

Datum otevření

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/727/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xaluprine 20 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xaluprine 20 mg/ml perorální suspenze
mercaptopurinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml suspenze obsahuje mercaptopurinum 20 mg (ve formě mercaptopurinum monohydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje sodnou sůl methylparabenu (E 219), sodnou sůl ethylparabenu (E 215), kalium-sorbát (E 202), hydroxid sodný, aspartam (E 951) a sacharózu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální suspenze

100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Užívejte podle pokynů svého lékaře s pomocí přiložených dávkovacích stříkaček.

Před použitím důkladně protřepejte po dobu minimálně 30 vteřin.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický přípravek

8. POUŽITELNOST

EXP:

Znehodnoťte 56 dnů po prvním otevření.

Datum otevření

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/727/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Xaluprine 20 mg/ml perorální suspenze mercaptopurinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Xaluprine a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xaluprine užívat
3. Jak se přípravek Xaluprine užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xaluprine uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xaluprine a k čemu se používá

Přípravek Xaluprine obsahuje merkaptopurin. Tento přípravek patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných cytostatika (rovněž označovaných jako chemoterapie).

Přípravek Xaluprine se používá k léčbě akutní lymfoblastické leukemie (rovněž zvané akutní lymfatická leukemie nebo ALL). Jedná se o rychle postupující onemocnění, při kterém se zvyšuje počet nových bílých krvinek. Tyto nové bílé krvinky jsou nezralé (ne zcela vytvořené) a nejsou schopny správně růst a fungovat. Nedokáží proto bojovat s infekcemi a mohou vyvolat krvácení.

Chcete-li získat více informací o tomto onemocnění, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xaluprine užívat

- **Neužívejte přípravek Xaluprine**, jestliže jste alergický(á) na merkaptopurin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Během užívání přípravku Xaluprine **se nenechávejte očkovat** proti žluté zimnici, protože by mohlo dojít k ohrožení života.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Xaluprine se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou,

- jestliže jste byl(a) očkovan(a) proti žluté zimnici,
- jestliže máte onemocnění ledvin nebo jater, protože Váš lékař musí zkontrolovat, zda fungují správně,
- jestliže máte poruchu, kdy Vaše tělo tvoří příliš málo enzymu zvaného TPMT (thiopurin methyltransferáza), protože může být zapotřebí, aby Váš lékař upravil dávku přípravku,
- jestliže plánujete těhotenství. To platí pro muže i ženy. Přípravek Xaluprine může poškodit Vaše spermie nebo vajíčka (viz „Těhotenství, kojení a plodnost“ níže).

Pokud užíváte imunosupresivní léčbu (tlumí činnost imunitního systému), může u Vás užívání přípravku Xaluprine zvýšit riziko:

- nádorů, včetně nádorů kůže. Proto pokud užíváte přípravek Xaluprine, vyvarujte se nadměrnému vystavování slunečnímu záření, noste ochranné oblečení a používejte opalovací krém s vysokým ochranným faktorem.
- lymfoproliferativních onemocnění
 - Léčba přípravkem Xaluprine zvyšuje riziko rozvoje typu nádoru zvaného lymfoproliferativní onemocnění. Léčebné režimy, které obsahují více imunosupresiv (včetně thiopurinů), mohou vést k úmrtí.
 - Kombinace více imunosupresiv užívaných současně zvyšuje riziko poruch lymfatického systému v důsledku virové infekce (lymfoproliferativní onemocnění asociovaná s virem Epstein-Barrův (EBV)).

Užívání přípravku Xaluprine u Vás může zvýšit riziko:

- rozvoje závažného onemocnění zvaného syndrom aktivovaných makrofágů (nadměrná aktivace bílých krvinek v souvislosti se zánětem), který se obvykle vyskytuje u jedinců s určitým typem artritidy (zánětlivé onemocnění kloubů).

U některých pacientů se zánětlivým onemocněním střev, kteří dostávali merkaptopurin, se rozvinul vzácný a agresivní typ rakoviny zvaný hepatosplenický T-buněčný lymfom (viz bod 4. Možné nežádoucí účinky).

Zamezte kontaktu přípravku Xaluprine s kůží, očima nebo nosem. Jestliže se Vám přípravek dostane náhodně do očí nebo nosu, opláchněte postiženou oblast vodou.

Nejste-li si jistý(á), zda se Vás některá z výše uvedených situací týká, obraťte se před užíváním přípravku Xaluprine na svého lékaře nebo lékárníka.

Infekce

Při léčbě přípravkem Xaluprine máte zvýšené riziko virových, plísňových a bakteriálních infekcí a infekce mohou být závažnější. Viz také bod 4.

Před zahájením léčby řekněte svému lékaři, jestli jste měl(a) plané neštovice, pásový opar nebo žloutenku (hepatitidu) typu B (jaterní onemocnění způsobené virem).

Mutace genu NUDT15

Pokud máte vrozenou mutaci v genu NUDT15 (gen spojený s rozkládáním přípravku Xaluprine v těle), máte vyšší riziko infekce a vypadávání vlasů. Lékař vám může v tomto případě dát nižší dávku.

Zabraňte kontaktu přípravku Xaluprine s pokožkou, očima nebo nosem. Pokud se Vám přípravek dostane náhodou do očí nebo nosu, opláchněte zasaženou oblast vodou.

Pokud si nejste jistý(á), zda se Vás něco z výše uvedeného týká, poraďte se před užitím přípravku Xaluprine se svým lékařem nebo lékárníkem.

Děti a dospívající

Někdy byla u dětí pozorována nízká hladina cukru v krvi, především u dětí mladších šesti let nebo s nízkým indexem tělesné hmotnosti (BMI). Pokud k tomu dojde, promluvte si s lékařem svého dítěte.

Další léčivé přípravky a přípravek Xaluprine

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka zejména tehdy, užíváte-li některý z těchto léků:

- jiná cytostatika (chemoterapie) – při použití s přípravkem Xaluprine hrozí vyšší riziko nežádoucích účinků, např. chudokrevnosti (anémie),
- alopurinol nebo febuxostat (používané k léčbě dny),
- perorální antikoagulancia (přípravky používané k ředění krve užívané ústy),
- olsalazin nebo mesalazin (používané k léčbě střevního onemocnění zvaného ulcerózní kolitida),
- sulfasalazin (používaný u revmatoidní artritidy nebo ulcerózní kolitidy),
- antiepileptika (k léčbě epilepsie), jako je fenytoin či karbamazepin. V případě potřeby mohou být sledovány hladiny antiepileptik v krvi a jejich dávky upraveny.

Očkování během užívání přípravku Xaluprine

Pokud máte podstoupit očkování, je důležité, abyste se před tím poradil(a) se svým lékařem nebo zdravotní sestrou. Očkování živými vakcínami (např. proti dětské obrně, spalničkám, příušnicím a zarděnkám) se nedoporučuje, protože tyto vakcíny u Vás mohou vyvolat infekci, pokud se aplikují v průběhu užívání přípravku Xaluprine.

Přípravek Xaluprine s jídlem a pitím

Přípravek Xaluprine lze užívat jak s jídlem, tak nalačno. Způsob užívání ale má být každý den stejný.

Neužívejte přípravek Xaluprine spolu s mlékem nebo mléčnými výrobky, protože mohou snižovat účinnost přípravku. Přípravek Xaluprine se má užívat buď nejméně hodinu před požitím mléka nebo mléčných výrobků, nebo 2 hodiny poté.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud plánujete těhotenství, přípravek Xaluprine neužívejte bez předchozí konzultace s lékařem. To platí pro muže i ženy. Přípravek Xaluprine může poškodit Vaše spermie nebo vajíčka. Během užívání přípravku Xaluprine Vámi nebo Vaším partnerem je nutné používat spolehlivou metodu antikoncepce. Muži a ženy mají používat účinnou antikoncepci ještě alespoň 3 měsíce po ukončení léčby. Pokud jste již těhotná, musíte informovat svého lékaře předtím, než začnete přípravek Xaluprine užívat.

S přípravkem Xaluprine nemají manipulovat ženy, které jsou těhotné či těhotenství plánují nebo kojí.

Během léčby přípravkem Xaluprine nekojte. Poradte se s lékařem, lékárníkem nebo porodní asistentkou.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by přípravek Xaluprine ovlivňoval Vaši schopnost řídit dopravní prostředek nebo obsluhovat stroje, ale pro potvrzení této skutečnosti nebyly provedeny žádné studie.

Přípravek Xaluprine obsahuje aspartam, sodnou sůl methylparabenu (E 219), sodnou sůl ethylparabenu (E 215) a sacharózu

Tento léčivý přípravek obsahuje 3 mg aspartamu (E 951) v 1 ml. Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií (PKU), což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

Přípravek Xaluprine obsahuje rovněž sodnou sůl methylparabenu (E 219) a sodnou sůl ethylparabenu (E 215), které mohou vyvolat alergické reakce (s možným opožděným nástupem).

Přípravek Xaluprine obsahuje sacharózu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek užívat. Může být škodlivý účinek pro zuby.

3. Jak se přípravek Xaluprine užívá

Přípravek Xaluprine má podávat pouze odborný lékař se zkušenostmi s léčbou poruch krve.

- Během užívání přípravku Xaluprine Vám bude lékař pravidelně provádět krevní testy. Tím se kontroluje počet a typ buněk v krvi a zjišťuje se, zda játra fungují správně.
- Lékař může rovněž provést další krevní testy a vyšetření moči za účelem sledování hladiny kyseliny močové. Kyselina močová je přirozená chemická látka v těle a během léčby přípravkem Xaluprine se mohou její hladiny zvýšit.
- Váš lékař může na základě těchto vyšetření upravit dávku přípravku Xaluprine.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Obvyklá počáteční dávka přípravku je u dospělých, dospívajících a dětí 25 až 75 mg/m² plochy povrchu těla denně. Lékař předepíše dávku, která je pro Vás vhodná. Někdy může dávku přípravku Xaluprine upravit, například na základě různých vyšetření. Pokud si nejste jistý(á) dávkou přípravku, kterou máte užívat, vždy se zeptejte svého lékaře nebo zdravotní sestry.

S ohledem na zvýšení účinnosti je důležité užívat přípravek Xaluprine večer.

Přípravek Xaluprine můžete užívat s jídlem nebo nalačno, ale způsob užívání má být každý den stejný. Přípravek užívejte buď nejméně hodinu před požitím mléka nebo mléčných výrobků, nebo 2 hodiny poté.

Vaše balení přípravku Xaluprine obsahuje jednu lahvičku s přípravkem, uzávěr, adaptér na lahvičku a dvě dávkovací stříkačky (1ml stříkačku a 5ml stříkačku). K užití přípravku vždy použijte stříkačky, které jsou součástí balení.

Je důležité, abyste pro aplikaci přípravku použil(a) správnou dávkovací stříkačku. Lékař nebo lékárník Vám v závislosti na předepsané dávce poradí, kterou stříkačku byste měl(a) použít.

Menší, 1ml stříkačka označená od 0,1 ml do 1 ml, slouží k odměření dávek menších nebo rovných 1 ml. Tuto stříkačku zvolte, pokud je celkové množství, které musíte užít, menší nebo rovno 1 ml (každý dílek 0,1 ml obsahuje 2 mg merkaptopurinu).

Větší, 5ml stříkačka označená od 1 ml do 5 ml slouží, k odměření dávek větších než 1 ml. Tuto stříkačku zvolte, pokud je celkové množství, které musíte užít, větší než 1 ml (každý dílek 0,2 ml obsahuje 4 mg merkaptopurinu).

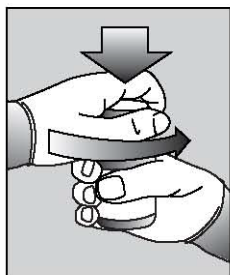
Pokud jste rodič nebo ošetřovatel podávající přípravek, musíte si před každou aplikací a po ní umýt ruce. Vylitý přípravek je nutno ihned otřít. Pro zmírnění rizika expozice se mají při manipulaci s přípravkem Xaluprine používat jednorázové rukavice.

Pokud přijde přípravek Xaluprine do kontaktu s kůží, očima nebo nosem, je nutno příslušné místo okamžitě důkladně omýt vodou a mýdlem.

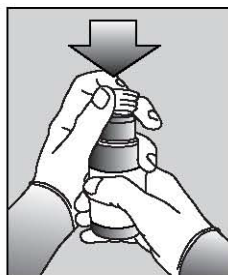
Při používání tohoto léčivého přípravku se řiďte těmito pokyny:



Obrázek 1



Obrázek 2



Obrázek 3



Obrázek 4



Obrázek 5

1. Před manipulací s přípravkem Xaluprine si nasad'te jednorázové rukavice.
2. **Lahvičku důkladně protřepejte po dobu minimálně 30 vteřin**, aby se zajistilo dobré promísení přípravku (**obrázek 1**).
3. Sejměte uzávěr lahvičky (**obrázek 2**) a silným zatlačením umístěte adaptér na vrchol lahvičky a ponechte jej tam pro aplikování dalších látek (**obrázek 3**).
4. Zatlačte hrot dávkovací stříkačky do otvoru v adaptéru (**obrázek 4**). **Lékař nebo lékárník Vám poradí, jakou stříkačku máte s ohledem na užití správné dávky použít, buď stříkačku o obsahu 1 ml nebo stříkačku o obsahu 5 ml.**
5. Obráťte lahvičku dnem vzhůru (**obrázek 5**).
6. Táhněte píst stříkačky tak, aby se přípravek dostal z lahvičky do stříkačky. Táhněte píst stříkačky k bodu na stupnici, který odpovídá předepsané dávce (**obrázek 5**). Pokud si nejste jistý(á), jaké množství přípravku jste natáhl(a) do stříkačky, poraďte se vždy se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.
7. Obráťte lahvičku zpět do polohy hrdlem vzhůru a opatrně vyjměte stříkačku z adaptéru; stříkačku držte v oblasti těla stříkačky, nikoliv za píst.
8. Jemně vložte hrot stříkačky do úst, do oblasti vnitřní tváře.
9. Pomalu a opatrně tlačte píst směrem dolů a jemně vstříkněte přípravek do oblasti vnitřní tváře a polkněte. **NETLAČTE** na píst příliš velkou silou ani nevstříkujte přípravek do zadní části úst nebo krku, aby nedošlo k dušení.
11. Spolkněte dávku perorální suspenze, zapijte ji vodou a ujistěte se, že přípravek nezůstal v ústech.
12. Uzavřete lahvičku uzávěrem a adaptér ponechte na místě. Ujistěte se, že je uzávěr pevně uzavřen.
13. Umyjte stříkačku teplou vodou a důkladně ji opláchněte. Držte stříkačku pod vodou a několikrát pohybujte pístem, aby se vnitřek stříkačky vyčistil. Před dalším použitím nechte stříkačku zcela oschnout na vzduchu. Neutírejte ji. Stříkačku uchovávejte na čistém místě spolu s přípravkem.

Uvedený postup opakujte u každé dávky podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xaluprine, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xaluprine, než jste měl(a), ihned kontaktujte svého lékaře nebo jděte do nemocnice. Můžete cítit nevolnost, zvracet nebo mít průjem. Vezměte si s sebou balení přípravku a příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xaluprine

Informujte svého lékaře. **Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.**

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Xaluprine

Bez doporučení lékaře léčbu přípravkem nepřerušujte, mohlo by dojít k relapsu onemocnění (opětovnému objevení příznaku nemoci).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže zaznamenáte jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to ihned svému lékaři nebo jděte do nemocnice:

- Alergická reakce, příznaky mohou zahrnovat:
 - kožní vyrážky
 - vysokou teplotu
 - bolest kloubů
 - otok obličeje
 - kožní uzlíky (erythema nodosum) (frekvence není známa)

- Jakékoli příznaky horečky nebo infekce (bolest v krku, bolest v ústech nebo potíže s močením)
- Jakýkoli **neočekávaný** výskyt podlitin nebo krvácení, protože by to mohlo znamenat příliš nízký počet krevních buněk určitého typu.
- Pokud se **náhle** necítíte dobře (i přes normální teplotu těla) a máte bolest břicha a nevolnost, protože by mohlo jít o příznak zánětu slinivky břišní.
- Jakékoli zežloutnutí bělma očí nebo kůže (žloutenka).
- Jestliže máte průjem.

Jestliže zaznamenáte jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, které se mohou vyskytnout v souvislosti s tímto přípravkem, sdělte to svému lékaři:

Velmi časté (postihují více než 1 z 10 osob)

- pokles počtu bílých krvinek a krevních destiček (lze zjistit na základě krevních testů)

Časté (postihují méně než 1 z 10 osob)

- nevolnost nebo zvracení (pocit na zvracení nebo zvracení)
- poškození jater – lze zjistit na základě krevních testů
- snížení počtu červených krvinek, které může způsobit únavu, slabost nebo dušnost (tzv. anémie)
- nechutenství
- průjem
- zánět úst (stomatitida)

Méně časté (postihují méně než 1 ze 100 osob)

- vředy v ústech
- zánět slinivky břišní
- bolest kloubů
- kožní vyrážka
- horečka
- trvalé poškození jater (nekróza jater)

Vzácné (postihují méně než 1 z 1 000 osob)

- vypadávání vlasů
- u mužů: dočasně snížený počet spermií
- otok obličeje
- různé druhy nádorů včetně nádorů krve, lymfy a kůže

Velmi vzácné (postihují méně než 1 z 10 000 osob)

- různé typy leukemie odlišné od léčeného typu
- vředy ve střevech

Další nežádoucí účinky (četnost není známa)

- vzácný typ rakoviny (hepatosplenický T-buněčný lymfom), (viz bod 2, Upozornění a opatření).
- citlivost na sluneční záření způsobující kožní reakce

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie) – četnost není známa

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního**

systemu hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xaluprine uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skříni. Náhodné požití přípravku dětmi může být smrtelné.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti (EXP) uvedené na krabici nebo lahvičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
- Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby se zabránilo znehodnocení přípravku a snížilo se riziko náhodného vylití.
- Veškerý nespotřebovaný obsah znehodnoťte po 56 dnech od prvního otevření lahvičky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xaluprine obsahuje

Léčivou látkou je mercaptopurinum (ve formě mercaptopurinum monohydricum). Jeden ml suspenze obsahuje mercaptopurinum monohydricum 20 mg.

Pomocnými látkami jsou xanthanová klovatina, aspartam (E 951), malinová šťáva, sacharóza, sodná sůl methylparabenu (E 219), sodná sůl ethylparabenu (E 215), kalium-sorbát (E 202), hydroxid sodný a čištěná voda (další informace o aspartamu, sodné soli methylparabenu (E 219) a sodné soli ethylparabenu (E 215) a sacharóze viz bod 2).

Jak přípravek Xaluprine vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Xaluprine je růžová až hnědá perorální suspenze. Je k dispozici ve 100ml skleněných lahvičkách s dětským bezpečnostním uzávěrem. Balení obsahuje jednu lahvičku, adaptér na lahvičku a dvě dávkovací stříkačky (stříkačku o obsahu 1 ml a stříkačku o obsahu 5 ml). Lékař nebo lékárník Vám v závislosti na předepsané dávce poradí, kterou stříkačku máte použít.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>