

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xaluprine 20 mg/ml belsőleges szuszpenzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg merkaptopurint tartalmaz (monohidrát formájában) a szuszpenzió milliliterenként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

3 mg aszpartámot, 1 mg metil-hidroxi-benzoátot (nátrium-só formájában), 0,5 mg etil-hidroxibenzoátot (nátrium-só formájában) és (nyomokban) szacharózt tartalmaz a szuszpenzió milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges szuszpenzió.

A szuszpenzió rózsaszínes-barnás színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Xaluprine felnőttek, serdülők és gyermekek akut lymphoblastos leukaemiájának (ALL) kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Xaluprine-kezelést akut lymphoblastos leukaemiában szenvedő betegek kezelésében jártas orvosoknak vagy egyéb egészségügyi szakembernek kell felügyelnie.

Adagolás

Az adagot a hematotoxicitás gondos ellenőrzése mellett, az adott betegre szabottan és körültekintően kell beállítani az alkalmazott kezelési protokollnak megfelelően. A kezelés fázisától függően a kezdő-, illetve a céldózis általában napi 25–75 mg/m² testfelszín (BSA, *body surface area*) között változik, de a tiopurin-metil-transzferáz (TPMT) enzim csökkent aktivitása vagy hiánya esetén ennél alacsonyabbnak kell lennie (lásd 4.4 pont).

25 mg/m ²			50 mg/m ²			75 mg/m ²		
BSA (m ²)	Adag (mg)	Mennyiség (ml)	BSA (m ²)	Adag (mg)	Mennyiség (ml)	BSA (m ²)	Adag (mg)	Mennyiség (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

A 6-merkaptopurint a polimorf TPMT-enzim metabolizálja. Az öröklötten alacsony TPMT-aktivitású, illetve TPMT-aktivitással nem rendelkező betegek esetében fokozott a merkaptopurin hagyományos adagolásából származó toxicitás kockázata, és általában jelentős dóziscsökkentés szükséges. A hiányzó vagy csökkent TPMT-aktivitású betegek azonosítására alkalmazható a TPMT-genotipizálás vagy -fenotipizálás. A Xaluprine-kezelésben részesülő betegeknél a TPMT vizsgálata nem helyettesítheti a hematológiai monitorozást.

Homozigóta deficiencia esetén nem állapították meg az optimális kezdő dózist (lásd 4.4 pont).

Különleges betegpopulációk

Idősek

Időseknél nem végeztek specifikus vizsgálatokat. Ezeknél a betegeknél azonban ajánlott a vese- és a májfunkció figyelemmel kísérése, és bármilyen károsodás esetén mérlegelendő a Xaluprine adagjának csökkentése.

Vesekárosodás

Mivel a 6-merkaptopurin farmakokinetikáját vesekárosodás esetén az előírásoknak megfelelően nem vizsgálták, nem adható konkrét adagolási ajánlás. Mivel a károsodott vesefunkció a merkaptopurin és metabolitjainak a lassabb kiválasztását eredményezheti, így kumulatív hatásuk jelentősebb lesz, károsodott vesefunkciójú betegeknél mérlegelendő a kezdődózis csökkentése. A betegeknél gondosan figyelemmel kell kísérni az adagolással összefüggő mellékhatásokat.

Májkárosodás

Mivel a 6-merkaptopurin farmakokinetikáját májkárosodás esetén az előírásoknak megfelelően nem vizsgálták, nem adható konkrét adagolási ajánlás. Mivel fennáll a kockázat, hogy a merkaptopurin kiválasztása lelassul, károsodott májfunkciójú betegeknél mérlegelendő a kezdődózis csökkentése. A betegeknél gondosan figyelemmel kell kísérni az adagolással összefüggő mellékhatásokat (lásd 4.4 pont).

Váltás tablettáról belsőleges szuszpenzióra és fordítva

A 6-merkaptopurin tablettá formájában is rendelkezésre áll. A 6-merkaptopurin belsőleges szuszpenzió és tablettá a plazma-csúcskoncentrációkat tekintve biológiailag nem egyenértékű, ezért a gyógyszerforma váltásakor a beteg intenzívebb hematológiai monitorozása javasolt (lásd 5.2 pont).

Kombinált adagolás xantin-oxidáz-gátlókkal

Az allopurinol és egyéb xantin-oxidáz-gátlók csökkentik a 6-merkaptopurin katabolizmusának sebességét. Allopurinol és 6-merkaptopurin együttes alkalmazása esetén fontos, hogy a 6-merkaptopurin szokásos adagjának csak a negyede adható. Egyéb xantin-oxidáz-gátlók kerülendők (lásd 4.5 pont).

NUDT15 génvariánssal rendelkező betegek

Az öröklött NUDT15 génmutációval rendelkező betegeknél magasabb a súlyos 6-merkaptopurin-toxicitás kockázata (lásd 4.4 pont). Ezeknél a betegeknél általában dóziscsökkentésre van szükség, különösen azoknál, akik a NUDT15 génvariánsra nézve homozigóták (lásd 4.4 pont). A NUDT15 génvariánsok a genotípus vizsgálata mérlegelhető a 6-merkaptopurin-kezelés megkezdése előtt. Minden esetben szükséges a vérkép szoros monitorozása.

Az alkalmazás módja

A Xaluprine belsőleges alkalmazású, és adagolása előtt ismételt diszpergálás szükséges (erőteljes rázás legalább 30 másodpercig).

A belsőleges szuszpenzió felírt adagjának pontos kiméréséhez két adagolófecskendő (egy 1 ml és egy 5 ml) van mellékelve. Javasolt, hogy az egészségügyi szakember mutassa meg a betegnek, illetve gondozójának, hogy melyik fecskendőt kell használni a megfelelő mennyiség alkalmazása érdekében.

A Xaluprine bevehető étkezés közben vagy éhgyomorral, de a betegeknél tartaniuk kell magukat egyfajta alkalmazási módhoz. Az adag nem vehető be tejjel vagy tejtermékekkel (lásd 4.5 pont). A Xaluprine-t legalább 1 órával a tej vagy tejtermékek előtt, vagy 2 órával azok után kell bevenni.

A 6-merkaptopurin farmakokinetikai és hatásossági mutatói diurnális ingadozást mutatnak. A reggeli alkalmazással összehasonlítva az esti alkalmazás mellett csökkenhet a relapszus kockázata. A Xaluprine napi adagját ezért este kell bevenni.

Az adag biztos és következetes gyomorba juttatásának elősegítése érdekében a Xaluprine minden egyes adagjának bevétele után vizet kell inni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Sárgaláz elleni védőoltással történő egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Citotoxicitás és hematológiai monitorozás

A 6-merkaptopurin-kezelés csontvelő-szuppressziót okoz, amely leucopeniához, thrombocytopeniához, és ritkábban anemiához (vérszegénység) vezet. A kezelés alatt a hematológiai paraméterek gondos monitorozása szükséges. A leukocita- és trombocitaszám a kezelés leállítását követően is csökken, ezért a sejtszámok rendellenesen nagymértékű csökkenésének első tünete esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni. A csontvelő-szuppresszió visszafordítható, ha a 6-merkaptopurin adagolását elég korán megszakítják.

Bizonyos személyek, akiknél a TPMT-enzim aktivitásának öröklött elégtelensége áll fenn, nagyon érzékenyek a 6-merkaptopurin mieloszuppresszív hatására, és esetükben a 6-merkaptopurin-kezelés megkezdése után rendkívül gyorsan csontvelő-depresszió alakulhat ki. A problémát súlyosbíthatja a TPMT-enzim aktivitását gátló hatóanyagok egyidejű alkalmazása, mint amilyen például az olszalazin, a meszalazin vagy a szulfaszalazin. Néhány laboratóriumban elérhető a TPMT-deficiencia vizsgálata, habár nem bizonyított, hogy ezekkel a vizsgálatokkal kiszűrhető az összes, a súlyos toxicitás veszélyének kitétt beteg. Ezért a vérkép gondos monitorozása szükséges. Homozigóta TPMT-deficienciát hordozó betegeknél az életveszélyes csontvelő-szuppresszió kialakulásának elkerülése érdekében általánosságban jelentősen csökkenteni kell az adagokat.

A 6-merkaptopurint egyéb citotoxikus szerekekkel kombinációban kapó betegeknél a csökkent TPMT-aktivitás és a másodlagos leukemiák, illetve myelodysplasiák közötti lehetséges összefüggésről számoltak be (lásd 4.8 pont).

Immunszuppresszió

Élő organizmust tartalmazó oltóanyaggal történő immunizálás esetén potenciálisan megfertőződhet a legyengült immunrendszerű gazdaszervezet. Emiatt nem javasolt az élő organizmust tartalmazó oltóanyagokkal történő immunizálás.

Hepatotoxicitás

A Xaluprine májkárosító hatású, ezért a kezelés ideje alatt hetente meg kell vizsgálni a májfunkciót. Gyakoribb monitorozás javasolható azoknál, akiknél már előzőleg is fennállt valamely májbetegség, illetve azoknál, akik más, potenciálisan hepatotoxicus kezelésben részesültek. A beteget utasítani kell, hogy a sárgaság egyértelmű tünetei esetén azonnal hagyjon fel a Xaluprine alkalmazásával (lásd 4.8 pont).

Vesetoxicitás

A remisszió indukciója alatt, amikor a gyors sejtlízis történik, a vér és a vizelet húgysavszintjét figyelemmel kell kísérni, ugyanis hyperuricaemia és/vagy hyperuricosuria alakulhat ki, húgysav eredetű nephropathia kockázata mellett. A hidratáció és a vizelet lúgosítása minimalizálhatja a vesét érintő szövődmények esélyét.

Hasnyálmirigy-gyulladás a gyulladós bélbetegségben szenvedő betegek nem törzskönyvi indikáció szerinti kezelése esetén

Hasnyálmirigy-gyulladást jelentettek $\geq 1/100$ - $< 1/10$ („gyakori”) gyakorisággal a nem engedélyezett gyulladós bélbetegség indikáció miatt kezelt betegeknél.

Mutagenitás és karcinogenitás

Immunszuppresszív, köztük merkaptopurin kezelésben részesülő betegeknél fokozott a limfoproliferatív betegségek és egyéb malignus folyamatok, különösen a bőrrákok (melanóma és nem melanóma), a szarkómák (Kaposi és nem Kaposi) és az *in situ* méhnyakrák kialakulásának a kockázata. A fokozott kockázat valószínűleg az immunszuppresszió mértékével és időtartamával van összefüggésben. Beszámoltak arról, hogy az immunszuppresszió megszakítása a limfoproliferatív betegség részleges regressziójához vezethet.

A többféle immunszuppresszív gyógyszert (köztük tiopurinokat) tartalmazó kezelést ezért körültekintően kell alkalmazni, mivel az limfoproliferatív betegségekhez vezethet, amikkel összefüggésben egyes esetekben halálesetekről számoltak be. Több immunszuppresszáns kombinációja egyidejűleg adva fokozza az Epstein–Barr-vírushoz (EBV) társuló limfoproliferatív betegségek kockázatát.

Megfigyelték, hogy egy vesekarcinómában szenvedő betegnél, aki a 6-merkaptopurin meg nem nevezett dózisát kapta, továbbá 0,4–1,0 mg/kg/nap adagokkal kezelt krónikus vesebetegeknél nő a kromoszóma-rendellenességek száma leukémiás betegek perifériás limfocitáiban.

A sejtekben található dezoxiribonukleinsavra (DNS) kifejtett hatásának fényében a 6-merkaptopurin potenciálisan karcinogén, és a kezelés esetén mérlegelendő a karcinogenezis elméleti kockázata.

Hepatoszplenikus T-sejtes limfómát jelentettek azatioprinnel (a 6-merkaptopurin előgyógyszere) vagy 6-merkaptopurinnal kezelt gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegségben* szenvedő betegeknél, akik ezzel egy időben TNF-alfa-ellenes antitest-terápiát is kaphatnak. Ez a ritka T-sejtes limfómátípus agresszív lefolyású, és gyakran végzetes kimenetelű (lásd még 4.8 pont).

*gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegség (inflammatory bowel disease, IBD) esetén az alkalmazása nincs jóváhagyva.

Makrofág-aktivációs szindróma

A makrofág aktivációs szindróma (MAS) egy ismert, életveszélyes betegség, amely autoimmun betegségekben, főként gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegségben (IBD) (nem engedélyezett javallat) szenvedő betegeknél alakulhat ki, és a merkaptopurin kezelés fokozhatja a beteg fogékonyt az erre az állapotra. Amennyiben MAS jelentkezik vagy annak gyanúja merül fel, a kivizsgálást és a kezelést a lehető leghamarabb el kell kezdeni, és a merkaptopurin kezelést fel kell függeszteni. Az orvosoknak figyelniük kell a fertőzések, például az EBV és a citomegalovírus (CMV) tüneteire, mivel ezek a MAS ismert kiváltói.

Fertőzések

Kimutatták, hogy az önmagában vagy más immunszuppresszáns szerekkel – többek között kortikoszteroiddal – kombinációban alkalmazott 6-merkaptopurinnal kezelt betegek fokozottan fogékonyak a vírusos, gombás és bakteriális fertőzésekre, többek között súlyos és atípusos fertőzésekre és vírusreaktivációra. A fertőző betegségek és a szövődmények súlyosabbak lehetnek ezeknél a betegeknél, mint a nem kezelt betegeknél.

A kezelés megkezdése előtt figyelembe kell a korábbi varicella zoster vírusexpozíciót és -fertőzést. A helyi irányelvek tekintetbe vehetők, szükség esetén a profilaktikus kezelést is beleértve. A kezelés megkezdése előtt a hepatitis B szerológiai vizsgálat mérlegelendő. A helyi irányelvek mérlegelhetők, beleértve a profilaktikus kezelést is azokban az esetekben, amikor a szerológiai teszt pozitív volt. ALL miatt 6-merkaptopurint kapó betegeknél neutropeniás sepsis eseteiről számoltak be.

NUDT15 génvariánssal rendelkező betegek

Az öröklött NUDT15 génmutációval rendelkező betegeknél a hagyományos adagolású tiopurin-kezelés miatt magasabb a súlyos 6-merkaptopurin-toxicitás, mint például a korai leukopenia és alopecia kockázata. Náluk általában dóziscsökkentésre van szükség, különösen azoknál, akik a NUDT15 génvariánsra nézve homozigóták (lásd 4.2 pont). A NUDT15 c.415C>T gyakorisága etnikai variabilitást mutat: körülbelül 10% a kelet-ázsiaiak, 4% a hispánok, 0,2% az európaiak és 0% az afrikaiak között. Minden esetben szükséges a vérkép szoros monitorozása.

Gyermekek és serdülők

Szimptomatikus hypoglykaemia eseteit jelentették akut lymphoblastos leukémiában (ALL) szenvedő, 6-merkaptopurinnal kezelt gyermekeknél (lásd 4.8 pont). A legtöbb bejelentett eset hat éves kor alatti, illetve alacsony testtömegindexszel rendelkező gyermeknél fordult elő.

Gyógyszerkölsönhatások

Orális antikoagulánsok és 6-merkaptopurin egyidejű alkalmazása esetén javasolt az INR (nemzetközi normalizált ráta) fokozott monitorozása (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

A gyógyszer aszpartámot (E951) tartalmaz, ami fenilalanin-forrás. Ez a fenilketonuriában szenvedők esetében káros lehet.

Nincsenek elérhető nemklinikai és klinikai adatok az aszpartám 12 hetesnél fiatalabb csecsemőknél való alkalmazásának megítéléséhez.

Nátrium-metil-parahidroxibenzoátot és nátrium-etil-parahidroxibenzoátot is tartalmaz, amelyek allergiás reakciót okozhatnak (ezek esetleg később jelentkeznek).

A készítmény szacharózt tartalmaz. A ritka, örökletes fruktóz-intoleranciában, glükóz-galaktóz felszívódási zavarban vagy szacharóz-izomaltáz elégtelenségben szenvedő betegeknek nem szabad alkalmazniuk ezt a gyógyszert. Hosszú távú alkalmazás mellett nő a fogszuvasodás veszélye, ezért lényeges a megfelelő fog- és szájápolás.

A szuszpenzió biztonságos kezelése

A szülők és a gondozók óvakodjanak attól, hogy a Xaluprine a bőrrel vagy a nyálkahártyával érintkezésbe kerüljön. Ha a szuszpenzió véletlenül mégis érintkezik a bőrrel vagy a nyálkahártyával, akkor szappanos vízzel azonnal és alaposan le kell mosni (lásd 6.6 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A 6-merkaptopurin étkezés közbeni alkalmazása során, némileg csökkenhet a szisztémás expozíció, de ennek valószínűleg nincs klinikai jelentősége. A Xaluprine ezért bevehető étkezés közben vagy éhgyomorral, de a betegeknek tartaniuk kell magukat egyfajta alkalmazási módhoz. Az adag nem vehető be tejjel vagy tejtermékekkel, mert ezek xantin-oxidázt tartalmaznak. Ez az enzim metabolizálja a 6-merkaptopurint, és ily módon esetlegesen csökkentheti a merkaptopurin plazmakoncentrációját.

A merkaptopurin hatása egyéb gyógyszerekre

A sárgaláz elleni védőoltás egyidejű alkalmazása az legyengült immunrendszerű betegeknél potenciálisan kialakuló végzetes betegség kockázata miatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Egyéb élő organizmust tartalmazó vakcinák alkalmazása sem javasolt legyengült immunrendszerű egyéneknél (lásd 4.4 pont).

A warfarin véralvadásgátló hatásának gátlásáról számoltak be 6-merkaptopurin-kezelés esetén. Orális antikoagulánsokkal történő egyidejű alkalmazás esetén az INR-érték (International Normalised Ratio) figyelemmel kísérése ajánlott.

A citotoxikus szerek csökkenthetik a fenitoin intesztinális felszívódását. A fenitoin szérumszintjének gondos monitorozása javasolt. Lehetséges, hogy egyéb antiepileptikumok szintje is változik. A Xaluprine-kezelés idején gondosan monitorozni kell az antiepileptikumok szérumszintjeit, és szükség esetén módosítani kell az adagokat.

Egyéb gyógyszerek hatása a merkaptopurinra

Allopurinol és Xaluprine együttes alkalmazása esetén fontos, hogy a Xaluprine szokásos adagjának csak a negyede adható, mert az allopurinol a xantin-oxidáz révén csökkenti a 6-merkaptopurin anyagcseréjének sebességét. Egyéb xantin-oxidáz-gátlók – például a febuxosztát – csökkenthetik a

merkaptopurin metabolizmusát, ezért a dózis megfelelő csökkentésének meghatározásához szükséges elégséges adatok híján az egyidejű alkalmazás nem ajánlott.

In vitro bizonyítékok támasztják alá, hogy az aminoszalicilat-származékok (pl. olszalazin, meszalazin vagy szulfaszalazin) gátolják a 6-merkaptopurint metabolizáló TPMT enzimet, ezért azokat óvatosan kell alkalmazni az egyidejű Xaluprine-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A 6-merkaptopurin teratogenitása embereknél nem egyértelműen bizonyított. A szexuálisan aktív férfiaknak és nőknek egyaránt hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és az utolsó adag alkalmazását követően legalább három hónapig. Az állatkísérletek embriotoxikus és embrioletális hatásokat mutatnak (lásd 5.3 pont).

Terhesség

A Xaluprine a kockázat-előny körütekintő értékelése nélkül nem adható terhes betegeknek vagy olyanoknak, akiknél fennáll a teherbeesés lehetősége.

Vannak a 6-merkaptopurinnal való maternális expozíció utáni koraszüléstről és alacsony születési súlyról szóló beszámolók. Az anya vagy apa expozíciója után kialakult kongenitális rendellenességekről és spontán abortuszról is beszámoltak. Több esetben is beszámoltak kongenitális rendellenességekről, amikor az anyát más kemoterápiás szerrel kombinált 6-merkaptopurinnal kezelték.

Egy friss epidemiológiai jelentés szerint nem fokozott a koraszülés, sem a terminus végére kialakult alacsony születési súly kockázata, és nem gyakoribbak a kongenitális rendellenességek sem a terhességük alatt merkaptopurinnal kezelt nőknél.

A terhességük alatt merkaptopurin-kezelésben részesült nők újszülöttjeinél ajánlatos a hematológiai és immunrendszeri rendellenességek figyelemmel kísérése.

Szoptatás

A 6-merkaptopurin kimutatható volt az azatioprin kezelésben részesült nők colostrumában és anyatejében, ezért a Xaluprine-t kapó nők nem szoptathatnak.

Termékenység

Nem ismert, hogy a 6-merkaptopurin-kezelés milyen hatással van az emberi termékenységre, de jelentettek olyan eseteket, amikor valaki gyermekkori vagy serdülőkori kezelés után sikeresen nemzett/szült gyermeket. Kortikoszteroidokkal kombinációban alkalmazott 6-merkaptopurin-kezelés után tranziens, súlyos oligospermiát jelentettek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Farmakológiai tulajdonságai alapján nem jósolható meg, hogy a hatóanyag károsan befolyásolja-e ezeket a tevékenységeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A 6-merkaptopurin-kezelés legfőbb mellékhatása a csontvelő-szuppresszió, amely leukopéniához és trombocitopéniához vezet.

Merkaptopurin esetén nem áll rendelkezésünkre modern klinikai dokumentáció, amelynek segítségével pontosan meghatározható lenne a mellékhatások gyakorisága.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi eseményeket azonosították mellékhatásokként. A mellékhatások szervrendszeri kategória és gyakoriság szerinti csoportosításban kerülnek bemutatásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerinti kerülnek megadásra.

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nem gyakori	Bakteriális és vírusfertőzések, a neutropeniával összefüggésbe hozható fertőzések
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Ritka	Daganatok, köztük limfoproliferatív betegségek, bőrdaganatok (melanómák és nem melanómák, szarkómák (Kaposi és nem Kaposi) és in situ méhnyakrák (lásd 4.4 pont).
	Nagyon ritka	Másodlagos leukémia és mielodiszplázia
	Nem ismert	Hepatoszplenikus T-sejtes limfóma* (lásd 4.4 pont)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Csontvelő-szuppresszió; leukopénia és trombocitopénia
	Gyakori	Anémia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Ízületi fájdalom, bőrkiütés és gyógyszer okozta láz
	Ritka	Arcödéma
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Étvágytalanság
	Nem ismert	Hypoglykaemia [†]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Stomatitis, hasmenés, hányás, émelygés
	Nem gyakori	Hasnyálmirigy-gyulladás, szájfekélyek
	Nagyon ritka	Bélrendszeri fekélyképződés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Epepangás, hepatotoxicitás
	Nem gyakori	Májnekrózis
	Nem ismert	Portális hipertónia*, noduláris regeneratív hyperplasia*, sinusoidális obstrukciós szindróma*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Ritka	Alopecia
	Nem ismert	Fényérzékenységi reakció, erythema nodosum

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Ritka	Tranziens oligospermia

*Gyulladásos bélbetegségben (IBD) szenvedő betegek; az alkalmazás nincs jóváhagyva.

† Gyermekeknél.

Kiválasztott mellékhatások jellemzése

A 6-merkaptopurin állatoknál és embernél is hepatotoxikus. Szöveti vizsgálatokkal embernél májnekrozist és epepangást igazoltak.

A hepatotoxicitás előfordulási gyakorisága embernél jelentősen változik, és bármely dózison kialakulhat, de gyakoribb a javasolt dózis túllépésekor.

A májfunkciós vizsgálatok eredményeinek figyelemmel kísérése révén lehetővé válhat a hepatotoxicitás korai észlelése. Ez rendszerint visszafordítható, ha a 6-merkaptopurin-kezelést elég korán abbahagyják, de végzetes májkárosodás is előfordult.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Panaszok és tünetek

Túladagolás esetén korai tünetként jelentkezhetnek gyomor- és bélrendszeri panaszok, beleértve a hányingert, hányást, hasmenést és anorexiát. A legfőbb toxikus hatás a csontvelővel kapcsolatos, amely mielosuppresszióhoz vezethet. A hematológiai toxicitás krónikus túladagolás esetén még súlyosabb, mint a Xaluprine egyszeri bevitelével. Májműködési zavar és gastroenteritis is előfordulhat. A túladagolás kockázata magasabb a 6-merkaptopurinnal egy időben alkalmazott xantin-oxidáz-gátlók esetében is (lásd 4.5 pont).

Kezelés

Mivel nincs ismert ellenszer, a vérképet gondosan ellenőrizni kell, és szükség esetén általános szupportív intézkedéseket és megfelelő vértranszfúziót kell alkalmazni. A 6-merkaptopurin túladagolása esetén lehet, hogy az aktív intézkedések (aktív szén vagy gyomormosás alkalmazása) nem hatásosak, kivéve, ha az eljárásra a gyógyszer bevitelét követő 60 percen belül sor kerül.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, antimetabolitok, purin analógok, ATC kód: L01BB02

Hatásmechanizmus

A 6-merkaptopurin inaktív pro-drug, amely purin-antagonistaként hat, de a citotoxikus hatás kialakulásához az kell, hogy a sejtek felvegyék, és sejten belüli anabolizmus révén tioguanin nukleotidokká alakuljon. A 6-merkaptopurin-metabolitok gátolják a *de novo* purinszintézist és a purin-nukleotidok egymásba alakulását. A tioguanin nukleotidok beépülnek a nukleinsavakba is, ami hozzájárul a hatóanyag citotoxikussá alakulásához.

A 6-merkaptopurin és a 6-tioguanin között általában keresztrezisztencia áll fenn.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A szájon át alkalmazott 6-merkaptopurin biohasznosulása jelentős egyénekenkénti variabilitást mutat, amely valószínűleg a first-pass metabolizmus eredménye. 75 mg/m² orális adagban 7 gyermekgyógyászati betegnél alkalmazva a biológiai hasznosulás átlaga az alkalmazott dózis 16%-a volt, a két szélsőérték pedig 5% és 37% volt.

Egy egészséges felnőtt önkéntesek részvételével lezajlott (n = 60), a biológiai hozzáférhetőséget összehasonlító vizsgálat során beigazolódott, hogy 50 mg Xaluprine belsőleges szuszpenzió az AUC tekintetében biológiailag egyenértékű a referenciaként szolgáló 50 mg-os tablettával, de a C_{max} tekintetében nem. A belsőleges szuszpenzió esetén az átlagos C_{max} (90%-os CI) 39%-kal (22–58%) haladta meg a tableta esetén kapott értéket, habár a belsőleges szuszpenzió esetén a vizsgálati alanyok közötti variabilitás (%C.V) kisebb volt (46%), mint tableta esetén (69%).

Biotranszformáció

A 6-merkaptopurin intracelluláris anabolizmusát sokféle enzim katalizálja, míg végül 6-tioguanin nukleotiddá alakul (TGN), és eközben többféle intermedier TGN is keletkezik. Az első lépést a hipoxantin-guanin-foszforibozil-transzferáz katalizálja, és e lépés eredményeként tioinozin-monofoszfát (TIMP) keletkezik. A 6-merkaptopurin S-metilációját a tiopurin S-metiltranszferáz (TPMT) végzi, és e lépés eredményeként metilmerkaptopurin keletkezik, amely inaktív. A TPMT a legfőbb nukleotid metabolit, azaz a TIMP S-metilációját is katalizálja. Így keletkezik a metiltioinozin-monofoszfát (mTIMP). Mind a TIMP, mind az mTIMP gátolja a foszforibozil-pirofoszfát-amidotranszferázt, ez az enzim a *de novo* purinszintézisben fontos. A xantin-oxidáz a legfőbb katabolikus enzim, amely a 6-merkaptopurint az inaktív 6-tio-húgysav metabolittá konvertálja. Ez a vizelettel választódik ki. A szájon át bevett adagnak körülbelül a 7%-a választódik ki változatlan formában, 6-merkaptopurinként, az adag bevitelét követő 12 órán belül.

Elimináció

A 6-merkaptopurin eliminációs felezési ideje 90 ± 30 perc, de az aktív metabolitok felezési ideje hosszabb (körülbelül 5 óra), mint az anyavegyületé. A szervezet látszólagos clearance-e 4832 ± 2562 ml/perc/m². A 6-merkaptopurin csekély mértékben kerül be a cerebrospinalis folyadékba.

A 6-merkaptopurin legfőképpen az anyagcsere útján választódik ki.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Genotoxicitás

Más antimetabolitokhoz hasonlóan a 6-merkaptopurin is mutagén, és egereknél és patkányoknál kromoszóma-rendellenességeket okoz *in vitro* és *in vivo*.

Karcinogenitás

Genotoxikus potenciálját figyelembe véve a 6-merkaptopurin potenciálisan karcinogén.

Teratogenitás

A 6-merkaptopurin embrionális letalitást és súlyos teratogén hatásokat mutat egereknél, patkányoknál, hörcsögöknél és nyúlánál az anyaállat számára nem toxikus adagokban. Az embriotoxicitás foka és a fejlődési rendellenességek típusa minden fajnál a dózistól függ, valamint attól, hogy a gyógyszer alkalmazásának idején a vemhesség milyen stádiumban van.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Xantángumi
Aszpartám (E951)
Málnalé-koncentrátum
Szacharóz
Nátrium-metil-parahidroxibenzoát (E219)
Nátrium-etil-parahidroxibenzoát (E215)
Kálium-szorbát (E202)
Nátrium-hidroxid
Tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

Első felbontás után: 56 nap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A palackot tartsa jól lezárva (lásd 6.6 pont).

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

100 ml belsőleges szuszpenziót tartalmazó III. típusú borostyánszínű üveg palack, manipulációjelző, gyermekbiztos zárral (HDPE feszített polietilén tömítéssel).

Minden csomag 1 palackot, egy LDPE palack-adaptert és 2 adagolófecskendőt (egy 1 ml-esre méretezett fecskendő és egy 5 ml-esre méretezett fecskendő) tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Biztonságos kezelés

Adagolás előtt és után minden alkalommal mosson kezet az, aki a Xaluprine-t alkalmazza. Az expozíció kockázatának csökkentése érdekében a szülőknek és a gondozóknak eldobható kesztyűt kell viselniük a Xaluprine alkalmazásakor.

A Xaluprine nem érintkezhet bőrrel vagy nyálkahártyával. Ha a Xaluprine mégis érintkezne a bőrrel vagy a nyálkahártyával, szappannal és vízzel azonnal alaposan le kell mosni. A kifröccsent gyógyszerrel azonnal fel kell törölni.

Terhes, terhességet tervező vagy szoptató nők nem nyúlhatnak a Xaluprine-hoz.

A szülőknek és a gondozóknak azt a tanácsot kell adni, hogy a Xaluprine-t tartsák gyermekek elől elzárva, lehetőleg zárható szekrényben. A véletlen lenyelés gyermekek esetében halálos lehet.

A készítmény integritásának védelme és a véletlen kifröccsenés kockázatának minimalizálása érdekében a palackot tartsa jól lezárva.

A palackot legalább 30 másodpercig kell erőteljesen összerázni ahhoz, hogy a belsőleges szuszpenzió jól összekeveredhessen.

Ártalmatlanítás

A Xaluprine citotoxikus. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/727/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. Március 09.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. November 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xaluprine 20 mg/ml belsőleges szuszpenzió
merkaptopurin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg merkaptopurint tartalmaz (monohidrátként) tartalmaz a szuszpenzió milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: nátrium-metil-parahidroxibenzoátot (E219), nátrium-etil-parahidroxibenzoátot (E215), kálium-szorbátot (E202), nátrium-hidroxidot, aszpartámot (E951) és szacharózt. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges szuszpenzió.

100 ml-es üvegpalack
Palackadapter
1 ml-es és 5 ml-es adagolófecskendők.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazza az orvos utasításai szerint a mellékelt adagolófecskendők segítségével.

Használat előtt erősen rázza 30 másodpercig!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Sejtkárosító (citotoxikus).

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
56 nappal a felbontás után dobja ki.
Felbontás dátuma

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A palackot tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/727/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Xaluprine 20 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PALACK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xaluprine 20 mg/ml belsőleges szuszpenzió
merkaptopurin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg merkaptopurint tartalmaz (monohidrátként) tartalmaz a szuszpenzió milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: nátrium-metil-parahidroxibenzoátot (E219), nátrium-etil-parahidroxibenzoátot (E215), kálium-szorbátot (E202), nátrium-hidroxidot, aszpartámot (E951) és szacharózt. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges szuszpenzió.

100 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazza az orvos utasításai szerint a mellékelt adagolófecskendők segítségével.

Használat előtt legalább 30 másodpercig erősen felrázandó!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Sejtkárosító (citotoxikus)

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

56 nappal a felbontás után dobja ki.

Felbontás dátuma

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A palackot tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/727/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Xaluprine 20 mg/ml belsőleges szuszpenzió merkaptopurin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xaluprine és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xaluprine alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Xaluprine-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xaluprine-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xaluprine és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Xaluprine merkaptopurint tartalmaz. Ez a gyógyszerek citotoxikumoknak nevezett csoportjába (kemoterápiaként is ismert) tartozik.

A Xaluprine akut limfoblasztos leukémia (vagy más néven akut limfocitás leukémia vagy ALL) esetén alkalmazható. Ez egy gyorsan súlyosbodó betegség, amely során megnő az új fehérvérsejtek száma. Ezek az új fehérvérsejtek éretlenek (nem kifejlettek), így nem képesek normálisan növekedni és működni. Emiatt nem tudják felvenni a harcot a fertőzésekkel szemben, és vérzést okozhatnak.

Amennyiben erről a betegségről további felvilágosítást szeretne kapni, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a Xaluprine alkalmazása előtt

- **Ne alkalmazza a Xaluprine-t**, ha allergiás a merkaptopurinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **Ne oltassa be magát** sárgaláz elleni védőoltással, miközben Xaluprine-t szed, mert az végzetes lehet.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Xaluprine alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha sárgaláz elleni védőoltást kapott,
- ha vese- vagy májproblémája van, mert kezelőorvosának ellenőriznie kell azok megfelelő működését.
- ha az Ön szervezete túl kevés TPMT (tiopurin-metiltranszferáz) enzimet termel, mert kezelőorvosának ennek megfelelően módosítania kell az adagján.

- ha gyermekvállalást tervez. Ez férfiakra és nőkre egyaránt vonatkozik. A Xaluprine károsíthatja a hímivarsejteket/petesejteket (lásd alább a „Terhesség, szoptatás és termékenység” szakaszt).

Ha Ön jelenleg is immunoszuppresszáns terápiában részesül, az Xalpurine egyidejű szedésével nagyobb kockázata lehet:

- a daganatok, így a bőrrák kialakulásának is. Ezért ha Xalpurine-et szed, kerülje az erős napsugárzást védőruházattal és magas faktorszámú naptejek használatával.
- a limfoproliferatív betegségek kialakulásának
 - o az Xalpurine kezelés növeli annak kockázatát, hogy egy daganatfajta, úgynevezett limfoproliferatív betegség alakul ki Önnél. Több immunoszuppresszáns (köztük tiopurinokat) tartalmazó kezelés esetén ez halálhoz vezethet.
 - o Több immunoszuppresszáns kombinációja egyidejűleg adva fokozza a vírusfertőzés miatt kialakuló nyirokrendszeri betegségek kockázatát (Epstein–Barr-vírussal (EBV) társuló limfoproliferatív betegségek).

Az Xaluprine szedésével nagyobb kockázata lehet:

- egy súlyos állapot, az úgynevezett makrofágaktivációs szindróma (a gyulladással összefüggő fehérvérsejtek túlzott aktivációja) kialakulásának, amely általában olyan személyeknél jelentkezik, akik egy bizonyos fajtájú ízületi gyulladásban szenvednek.

Gyulladásos bélbetegségben szenvedő egyes olyan betegeknek, akik 6-merkaptopurint kaptak, egy ritka és agresszív ráktípus alakult ki, amelyet hepatoszplenikus T-sejtes limfómának hívnak (lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások).

Fertőzések

Ha Xaluprine-kezelésben részesül, megnövekszik a vírusok, gombák és baktériumok okozta fertőzések kockázata, és a fertőzések súlyosabbak lehetnek. Lásd még 4. pont.

A kezelés elkezdése előtt mondja el kezelőorvosának, hogy volt-e bárányhimlője, övsömöre vagy hepatitisz B fertőzése (egy vírus okozta májbetegsége).

NUDT15 génmutáció

Ha örökletes NUDT15 génmutációja van (ez a gén szerepet játszik a Xaluprine lebontásában a szervezetben), akkor megnő Önnél a fertőzések és a hajhullás kockázata, és ebben az esetben kezelőorvosa alacsonyabb adagot adhat Önnek.

A Xaluprine ne érjen a bőréhez, ne kerüljön a szemébe vagy orrába. Ha véletlenül mégis a szemébe vagy az orrába kerül, vízzel öblítse le a területet.

Ha nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a Xaluprine alkalmazása előtt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknek néha előfordult alacsony vércukorszint, különösen hat éves kor alatti, valamint alacsony testtömegindexszel rendelkező gyermekek esetében. Ha ez bekövetkezik, beszéljen gyermeke kezelőorvosával.

Egyéb gyógyszerek és a Xaluprine

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen akkor tájékoztassa a kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Ön az alábbiak bármelyikét szedi:

- egyéb citotoxikus gyógyszerek (kemoterápia) – Xaluprine készítménnyel együtt alkalmazva nagyobb a mellékhatások, például a vérszegénység kockázata
- allopurinol vagy febuxosztát (köszvény kezelésére)

- szájon át szedett véralvadásgátlók (a vér hígítására)
- olszalazin vagy meszalazin (a fekélyes vastagbélgyulladás nevű bélrendszeri betegség esetén)
- szulfaszalazin (krónikus ízületi gyulladás vagy fekélyes vastagbélgyulladás esetén)
- epilepsiára szedett gyógyszerek, például fenitoin, karbamazepin. Az epilepszia elleni gyógyszerek vérszintjét monitorozni kell, és az adagolást szükség esetén módosítani kell.

A Xaluprine szedése ideje alatt alkalmazott vakcinák

Ha vakcina beadására készül, fontos, hogy annak beadása előtt egyeztessen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel! Az élő oltóanyagokkal történő oltás (pl. a gyermekbénulás, kanyaró, mumpsz és rubeola elleni védőoltás) nem javasolt, mert ezek megfertőzhetik, ha akkor kapja az oltást, amikor Xaluprine-t szed.

A Xaluprine egyidejű bevétele étellel és itallal

A Xaluprine étkezés közben vagy éhgyomorral is bevehető. A kiválasztott mód azonban következetesen alkalmazandó nap mint nap.

Ne vegye be a Xaluprine-t tejjel, illetve tejtermékekkel egyidejűleg, mert ezek ronthatják a készítmény hatásosságát. A Xaluprine-t legalább 1 órával azelőtt, vagy 2 órával azután kell bevenni, hogy tejet vagy tejterméket fogyaszt.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Amennyiben gyermekvállalást tervez, ne alkalmazza a Xaluprine-t, előbb kérje ki kezelőorvosa javaslatát! Ez férfiakra és nőkre egyaránt vonatkozik. A Xaluprine károsíthatja a hímivarsejteket vagy a petesejteket. Megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazni a terhesség elkerülése érdekében, miközben Ön vagy partnere Xaluprine-t alkalmaz. A férfiaknak és a nőknek egyaránt hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés befejezését követően legalább 3 hónapon át. Ha Ön már terhes, mindenképpen beszéljen kezelőorvosával még a Xaluprine alkalmazása előtt!

Terhes, terhességet tervező vagy szoptató nők ne nyúljanak a Xaluprine-hoz.

A Xaluprine alkalmazásának ideje alatt ne szoptasson! Tanácsért forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a szülésznőhöz.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xaluprine várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, de nem végeztek vizsgálatokat ennek alátámasztására.

A Xaluprine aszpartámot, metil-hidroxibenzoát-nátriumot (E219), etil-hidroxibenzoát-nátriumot (E215) és szacharózt tartalmaz

Ez a gyógyszer 3 mg aszpartámot (E951) tartalmaz milliliterenként. Az aszpartám egy fenilalanin-forrás. Ártalmas lehet, ha Ön a fenilketonuriának nevezett ritka genetikai rendellenességben szenved, amely során a fenilalanin felhalmozódik, mert a szervezet nem tudja megfelelően eltávolítani.

A Xaluprine nátrium-metil-parahidroxibenzoátot (E219) és nátrium-etil-parahidroxibenzoátot (E215) is tartalmaz, amelyek allergiás reakciót okozhatnak (ezek esetleg később jelentkeznek).

A Xaluprine szacharózt tartalmaz. Ha kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, kérdezze meg kezelőorvosát, mielőtt alkalmazni kezdené ezt a gyógyszert. Károsíthatja a fogakat.

3. Hogyan kell alkalmazni a Xaluprine-t?

A Xaluprine-t csak a vérképzőszervi betegségek kezelésében jártas szakorvos adhatja Önnek.

- A Xaluprine alkalmazásának idején kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatot ír majd elő. Ennek célja a vörsejtek számának és típusának ellenőrzése, továbbá a megfelelő májműködés ellenőrzése.
- Kezelőorvosa egyéb vér- és vizeletvizsgálatokat is elrendelhet a húgysavszintek nyomon követése érdekében. A húgysav a szervezet természetes vegyülete, amelynek a szintje a Xaluprine alkalmazásának idején megemelkedhet.
- Kezelőorvosa e vizsgálatok eredményének birtokában időnként változtathat a Xaluprine adagján.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A szokásos kezdőadag napi 25–75 mg/testfelszín m² felnőttek, serdülők és gyermekek esetében is. Kezelőorvosa a megfelelő adagot írja fel majd Önnek. Kezelőorvosa olykor változtathat a Xaluprine adagolásán, például bizonyos vizsgálatok eredményeinek birtokában. Ha bizonytalan, hogy mennyi gyógyszert kell bevennie, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert!

Fontos, hogy a Xaluprine-t este vegye be, hogy a gyógyszer jobban hasson.

A gyógyszer bevehető étkezés közben vagy éhgyomorra, de a választott módszert következetesen tartsa be minden nap. A gyógyszert legalább 1 órával azelőtt, vagy 2 órával azután kell bevennie, hogy tejet vagy tejterméket fogyasztott.

Minden Xaluprine csomag 1 palack gyógyszert, egy kupakot, egy palackadaptert és 2 adagolófecskendőt tartalmaz (1 ml-es fecskendő és 5 ml-es fecskendő). Mindig a mellékelt fecskendő segítségével vegye be az adagot.

Fontos, hogy a megfelelő adagolófecskendőt alkalmazza a gyógyszeréhez. Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze elmondja majd, melyik fecskendőt alkalmazza az előírt adagtól függően.

A **kisebb**, 1 ml-es fecskendő, amelyen 0,1 ml és 1 ml közötti beosztásokat talál, az 1 ml-es vagy annál kisebb adagok mérésére szolgál. Ezt a fecskendőt kell használnia akkor, ha az alkalmazandó össz mennyiség 1 ml vagy ennél kevesebb (minden 0,1 ml beosztás 2 mg merkaptopurint tartalmaz).
A **nagyobb**, 5 ml-es fecskendő, amelyen 1 ml és 5 ml közötti beosztásokat talál, az 1 ml-esnél nagyobb adagok mérésére szolgál. Ezt a fecskendőt kell használnia akkor, ha az alkalmazandó össz mennyiség több mint 1 ml (minden 0,2 ml beosztás 4 mg merkaptopurint tartalmaz).

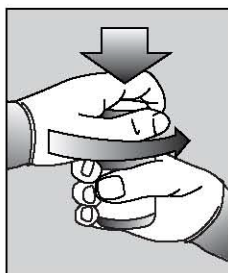
Ha Ön a gyógyszer beadásában segédkező szülő vagy gondozó, minden adagolás előtt és után mosson kezet. Azonnal törölje fel, ha a gyógyszer kifröccsent! Az expozíció kockázatának csökkentése érdekében eldobható kesztyűt kell viselnie annak, aki a Xaluprine beadását végzi.

Ha a Xaluprine bőrrel érintkezik, ill. szembe vagy orrba kerül, azonnal és alaposan le kell mosni szappanos vízzel.

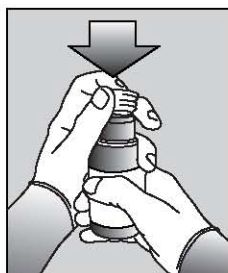
A gyógyszer alkalmazásakor kövesse az alábbi utasításokat:



1. Ábra



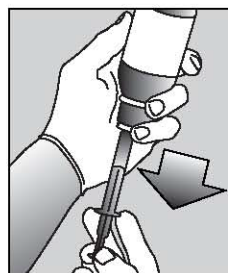
2. Ábra



3. Ábra



4. Ábra



5. Ábra

1. Húzzon egyszer használatos kesztyűt, mielőtt a Xaluprine-t kézbe veszi.
2. **Az üveget legalább 30 másodpercig rázza erőteljesen**, hogy a gyógyszer jól összekeveredjen (1. Ábra).
3. Távolítsa el a palack kupakját (2. Ábra) és határozott mozdulattal nyomja az adaptert a palack tetejéhez, és hagyja is ott későbbi adagolásokhoz (3. Ábra).
4. Nyomja az adagolófecskendő hegyét az adapter nyílásába (4. Ábra). **Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze elmondja majd, melyik fecskendőt alkalmazza a helyes adagoláshoz, az 1 ml vagy az 5 ml térfogatút.**
5. Az üveget fordítsa fejjel lefelé (5. Ábra).
6. Húzza vissza a fecskendő dugattyúját, hogy a készítmény a palackból a fecskendőbe kerüljön. Húzza vissza a fecskendő dugattyúját a skála azon pontjáig, amely az előírt adagot mutatja (5. Ábra). Ha nem biztos benne, hogy mennyi készítményt szívjon fel a fecskendőbe, forduljon tanácsért a kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
7. Fordítsa vissza a palackot az eredeti pozícióba és óvatosan húzza ki a fecskendőt az adapterből, közben pedig a fecskendőt ne a dugattyúnál, hanem inkább a testénél fogva tartsa.
8. Óvatosan helyezze a fecskendő végét a szájába az orca belseje felé irányítva.
9. Lassan és óvatosan nyomja le a dugattyút, hogy a gyógyszert befecskendezze az orca belseje felé, majd nyelje le. NE nyomja erőteljesen a dugattyút, és ne a szájüreg hátsó része vagy a torka felé fecskendezze a készítményt, mert megfulladhat tőle.
10. Vegye ki a fecskendőt a szájából.
11. Nyelje le a belsőleges szuszpenzió adagját, majd igyon rá egy kis vizet, hogy ne maradjon gyógyszer a szájában.
12. Rakja vissza a palack kupakját úgy, hogy közben az adapter a helyén maradjon. Győződjön meg róla, hogy a kupak jól záródik.
13. Mossa el a fecskendőt meleg vízzel, majd öblítse jól le. Tartsa a fecskendőt víz alatt és többször mozgassa a dugattyút fel és le, gondoskodva arról, hogy a fecskendő belseje is tiszta legyen. Hagyja a fecskendőt teljesen megszáradni a levegőn, mielőtt újból használná. Ne törölje szárazra. Tartsa a fecskendőt tiszta helyen, a gyógyszerrel együtt.

Minden adagolásnál a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze utasításainak megfelelően ismételje a fentieket.

Ha az előírtnál több Xaluprine-t vett be

Ha az előírtnál több Xaluprine-t vett be, tájékoztassa kezelőorvosát vagy menjen azonnal kórházba. Hányingert érezhet, hányhat és hasmenése is lehet. Vigye magával a gyógyszer csomagolását és ezt a tájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni a Xaluprine-t

Tájékoztassa kezelőorvosát. **Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.**

Ha idő előtt abbahagyja a Xaluprine alkalmazását

Ne hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, hacsak kezelőorvosa nem utasítja rá, különben állapota visszaesést mutathat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja, tájékoztassa szakorvosát vagy menjen azonnal kórházba:

Allergiás reakció, amelynek jelei lehetnek:

- bőrkiütés,
- magas láz,
- ízületi fájdalom,
- az arc feldagadása,
- csomók a bőrben (erythema nodosum) (gyakorisága nem ismert).

A láz vagy fertőzés bármely jele (torokfájás, pállott száj vagy vizeletproblémák);

Bármely **váratlan** bevérzés vagy vérzés, mert ez arra utalhat, hogy bizonyos típusú vérséjtből nem termelődik elegendő;

Ha **hirtelen** lesz rosszul (még normális testhőmérséklet mellett is) és fáj a hasa, mert ez hasnyálmirigy-gyulladásra utalhat;

A szemfehérje vagy a bőr besárgulása (sárgaság);

Hasmenés.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatásokat tapasztalja, mert ennél a gyógyszernél ezek előfordulhatnak.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érint)

- fehérvérsejtszám és vérlemezkeszám csökkenése (vérvizsgálatok során észlelhető)

Gyakori (10 betegből kevesebb mint 1 beteget érint)

- émelygés (hányinger, hányás)
- májkárosodás – vérvizsgálatok során észlelhető
- vörösvértestek számának csökkenése, ami miatt fáradtnak, gyengének érezheti magát vagy légszomj jelentkezik (vérszegénység)
- étvágytalanság
- hasmenés
- szájnyálkahártya gyulladása (sztomatitisz)

Nem gyakori (100 betegből kevesebb mint 1 beteget érint)

- szájfekélyek
- hasnyálmirigy gyulladása
- ízületi fájdalom
- bőrkiütés
- láz
- a máj maradandó károsodása (májzsövetelhalás)

Ritka (1000 betegből kevesebb mint 1 beteget érint)

- hajhullás
- férfiaknál: a spermiumok számának átmeneti csökkenése
- az arc feldagadása
- különböző ráktípusok, köztük vér-, nyirok- és bőrrákok

Nagyon ritka (10 000 betegből kevesebb mint 1 beteget érint)

- a kezelőtől eltérő, másik típusú leukémia
- fekélyek a bélben

Egyéb mellékhatások (a gyakoriságuk ismeretlen)

- egy ritka daganattípus (hepatoszplenikus T-sejtes limfóma), (lásd 2. pont, Figyelmeztetések és óvintézkedések)
- napfénnel szembeni túlérzékenység, amely bőrreakciót okoz

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

Alacsony vércukorszint (hipoglikémia) – gyakorisága ismeretlen.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xaluprine-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó, lehetőség szerint zárható szekrényben. A véletlen lenyelés gyermekek esetében halálos lehet.
- A doboz és a palackon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
- A palackot tartsa jól lezárva, hogy megakadályozza a készítmény esetleges megromlását és csökkentse a véletlen kifröccsenés kockázatát.
- A palack első felnyitása után 56 nappal a fel nem használt mennyiség kidobandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xaluprine?

A készítmény hatóanyaga a merkaptopurin (monohidrátként). Egy milliliter szuszpenzió 20 mg merkaptopurin-monohidrátot tartalmaz.

Egyéb összetevők: xantángumi, aszpartám (E951), málnalé-koncentrátum, szacharóz, nátrium-metil-parahidroxibenzoát (E219), nátrium-etil-parahidroxibenzoát (E215), kálium-szorbát (E202), nátrium-hidroxid és tisztított víz (az aszpartámmal, nátrium-metil-parahidroxibenzoáttal (E219), nátrium-etil-parahidroxibenzoáttal (E215) és szacharózzal kapcsolatos további információkért lásd 2. pont).

Milyen a Xaluprine külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Xaluprine rózsaszínes-barnás árnyalatú felsőleges szuszpenzió. Gyermekbizos zárral ellátott 100 ml térfogatú üvegpalackokban forgalmazzák. Minden csomag 1 palackot, egy palackadaptert és 2 adagolófecskendőt (1 ml-esre méretezett fecskendő és 5 ml-esre méretezett fecskendő) tartalmaz.

Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze elmondja majd, hogy az Ön számára előírt adagtól függően melyik fecskendőt használja.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.