

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xaluprine 20 mg/ml suukaudne suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter suspensiooni sisaldab 20 mg merkaptopuriini (monohüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks milliliiter suspensiooni sisaldab 3 mg aspartaami, 1 mg metüülhüdroksübensoaati (naatriumsoolana), 0,5 mg etüülhüdroksübensoaati (naatriumsoolana) ja sahharoosi (mikrokogustes).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon.

Suspensioon on roosa kuni pruuni värvusega.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xaluprine on näidustatud ägeda lümfoblastleukeemia (ALL) raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Xaluprinega peab toimuma ägeda lümfoblastleukeemiaga patsientide ravis kogenud arsti või tervishoiutöötajate järelevalve all.

Annustamine

Annus sõltub tähelepanelikult jälgitavast hematotoksilisusest. Annust tuleb igal patsiendil hoolikalt kohandada kasutatavale raviprotokollile. Sõltuvalt ravifaasist jäävad alg- ja sihtannused üldjuhul vahemikku 25...75 mg/m² kehapindala kohta ööpäevas, kuid peavad olema väiksemad nendel, kellel on tiopuriini metüültransferaasi (TPMT) ensümaatiline aktiivsus vähenenud või puudub (vt lõik 4.4).

25 mg/m ²			50 mg/m ²			75 mg/m ²		
BSA (m ²)	Annus (mg)	Ruumala (ml)	BSA (m ²)	Annus (mg)	Ruumala (ml)	BSA (m ²)	Annus (mg)	Ruumala (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
						0,20 - 0,23	128	6,4

6-merkaptopuriini metaboliseeritakse polümorfse tiopuriini metüültransferaasi ensüümi abil. Pärilikult väikese või puuduva tiopuriini metüültransferaasi aktiivsusega patsientidel on suurem oht raskekujulise toksilisuse tekkeks merkaptopuriini harilike annuste kasutamisel ja üldiselt on neil vaja annust oluliselt vähendada. Puuduva või vähenenud tiopuriini metüültransferaasi aktiivsusega patsientide tuvastamiseks võib kasutada tiopuriini metüültransferaasi genotüübi või fenotüübi määramist. Xaluprinet saavatel patsientidel ei saa hematoloogilist jälgimist asendada tiopuriini

metüültransferaasi testimisega. Homosügootse defitsiidiga patsientide jaoks ei ole tehtud kindlaks optimaalset algannust (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel ei ole läbi viidud vastavaid uuringuid. Siiski on sellistel patsientidel soovitatav jälgida neeru- ja makstalitlust ning mis tahes kahjustuse ilmnemisel peab kaaluma Xaluprine annuse vähendamist.

Neerukahjustus

Et 6-merkaptopuriini farmakokineetikat ei ole neerukahjustuse korral ametlikult uuritud, ei saa vastavaid annustamissoovitusi anda. Et neerutalitluse kahjustumine võib põhjustada merkaptopuriini ja selle metaboliitide elimineerimise aeglustumist ning seeläbi kumulatiivse toime tugevnemist, tuleb kaaluda kahjustatud neerutalitlusega patsientidele antavate algannuste vähendamist. Patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida annusega seotud kõrvaltoimete osas.

Maksakahjustus

Et 6-merkaptopuriini farmakokineetikat ei ole maksakahjustuse korral ametlikult uuritud, ei saa vastavaid annustamissoovitusi anda. Et võimalik on merkaptopuriini eliminatsiooni vähenemine, tuleb kaaluda kahjustatud maksatalitlusega patsientidele antavate algannuste vähendamist. Patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida annusega seotud kõrvaltoimete osas (vt lõik 4.4).

Üleminek tabletilt suukaudsele suspensioonile ja vastupidi

6-merkaptopuriini on saada ka tableti kujul. 6-merkaptopuriini suukaudne suspensioon ja tablett ei ole maksimaalse plasmakontsentratsiooni osas bioekvivalentsed ning seetõttu on ühelt ravimvormilt teisele üle minnes soovitatav patsiendi süvendatud hematoloogiline jälgimine (vt lõik 5.2).

Kombinatsioonid ksantiini oksüdaasi inhibiitoritega

Allopurinool ja teised ksantiini oksüdaasi inhibiitorid vähendavad 6-merkaptopuriini katabolismi kiirust. Kui allopurinooli ja 6-merkaptopuriini manustatakse samal ajal, on oluline manustada ainult veerand 6-merkaptopuriini tavalisest annusest. Vältida tuleb muude ksantiini oksüdaasi inhibiitorite kasutamist (vt lõik 4.5).

NUDT15 mutatsiooniga patsiendid

Patsientidel, kellel on pärilik muteerunud geen NUDT15, on suurem oht raskekujulise 6-merkaptopuriini toksilisuse tekkeks (vt lõik 4.4). Nende patsientide puhul tuleb tavaliselt annust vähendada, eriti kui tegemist on NUDT15 mutatsiooni homosügootidega (vt lõik 4.4). Enne 6-merkaptopuriiniga ravi alustamist võib kaaluda NUDT15 mutatsioonide genotüüpilist testimist. Igal juhul tuleb hoolikalt jälgida vererakkude arvu.

Manustamisviis

Ravimit Xaluprine kasutatakse suu kaudu ja enne manustamist tuleb seda uuesti disperseerida (vähemalt 30 sekundit tugevasti loksutades).

Suukaudse suspensiooni ettenähtud annuse täpseks mõõtmiseks on kaasas kaks annustamissüstalt (1 ml ja 5 ml). Õige ruumala manustamiseks on soovitatav, et tervishoiutöötaja nõustab patsienti või hooldajat, millist süstalt kasutada.

Ravimit Xaluprine võib võtta koos toiduga või tühja kõhu peale, kuid patsiendil tuleb manustamisviisi ühtlustada. Annust ei tohi võtta koos piima või piimasaadustega (vt lõik 4.5). Ravimit Xaluprine tuleb võtta vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast piima või piimasaaduste tarvitamist.

6-merkaptopuriinil ilmneb kellaajast sõltuv farmakokineetika ja efektiivsuse muutlikkus. Võrreldes hommikul manustamisega võib õhtul manustamine vähendada retsidiivide riski. Seetõttu tuleb Xaluprine päevane annus võtta õhtul.

Pärast Xaluprine igat annust tuleb juua klaas vett, et aidata annusel jõuda makku kadudeta ja terviklikult.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Kasutamine samal ajal kollapalaviku vaktsiiniga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tsütotoksilisus ja hematoloogiline jälgimine

6-merkaptopuriiniga ravimine põhjustab luuüdi supressiooni, mis toob kaasa leukopeenia ja trombotsütopeenia ning harvemal juhul aneemia. Ravi ajal tuleb hoolikalt jälgida hematoloogilisi näitajaid. Leukotsüütide ja trombotsüütide arvu vähenemine jätkub pärast ravi lõpetamist, seega peab ravi lõpetama kohe, kui ilmnevad esimesed märgid vererakkude arvu ebanormaalselt suurest vähenemisest. Kui 6-merkaptopuriini andmine katkestatakse piisavalt vara, on luuüdi supressioon pöörduv.

Mõned tiopuriini metüültransferaasi ensüümi aktiivsuse päriliku puudulikkusega inimesed on väga tundlikud 6-merkaptopuriini müelosupressiivse toime suhtes ja neil on soodumus luuüdi kiireks supressiooniks pärast ravi alustamist 6-merkaptopuriiniga. Manustamisel koos tiopuriini metüültransferaasi inhibeervate toimeainetega, näiteks olsalasiini, mesalasiini või sulfasalasiiniga, võib probleem süveneda. Mõned laborid pakuvad võimalust tiopuriini metüültransferaasi puudulikkuse testimiseks, kuid ei ole näidatud, et nende testidega saaks tuvastada kõik patsiendid, kellel on oht raske toksilisuse tekkeks. Seetõttu on vaja tähelepanelikult jälgida vererakkude arvu. Homosügootse tiopuriini metüültransferaasi puudulikkusega patsientidel on üldjuhul vaja annust oluliselt vähendada, et vältida eluohtliku luuüdi supressiooni kujunemist.

Inimestel, kes on saanud 6-merkaptopuriini kombinatsioonis teiste tsütotoksiliste ainetega, on kirjeldatud võimalikku seost vähenenud tiopuriini metüültransferaasi aktiivsuse ja sekundaarsete leukeemiate ning müelodüsplaasia vahel (vt lõik 4.8).

Immunosupressioon

Elusvaktsiinidega immuniseerimine võib immuunpuudulikkusega inimestel tekitada infektsioone. Seetõttu ei ole soovitatav immuniseerimine elusvaktsiinidega.

Maksatoksilisus

Xaluprine kahjustab maksa ja ravi ajal tuleb iga nädal kontrollida maksatalitlust. Varem esineva maksahaigusega patsientidel ja neil, kes saavad muud potentsiaalselt hepatotoksilist ravi, võib olla soovitatav sagedasem jälgimine. Patsientidele tuleb anda juhised katkestada Xaluprine kasutamine kohe, kui ilmneb ikterus (vt lõik 4.8).

Neerutoksilisus

Remissioonide indutseerimise ajal, kui ilmneb rakkude kiire lüüsumine, peab jälgima kusihappe sisaldust veres ja uriinis, sest kujuneda võivad hüperurikeemia ja/või hüperurikosuuria ning on oht kusihappe nefropaatiaks. Hüdratsioon ja uriini alkaliseerimine võivad vähendada neerutüsistuste ohtu.

Pankreatiit registreerimata näidustusel kasutamise korral põletikulise soolehaigusega patsientidel
Põletikulise soolehaiguse tõttu registreerimata näidustusel ravitud patsientidel on pankreatiiti kirjeldatud sagedusega $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ (sage).

Mutageensus ja kartsinogeensus

Immunosupressiivset ravi (sh merkaptopuriin) saavatel patsientidel on lümfoproliferatiivsete haiguste ja teiste pahaloomuliste kasvujate, eelkõige nahavähi (melanoom ja mittemelanoom), sarkoomide (Kaposi ja mitte-Kaposi sarkoom) ja emakakaela *in situ* vähi tekke suurem risk. Suurem risk näib

olevat seotud immunosupressiivse ravi tugevuse ja kestusega. On andmeid, et immunosupressiivse ravi katkestamine põhjustab lümfoproliferatiivse haiguse osalist taandumist.

Mitmed immunosupressanti (sh tiopuriinid) sisaldavat raviskeemi tuleb seetõttu rakendada ettevaatusega, sest see võib põhjustada mõnel juhul surmaga lõppevaid lümfoproliferatiivseid haigusi. Mitme samaaegselt manustatava immunosupressandi kombinatsioon suurendab Epstein-Barr viirusega (EBV) seotud lümfoproliferatiivsete haiguste tekkimise riski.

Perifeersete lümfotsüütide kromosoomides täheldati aberratsioonide suurenemist leukeemiaga patsientidel, märkimata annuses 6-merkaptopuriini saanud neerurakulise kartsinoomiga patsientidel ja kroonilise neeruhaigusega patsientidel, keda raviti annustega 0,4...1,0 mg/kg päevas.

Arvestades toimet raku desoksüribonukleiinhappele (DNA), võib 6-merkaptopuriin olla kartsinogeenne ja sellisele teoreetilisele ohule tuleb pöörata ravimisel tähelepanu.

Põletikulise soolehaigusega* patsientidel, keda on ravitud asatiopriini (6-merkaptopuriini eelravim) või 6-merkaptopuriiniga, kombinatsioonis anti-TNF (*tumor necrosis factor*) alfaga või sellela, tekkis hepatosplenaalne T-rakuline lümfoom. See haruldast tüüpi T-rakuline lümfoom on agressiivse kuluga ja tavaliselt fataalne (vt ka lõik 4.8).

*põletikuline soolehaigus (*inflammatory bowel disease*, IBD) on litsentseerimata näidustus

Makrofaagide aktiveerumise sündroom

Makrofaagide aktiveerumise sündroom (MAS) on tuntud eluohtlik haigus, mis võib tekkida autoimmuunhaiguse, eelkõige põletikulise soolehaigusega (IBD) (registreerimata näidustus) patsientidel ja merkaptopuriini kasutamine võib vastuvõtlikkust selle haiguse tekkeks suurendada. Kui makrofaagide aktiveerumise sündroom tekib või on selle kahtlus, tuleb seda hinnata ja ravida võimalikult vara ning ravi merkaptopuriiniga tuleb katkestada. Arstid peavad olema eriti tähelepanelikud selliste nakkuste nagu Epstein-Barr viiruse ja tsütomegaloviiruse suhtes, sest teadaolevalt käivitavad need makrofaagide aktiveerumise sündroomi.

Infektsioonid

Patsientidel, keda on ravitud üksnes 6-merkaptopuriini või 6-merkaptopuriini ja muude immunosupressantidega, sh kortikosteroididega, on täheldatud suuremat vastuvõtlikkust viirus-, seen- ja bakteriaalsete infektsioonide, sh raskekujulise või ebatüüpilise infektsiooni ja viiruse reaktiveerumise suhtes. Neil patsientidel võivad infektsioonid ja tüsistused olla raskekujulisemad kui patsientidel, keda pole 6-merkaptopuriiniga ravitud.

Enne ravi alustamist tuleb arvesse võtta varasemat kokkupuudet tuulerõugeviirusega või sellesse nakatumist. Vajaduse korral võib järgida kohalikke juhiseid, sh osutada profülaktilist ravi. Enne ravi alustamist tuleb kaaluda B-hepatiidi seroloogilist testimist. Kui seroloogiline testimine annab positiivse tulemuse, võib järgida kohalikke juhiseid, sh osutada profülaktilist ravi. Ägeda lümfoidse leukeemiaga patsientidel, keda raviti 6-merkaptopuriiniga, on teatatud neutropeenilise sepsise esinemisest.

NUDT15 mutatsiooniga patsiendid

Patsientidel, kellel on pärilik muteerunud geen NUDT15, on tiopuriini tavapäraste annuste korral suurem oht raskekujulise 6-merkaptopuriini toksilisuse, nt varajase leukopeenia ja alopeetsia tekkeks. Nende patsientide puhul tuleb tavaliselt annust vähendada, eriti kui tegemist on NUDT15 mutatsiooni homosügotidega (vt lõik 4.2). NUDT15 c.415C>T esinemissagedus erinevates etnilistes gruppides on järgmine: ida-aasialastel 10%, latiinodeel 4%, eurooplastel 0,2% ja aafriklastel 0%. Igal juhul tuleb hoolikalt jälgida vererakkude arvu.

Lapsed

Ägeda lümfoidse leukeemiaga lastel, kes said 6-merkaptopuriini, on teatatud sümptomaatilise hüpoplükeemia juhtudest (vt lõik 4.8). Enamik teatatud juhtudest esines alla kuueaastastel või väikese kehamaasiindeksiga lastel.

Koostoimed

Kui suukaudseid antikoagulante manustatakse koos 6-merkaptopuriiniga, on soovitatav INRi (rahvusvaheline standardsuhe) süvendatud jälgimine (vt lõik 4.5).

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab aspartaami (E951), mis on fenüülalaniini allikas. Ravim võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga inimestele. Prekliinilised ja kliinilised andmed puuduvad, et hinnata aspartaami kasutamist alla 12 nädala vanustel imikutel.

Preparaat sisaldab ka naatriummetüül- ja naatriumetüülparahüdroksübensoaate, mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (võimaliku hiline misega).

See ravim sisaldab sahharoosi. Päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või sukraas-isomaltas puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. Pikaajaline kasutamine suurendab hambakaariese riski ja vastava suuhügieeni säilitamine on vajalik.

Suspensiooni ohutu käsitlemine

Lapsevanemad ja hooldajad peavad vältima Xaluprine kokkupuudet naha või limaskestadega. Kui suspensioon satub nahale või limaskestale, tuleb see kohe seebi ja veega hoolikalt maha pesta (vt lõik 6.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

6-merkaptopuriini manustamine koos toiduga võib süsteemset ekspositsiooni pisut vähendada, kuid tõenäoliselt ei ole sellel kliinilist tähtsust. Seetõttu võib Xaluprine võtta koos toiduga või tühja kõhu peale, kuid patsiendil tuleb manustamisviisi ühtlustada. Annust ei tohi võtta koos piima või piimasaadustega, sest need sisaldavad ksantiini oksüdaasi (6-merkaptopuriini metaboliseerivat ensüümi) ja võivad seetõttu vähendada merkaptopuriini plasmakontsentratsiooni.

Merkaptopuriini toime teistele ravimitele

Samaaegne manustamine kollapalaviku vaktsiiniga on vastunäidustatud, sest immuunpuudulikkusega patsientidel on oht surmaga lõppeva haiguse tekkeks (vt lõik 4.3).

Immuunpuudulikkusega patsiente ei ole soovitatav vaktsineerida ka teiste elusvaktsiinidega (vt lõik 4.4).

On kirjeldatud varfariini hüübimisvastase toime pärssumist, kui seda anti koos 6-merkaptopuriiniga. Samaaegsel manustamisel koos suukaudsete antikoagulantidega on soovitatav jälgida INRi (rahvusvaheline standardiseeritud suhe) väärtust.

Tsütotoksilised ained võivad vähendada fenütoiini imendumist soolestikust. Soovitatav on hoolikalt jälgida seerumi fenütoiinisaldust. Võimalikud on ka teiste epilepsiavastaste ravimite sisalduse muutused. Ravi ajal Xaluprinega tuleb hoolikalt jälgida antiepileptikumide sisaldust seerumis ja vajaduse korral annust kohandada.

Teiste ravimite toime merkaptopuriinile

Kui allopurinooli ja Xaluprine manustatakse samal ajal, on oluline manustada ainult veerand Xaluprine tavaannusest, sest allopurinool vähendab 6-merkaptopuriini metabolismi kiirust ksantiini oksüdaasi vahendusel. Ka teised ksantiini oksüdaasi inhibiitorid, näiteks febüksostaat, võivad vähendada merkaptopuriini metabolismi ja samaaegne manustamine ei ole soovitatav, sest ei ole piisavalt andmeid otsustamiseks, kui palju annust täpselt vähendada.

In vitro tõendid näitavad, et aminosaltsüülhappe derivaadid (nt olsalasiin, mesalasiin või sulfasalasiin) pärssivad 6-merkaptopuriini metaboliseerivat tiopuriini metüültransferaasi ensüümi. Seetõttu tuleb neid samal ajal Xaluprine saavatele patsientidele manustada ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Tõendid 6-merkaptopuriini teratogeensuse kohta inimesel on ebaselged. Seksuaalselt aktiivsed mehed ja naised peavad ravi ajal ning vähemalt kolme kuu jooksul pärast viimase annuse saamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Loomkatsed näitavad embrüotoksilisi ja embrüoletaalseid toimeid (vt lõik 5.3).

Rasedus

Xaluprinet ei tohi kasude ja riskide hoolika hindamiseta anda patsientidele, kes on rasedad või kelle rasestumise tõenäosus on suur.

On kirjeldatud enneaegseid sünde ja väikest sünnikaalu pärast ema ekspositsiooni 6-merkaptopuriinile. Pärast isa või ema ekspositsiooni ravimile on teatatud ka kaasasündinud väärarenditest ja iseeneslikest abortidest. Pärast ema ravimist 6-merkaptopuriini ja teiste keemiaravi preparaatide kombinatsiooniga on kirjeldatud kaasasündinud hulgiväärarendeid.

Värskemast epidemioloogilisest uuringust selgub, et raseduse ajal merkaptopuriinile eksponeeritud naistel ei ole suurem risk sünnitada enneaegu, ajalisi väikese sünnikaalu või kaasasündinud väärarenditega lapsi.

Raseduse ajal merkaptopuriinile eksponeeritud naiste vastasündinud lapsi on soovitatav jälgida hematoloogiliste ja immuunsüsteemi häirete osas.

Imetamine

6-merkaptopuriini on leitud asatiopriinravi saavate naiste ternespiimast ja rinnapiimast ning seetõttu ei tohi Xaluprinet saavad naised last imetada.

Fertiilsus

6-merkaptopuriiniga ravimise mõju inimese fertiilsusele ei tunta, kuid on teateid õnnestunud isaks-/emakssaamisest pärast ravi saamist lapseõlves või teismeliseas. On kirjeldatud mõõduvat rasket oligospermiat, mis järgnes ekspositsioonile 6-merkaptopuriinile kombinatsioonis kortikosteroididega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi mõju kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Toimeaine farmakoloogia põhjal ei saa ennustada kahjulikku mõju neile tegevustele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

6-merkaptopuriiniga ravimise peamine kõrvaltoime on luuüdi supressioon, mis toob kaasa leukopeenia ja trombotsütopeenia.

Merkaptopuriini kohta on vähe kaasaegset kliinilist dokumentatsiooni, millele tuginedes saaks kõrvaltoimete sageduse täpselt kindlaks teha.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimetena on tuvastatud järgmised nähud. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klassi ja sageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskuse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Bakteriaalsed ja viirusinfektsioonid, neutropeeniaga seotud infektsioonid
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Harva	Kasvajad, nagu lümfoproliferatiivsed haigused, nahavähid (melanoomid ja mittemelanoomid), sarkoomid (Kaposi ja mitte-Kaposi sarkoom) ja emakakaela <i>in situ</i> vähk. (vt lõik 4.4).
	Väga harv	Sekundaarne leukeemia ja müelodüsplaasia
	Teadmata	Hepatosplenaalne T-rakuline lümfoom* (vt lõik 4.4)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Luuüdi supressioon, leukopeenia ja trombotsütopeenia
	Sage	Aneemia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Artralgia, nahalööve, ravimipalavik
	Harv	Näo ödeem
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Isutus
	Teadmata	Hüpopglükeemia [†]
Seedetrakti häired	Sage	Stomatiit, kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus.
	Aeg-ajalt	Pankreatiit, haavandid suus
	Väga harv	Seedetrakti haavand
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Sapipais, maksatoksilisus
	Aeg-ajalt	Maksa nekroos
	Teadmata	Portaalhüpertensioon*, nodulaarne regeneratiivne hüperplaasia*, sinusoidne obstruktsiooni sündroom*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Harv	Alopeetsia
	Teadmata	Fotosensitiivsusreaktsioon, nodoosne erüteem
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Harv	Mööduv oligospermia

*Põletikulise soolehaigusega patsientidel; litsentseerimata näidustus.

[†] Lastel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

6-merkaptopuriin on loomadele ja inimestele hepatotoksiline. Histoloogilised leiud inimesel on kinnitanud maksa nekroosi ja sapipaisu.

Hepatotoksilisuse esinemus varieerub suurel määral ja see võib esineda mis tahes annuse puhul, kuid on sagedasem soovitatava annuse ületamisel.

Maksatalitluse testide jälgimine võimaldab varakult avastada maksatoksilisust. Kui ravi 6-merkaptopuriiniga peatatakse piisavalt vara, on see harilikult pöörduv, kuid on esinenud surmaga lõppevaid maksakahjustusi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja nähud

Toimed seedeelundkonnale, sealhulgas iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus ning isutus võivad olla üleannustamisele viitavad varased sümptomid. Põhiline toksiline mõju avaldub luuüdile, põhjustades müelosupressiooni. Kroonilise üleannustamise korral on hematoloogiline toksilisus tõenäoliselt tugevam kui Xaluprine ühekordse sissevõtmise järel. Esineda võib ka maksatalitluse häireid ja gastroenteriiti.

Üleannustamise oht suureneb, kui 6-merkaptopuriiniga samal ajal antakse ksantiini oksüdaasi inhibiitoreid (vt lõik 4.5).

Üleannustamise ravi

Teadaoleva antidoodi puudumisel tuleb verepilti hoolikalt jälgida ja alustada vajaduse korral üldist toetavat ravi koos kohase vereülekandega. 6-merkaptopuriini üleannustamise korral ei pruugi aktiivsed meetmed (nt aktiivsöe või maoloputuse kasutamine) olla efektiivsed, kui neid protseduure ei saa teha annuse sissevõtmisele järgneva 60 minuti jooksul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kasvajavastased ained, antimetaboliidid, puriini analoogid, ATC-kood: L01BB02

Toimemehhanism

6-merkaptopuriin on inaktiivne eelravim, mis toimib puriini antagonistina, kuid vajab tsütotoksilisuse ilmnemiseks liikumist rakku ja rakusisest anabolismi tioguaaniini nukleotiidideks. 6-merkaptopuriini metaboliidid pärivad *de novo* puriini sünteesi ja puriini nukleotiidide interkonversioone. Tioguaaniini nukleotiidid liidetakse nukleiinhapetega ja see aitab kaasa toimeaine tsütotoksilistele mõjudele.

Tavaliselt on 6-merkaptopuriini ja 6-tioguaaniini vahel ristresistentsus.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse 6-merkaptopuriini biosaadavus varieerub indiviiditi suurel määral, mis tuleneb tõenäoliselt presüsteemsest metabolismist. Suukaudsel manustamisel 7 lapsealisele patsiendile annuses 75 mg/m² oli keskmine biosaadavus 16% manustatud annusest, ulatudes 5%-st kuni 37%-ni.

Võrdlevas biosaadavuse uuringus näidati tervetel vabatahtlikel täiskasvanutel (n = 60) 50 mg Xaluprine suukaudse suspensiooni bioekvivalentsust 50 mg võrdlustabletiga AUC osas, kuid mitte C_{max}-i osas. Suukaudse suspensiooni keskmine (90% CI) C_{max} oli 39% (22...58%) kõrgem kui tabletil, ehkki indiviididevaheline varieeruvus (% CV) oli suukaudsel suspensioonil (46%) väiksem kui tabletil (69%).

Biotransformatsioon

6-merkaptopuriini rakusisest anabolismi katalüüsivad mitmed ensüümid, kuni viimaks moodustuvad 6-tioguaaniini nukleotiidid (TGN), kuid TGNiks muundumise käigus moodustuvad mitmed TGN-vaheühendid. Hüpoksaantiini-guaaniini fosforibosüültransferaasi katalüüsiv esimene aste annab tioinosiinmonofosfaadi (TIMP). 6-merkaptopuriiniga toimub ka S-metüülimine ensüümi tiopuriini S-metüültransferaasi (TPMT) abil, mis annab inaktiivse metüülmerkaptopuriini. Kuid TPMT katalüüsib ka peamise nukleotiidmetaboliidi TIMP S-metüülimist, et moodustada metüültioinosiinmonofosfaat (mTIMP). TIMP ja mTIMP inhibeerivad mõlemad fosforibosüülpürofosfaadi aminotransferaasi, puriini *de novo* sünteesimiseks olulist ensüümi. Ksantiini oksüdaas on põhiline kataboolne ensüüm ja see muudab 6-merkaptopuriini inaktiivseks metaboliidiks - 6-tiokarbamiidiks. See eritub uriiniga. Ligikaudu 7% suukaudsest annusest eritub esialgsel kujul 6-merkaptopuriinina 12 tunni jooksul pärast manustamist.

Eritumine

6-merkaptopuriini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 90 ± 30 minutit, kuid aktiivsete metaboliitide poolväärtusaeg (ligikaudu 5 tundi) on pikem kui lähteühendil. Keha näiline kliirens on 4832 ± 2562 ml/min/m². 6-merkaptopuriin siseneb vähesel määral liikvorisse.

6-merkaptopuriin elimineeritakse peamiselt metabolismi teel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisus

Nagu teised antimetaboliidid, on ka 6-merkaptopuriin mutageenne ja põhjustab hiirtel ning rottidel *in vitro* ja *in vivo* kromosoomide aberratsioone.

Kartsinogeensus

Arvestades 6-merkaptopuriini genotoksilist potentsiaali, on see ka potentsiaalne kartsinogeen.

Teratogeensus

Emale mittetoksilistes annustes põhjustab 6-merkaptopuriin hiirtel, rottidel, hamstritel ja küülikutel embrüoletaalsust ning raskeid teratogeenseid toimeid. Embrüotoksilisuse raskusaste ja väärarendite tüüp sõltuvad kõikidel liikidel annuse suuruselt ning tiinuse järgust manustamise ajal.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Ksantaankummi
Aspartaam (E951)
Kontsentreeritud vaarikamahl
Sahharoos
Naatriummetüülparahüdroksübensoaat (E219)
Naatriummetüülparahüdroksübensoaat (E215)
Kaaliumsorbaat (E202)
Naatriumhüdroksiid
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

18 kuud

Pärast esmakordset avamist: 56 päeva

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida pudel tihedalt suletuna (vt lõik 6.6).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Merevaigukollane III tüüpi klaasist pudel, millel on pitseriga lastekindel kork (HDPE koos laiendatud polüetüleenist voodriga), sisaldab 100 ml suukaudset suspensiooni.

Igas pakendis on üks pudel, LDPE pudeliadapter ja 2 annustamissüstalt (1 ml gradueeritud süstal ja 5 ml gradueeritud süstal).

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ohutu käsitlemine

Igaüks, kes käsitseb Xaluprinet, peab pesema käsi enne ja pärast annuse manustamist.

Ekspositsiooniriski vähendamiseks peavad lapsevanemad ja hooldajad kasutama Xaluprine käsitlemisel ühekordseid kaitsekindaid.

Tuleb vältida Xaluprine kokkupuudet naha või limaskestadega. Kui Xaluprine satub nahale või limaskestale, tuleb see kohe seebi ja veega hoolikalt maha pesta. Mahavalgunud vedelik tuleb kohe ära pühkida.

Rasedad, rasestumist planeerivad või imetavad naised ei tohi Xaluprinet käsitseda.

Lapsevanematele/hooldajatele ning patsientidele tuleb soovitada hoida Xaluprinet laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, eelistatult lukustatud kapis. Juhuslik allaneelamine võib lastele olla surmav.

Hoidke pudelit tihedalt suletuna, et kaitsta toote terviklikkust ja vähendada juhusliku väljavalgumise ohtu.

Pudelit tuleb vähemalt 30 sekundit tugevasti loksutada, et tagada suukaudse suspensiooni korralik segunemine.

Jäätmekäitlus

Xaluprine on tsütotoksiline ravim. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/727/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09. märts 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18 november 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xaluprine 20 mg/ml suukaudne suspensioon
Merkaptopuriin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks milliliiter suspensiooni sisaldab 20 mg merkaptopuriini (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab veel naatriummetüülparahüdroksübensoaati (E219), naatriumetüülparahüdroksübensoaati (E215), kaaliumsorbaati (E202), naatriumhüdroksiidi, aspartaami (E951) ja sahharoosi. Lisateave on pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon.

100 ml klaaspudel
Pudeliadapter
1 ml ja 5 ml annustamissüstlad

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Võtta arsti juhiste kohaselt, kasutada kaasasolevaid annustamissüstlaid.

Enne kasutamist tuleb vähemalt 30 sekundit tugevasti loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

56 päeva pärast esmakordset avamist visake ravim ära.

Avatud kuupäev:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/727/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xaluprine 20 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

|

|

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xaluprine 20 mg/ml suukaudne suspensioon
Merkaptopuriin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml suspensiooni sisaldab 20 mg merkaptopuriini (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab veel naatriummetüülparahüdroksübensoaati (E219), naatriumetüülparahüdroksübensoaati (E215), kaaliumsorbaati (E202), naatriumhüdroksiidi, aspartaami (E951) ja sahharoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon.

100 ml.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Võtta arsti juhiste järgi, kasutada kaasasolevaid annustamissüstlaid.

Enne kasutamist tuleb vähemalt 30 sekundit tugevasti loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

56 päeva pärast esmakordset avamist visake ravim ära.

Avatud kuupäev:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/727/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Xaluprine 20 mg/ml suukaudne suspensioon merkaptopuriin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xaluprine ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xaluprine võtmist
3. Kuidas Xaluprinet võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xaluprinet säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xaluprine ja milleks seda kasutatakse

Xaluprine sisaldab merkaptopuriini. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tsütotoksilisteks aineteks (kutsutakse ka keemiaraviks).

Ravimit Xaluprine kasutatakse ägeda lümfoblastleukeemia korral (nimetatakse ka äge lümfoidne leukeemia või ALL). See on kiiresti arenev haigus, mis suurendab uute valgevereliblede arvu. Uued valgeverelibled on ebaküpsed (ei ole täielikult välja kujunenud) ja ei saa normaalselt kasvada ega töötada. Seetõttu ei suuda need nakkuste vastu võidelda ja võivad põhjustada verejookse.

Küsi oma arstilt, kui te soovite selle haiguse kohta rohkem selgitusi.

2. Mida on vaja teada enne Xaluprine võtmist

- **Xaluprinet ei tohi võtta**, kui olete merkaptopuriini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- **Ärge laske ennast Xaluprine võtmise ajal vaktsineerida** kollapalaviku vastu, sest see võib lõppeda surmaga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xaluprine võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te olete vaktsineeritud kollapalaviku vastu;
- kui teil on neeru- või maksaprobleeme, sest teie arstil võib olla vaja kontrollida, kas nende elundite talitus on normaalne;
- kui teil on seisund, mille puhul teie organism toodab liiga vähe ensüümi nimega TPMT (tiopuriini metüültransferaas), sest arstil võib olla vaja teie annust kohandada;
- kui te kavatsete saada lapse. See käib nii meeste kui ka naiste kohta. Xaluprine võib kahjustada teie seemne- või munarakke (vt Rasedus, imetamine ja viljakus allpool).

Kui te saate immunosupressiivset ravi, võib Xaluprine'i võtmine suurendada teie riski:

- kasvajate, sh nahavähi tekkeks; kui te võtate Xaluprine'i, vältige ülemäära kokkupuudet päikesevalgusega, kandke kaitsvat riietust ja kasutage suure kaitsefaktoriga päikesekreemi;
- lümfoproliferatiivsete haiguste tekkeks;
 - ravi Xaluprine'iga suurendab teie riski haigestuda vähiliiki, mida nimetatakse lümfoproliferatiivseks haiguseks. Raviskeem, mis sisaldab mitut immunosupressanti (sh tiopuriinid), võib põhjustada surma.
 - Mitme samaaegselt manustatava immunosupressandi kombinatsioon suurendab viirusinfektsiooniga seotud (Epsteini-Barri viirusega (EBV) seotud lümfoproliferatiivsed haigused) lümfisüsteemi häirete riski.

Xaluprine'i võtmine võib suurendada teie riski:

- saada raske haigus nimega makrofaagide aktiveerumise sündroom (valgeliblede ülemäärane aktiveerumine, mida seostatakse põletikuga), mis tavaliselt tekib teatud tüüpi artriiti põdevatel isikutel

Mõnedel põletikulise soolehaigusega patsientidel, kes said 6-merkaptopuriini, arenes välja haruldane ja agressiivne kasvaja, mida nimetatakse hepatosplenaalseks T-rakuliseks lümfoomiks (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“)

Infektsioonid

Ravimi Xaluprine kasutamise korral suureneb viirus-, seen- ja bakteriaalsete infektsioonide risk ning infektsioonid võivad olla raskekujulisemad. Vt ka lõik 4.

Teavitage arsti enne ravi alustamist sellest, kas teil on olnud tuulerõugeid, vöötohatist või B-hepatiiti (viiruse põhjustatud maksahaigust).

Geeni NUDT15 mutatsioon

Kui teil on pärilik geeni NUDT15 mutatsioon (see geen osaleb organismis ravimi Xaluprine lagundamises), kaasneb teil raviga suurem infektsioonide tekke ja juuste väljalangemise risk, mistõttu võib arst määrata teile tavapärasest väiksema annuse.

Vältige oma naha, silmade ja nina kokkupuudet Xaluprinega. Kui ravimit satub juhuslikult silma või ninna, loputage seda kohta veega.

Kui te ei ole kindel, kas mõni ülaltoodud variantidest kehtib ka teie kohta, rääkige sellest oma arsti või apteekriga enne Xaluprine võtmist.

Lapsed ja noorukid

Lastel, peamiselt alla kuueaastatel või väikese kehamassiindeksiga lastel, on mõnikord täheldatud madalat veresuhkru taset. Selle tekkimisel pidage nõu oma lapse arstiga.

Muud ravimid ja Xaluprine

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on, et te räägiksite oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- muud tsütotoksilised ravimid (keemiaravi): kasutamisel koos Xaluprinega on suurem kõrvaltoimete, näiteks aneemia tekkimise oht;
- allopurinool või febüksostaat (kasutatakse podagra raviks);
- suukaudsed antikoagulandid (kasutatakse vere vedeldamiseks);
- olsalasiin või mesalasiin (kasutatakse soolehaiguse korral, mida nimetatakse haavandiliseks jämesoolepõletikuks);
- sulfasalasiin (kasutatakse reumatoidartriidi või haavandilise jämesoolepõletiku korral);
- epilepsiaravimid, näiteks fenütoiin, karbamasepiin. Võib olla vaja jälgida epilepsiaavastaste ravimite sisaldust veres ja vajaduse korral kohandada annuseid.

Vaktsineerimine Xaluprine võtmise ajal

Kui teid hakatakse vaktsineerima, peate enne rääkida oma arsti või meditsiiniõega. Vaktsineerimine elusvaktsiinidega (näiteks lastehalvatus, leetrid, mumps ja punetised) ei ole soovitatav, sest vaktsineerimine Xaluprine võtmise ajal võib tekitada nakkuse.

Xaluprine koos toidu ja joogiga

Ravimit Xaluprine võib võtta koos toiduga või tühja kõhu peale. Siiski peab valitud viis olema päevast-päeva samasugune.

Ärge võtke ravimit Xaluprine samal ajal piima või piimasaadustega, sest need võivad muuta ravimi vähem efektiivseks. Ravimit Xaluprine tuleb võtta vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast piima või piimasaaduste tarvitamist.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Ärge võtke ravimit Xaluprine, kui te kavatsete saada lapse. See käib nii meeste kui ka naiste kohta. Xaluprine võib kahjustada teie seemne- või munarakke. Kui teie võtate või teie partner võtab ravimit Xaluprine, tuleb raseduse vältimiseks kasutada usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid. Nii mehed kui ka naised peavad jätkama efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist vähemalt 3 kuud pärast ravi lõppu. Kui te juba olete rase, rääkige enne Xaluprine võtmist oma arstiga.

Ravimit Xaluprine ei tohi käsitseda naised, kes on rasedad, kavatsevad rasedaks jääda või imetavad last.

Ärge imetage last Xaluprine võtmise ajal. Küsige arstilt, apteekrilt või ämmaemandalt nõu.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei arvata, et Xaluprine mõjutaks teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid, kuid selle kinnitamiseks ei ole uuringuid tehtud.

Xaluprine sisaldab aspartaami, naatriummetüülparahüdroksübensoaati (E219), naatriummetüülparahüdroksübensoaati (E215) ja sahharoosi

Ravim sisaldab 3 mg aspartaami (E951) ühes ml-s. Aspartaam on fenüülalaniini allikas. See võib olla kahjulik, kui teil on fenüülketonuuria, mis on harvaesinev geneetiline häire, mille korral fenüülalaniini ei lammutata ja see koguneb organismi.

Xaluprine sisaldab ka naatriummetüülparahüdroksübensoaati (E219) ja naatriummetüülparahüdroksübensoaati (E215), mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (võimaliku hiline misega).

Xaluprine sisaldab sahharoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne ravimi võtmist nõu oma arstiga. Võib kahjustada hambaid.

3. Kuidas Xaluprinet võtta

Ravimit Xaluprinet tohib teile määrata ainult eriarst, kellel on kogemusi verehaiguste ravimisega.

- Kui te võtate ravimit Xaluprine, teeb teie arst teile regulaarselt vereanalüüse. Seda tehakse selleks, et kontrollida teie veres olevate rakkude hulka ja liiki ning veenduda, et teie maks töötab korralikult.
- Teie arst võib paluda teil teha ka muid vere- ja uriinianalüüse, et jälgida kusihaige sisaldust. Kusihaige on kehas looduslikult esinev keemiline ühend, mille sisaldus võib Xaluprine võtmise ajal suurenedada.
- Nende analüüside tulemusel võib teie arst mõnikord Xaluprine annust muuta.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Täiskasvanutel, noorukitel ja lastel on tavaline algannus vahemikus 25...75 mg/m² kehapindala kohta päevas. Arst määrab teie jaoks õige annuse. Mõnikord võib teie arst Xaluprine annust muuta, näiteks erinevate analüüside tulemusel. Kui te ei ole kindel, kui palju ravimit võtta, küsige alati arstilt või meditsiiniõelt.

Ravimi efektiivsemaks muutmiseks on oluline võtta ravimit Xaluprine õhtuti.

Te võite ravimit võtta koos toiduga või tühja kõhu peale, kuid valitud viis peab olema päevast-päeva samasugune. Te peate ravimit võtma vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast piima või piimasaaduste tarvitamist.

Xaluprine pakendis on üks pudel ravimiga, kork, pudeliadapter ja kaks annustamissüstalt (1 ml süstal ja 5 ml süstal). Kasutage ravimi võtmiseks alati kaasasolevaid süstlaid.

Oluline on kasutada ravimi võtmiseks õiget annustamissüstalt. Sõltuvalt teile määratud annusest annab teie arst või apteeker teile nõu, millist süstalt kasutada.

Väiksem 1 ml süstal, millel on märgitud kogused 0,1 kuni 1 ml, on mõeldud 1 ml või väiksemate annuste mõõtmiseks. Seda tuleb teil kasutada siis, kui teil on vaja võtta koguanus 1 ml või vähem (iga gradueringimine 0,1 ml sisaldab 2 mg merkaptopuriini).

Suurem 5 ml süstal, millele on märgitud kogused 1 ml kuni 5 ml, on mõeldud 1 ml-st suuremate annuste mõõtmiseks. Seda tuleb teil kasutada siis, kui teil on vaja võtta 1 ml-st suurem koguanus (iga gradueringimine 0,2 ml sisaldab 4 mg merkaptopuriini).

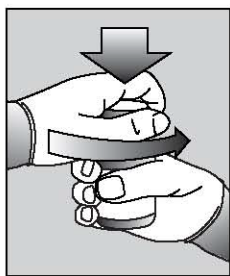
Kui te olete annust manustav lapsevanem või hooldaja, peske käsi enne ja pärast annuse manustamist. Pühkige mahavalgunud vedelik kohe ära. Kokkupuuteohtu vähendamiseks tuleb Xaluprine käsitsemisel kanda ühekordselt kasutatavaid kindaid.

Kui Xaluprine satub nahale, silma või ninna, tuleb ravimijääk kohe ja põhjalikult seebi ning veega maha pesta.

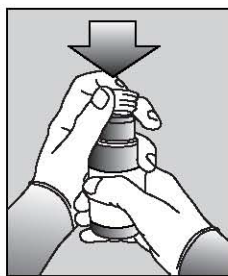
Ravimi kasutamisel järgige alltoodud juhiseid.



Joonis 1



Joonis 2



Joonis 3



Joonis 4



Joonis 5

1. Enne Xaluprine puudutamist pange kätte ühekordselt kasutatavad kindad.
2. **Loksutage pudelit tugevasti vähemalt 30 sekundit**, et tagada ravimi korralik segunemine (**Joonis 1**).
3. Eemaldage pudelilt kork (**Joonis 2**), lükake adapter tugevasti pudeli otsa ja jätke see sinna edasiste annuste võtmiseks (**Joonis 3**).
4. Lükake annustamissüstla ots adapteril olemasse auku (**Joonis 4**). **Teie arst või apteeker annab teile nõu, millist süstalt on õige annuse saamiseks vaja kasutada, kas 1 ml või 5 ml.**
5. Keerake pudel tagurpidi (**Joonis 5**).
6. Tõmmake süstlakolb tagasi nii, et ravim tõmmatakse pudelist süstlasse. Tõmmake kolb tagasi kuni skaalal oleva punktini, mis vastab määratud annusele (**Joonis 5**). Kui te ei ole kindel, kui palju ravimit süstlasse tõmmata, küsige alati nõu oma arstilt või meditsiiniõelt.
7. Keerake pudel õigetpidi ja eemaldage süstal ettevaatlikult adapteri küljest, hoides seda kolvi asemel süstlatorust.
8. Pange süstlaots õrnalt suhu põse sisepinna vastu.
9. Lükake kolb aeglaselt ja õrnalt alla, pritsige ravim põse sisepinnale ja neelake ravim alla. **ÄRGE** lükake kolbi jõuliselt alla ega pritsige ravimit suu tagaossa või kurku, sest te võite lämbuda.
10. Võtke süstal suust välja.
11. Neelake suukaudse suspensiooni annus alla ja jooge seejärel natuke vett kindlustamaks, et ravimit ei jää suhu.
12. Pange kork tagasi pudelile, kuid jätke adapter oma kohale. Veenduge, et kork on tugevasti suletud.
13. Peske süstalt sooja veega ja loputage hoolikalt. Hoidke süstalt vee all ja liigutage kolbi mitu korda üles-alla kindlustamaks, et süstla sisepind on puhas. Laske süstlal täielikult õhu käes kuivada, enne kui te seda jälle annustamiseks kasutate. Ärge pühkige kuivaks. Säilitage süstalt puhtas kohas koos ravimiga.

Korrake ülaltoodut iga annuse puhul oma arsti või apteekri juhiste järgi.

Kui te võtate Xaluprinet rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Xaluprinet ettenähtust rohkem, rääkige sellest kohe oma arstile või minge haiglasse. Teil võib esineda iiveldust, oksendamist või kõhulahtisust. Võtke ravimi pakend ja infoleht enesega kaasa.

Kui te unustate Xaluprinet võtta

Rääkige oma arstile. **Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.**

Kui te lõpetate Xaluprine võtmise

Ärge lõpetage ravimi võtmist, kui arst ei ole andnud selleks korraldust, vastasel korral võib teie seisund halveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib ükskõik milline järgnevatest kõrvaltoimetest, rääkige oma eriarstiga või minge kohe haiglasse.

Allergiline reaktsioon, mille nähud võivad olla:

- nahalööbed,
- kõrge kehatemperatuur,
- liigesevalu,
- tursunud nägu,
- nahasõlmed (nodosne erüteem) (sagedus teadmata).

Igasugused palaviku või infektsiooni nähud (kurguvalu, suu valulikkus või urineerimisprobleemid).

Igasugused **ootamatud** verevalumid või verejooksud, sest see võib tähendada, et teatud tüüpi vererakke toodetakse liiga vähe.

Äkki tekkiv halb enesetunne (isegi normaalse kehatemperatuuri juures) ning kõhuvalu ja iiveldus, sest need võivad olla kõhunäärme põletiku tundemärgid.
Silmavalgete või naha kollasemaks muutumine (ikterus).

Kui teil on kõhulahtisus.

Rääkige oma arstile, kui teil on ükskõik milline järgnevatest kõrvaltoimetest, mis võivad samuti esineda selle ravimi kasutamise puhul.

Väga sage (esineb rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- valgete vereliblede ja vereliistakute arvu vähenemine (võib ilmned vereanalüüsides).

Sage (esineb vähem kui 1 inimesel 10-st):

- iiveldus või oksendamine;
- maksakahjustus – see võib ilmned vereanalüüsides;
- punaste vereliblede arvu vähenemine, mis võib muuta teid väsinuks, jõuetuks või panna teid hingeldama (seda nimetatakse aneemiaks);
- söögiisu kadumine;
- kõhulahtisus;
- põletik suus (stomatiit).

Aeg-ajalt (esineb vähem kui 1 inimesel 100-st):

- haavandid suus,
- kõhunäärme põletik,
- liigesevalu,
- nahalööve,
- palavik,
- püsiv maksakahjustus (maksa nekroos).

Harva (esineb vähem kui 1 inimesel 1000-st):

- juuste väljalangemine,
- meestel lühiajaline seemnerakkude väike hulk,
- tursunud nägu,
- mitmesugused vähiliigid, sh vere-, lümfi- ja nahavähid.

Väga harva (esineb vähem kui 1 inimesel 10 000-st):

- ravitavast erinevat tüüpi leukeemia,
- haavandid soolestikus.

Teised kõrvaltoimed (sagedus on teadmata)

- haruldane kasvajatüüp (hepatosplenaalne T-rakuline lümfoom), (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“),
- nahareaktsioone põhjustav tundlikkus päikesevalgusele.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia) – sagedus pole teada.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise

teatada riikliku teavitussüsteemi, (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xaluprinet säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, soovitatavalt lukustatud kapis. Juhuslik allaneelamine võib lastele olla surmav.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja pudelil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 25°C.
- Hoidke pudelit tihedalt suletuna, et vältida ravimi riknemist ja vähendada juhusliku väljavalgumise ohtu.
- 56 päeva pärast pudeli esmakordset avamist visake kogu kasutamata jäänud sisu minema.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka.. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xaluprine sisaldab

Toimeaine on merkaptopuriin (monohüdraadina). Üks milliliiter suspensiooni sisaldab 20 mg merkaptopuriinmonohüdraati.

Abiained on ksantaankummi, aspartaam (E951), kontsentreeritud vaarikamahl, sahharoos, naatriummetüülparahüdroksübensoaat (E219), naatriumetüülparahüdroksübensoaat (E215), kaaliumsorbaat (E202), naatriumhüdroksiid ja puhastatud vesi (vt lõigus 2 lisateavet aspartaami, naatriummetüülparahüdroksübensoadi (E219), naatriumetüülparahüdroksübensoadi (E215) ja sahharoosi kohta).

Kuidas Xaluprine välja näeb ja pakendi sisu

Xaluprine on roosa kuni pruun suukaudne suspensioon. Seda müüakse 100 ml klaaspudelites, millel on lastekindel kork. Ühes pakendis on üks pudel, pudeliadapter ja kaks annustamissüstalt (1 ml gradueeritud süstal ja 5 ml gradueeritud süstal). Teie arst või apteeker soovib ettenähtud annuse põhjal, millist süstalt kasutada.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.