

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xaluprine 20 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml suspensijas satur 20 mg merkaptopurīna (*mercaptopurine*) monohidrāta veidā.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

Viens ml suspensijas satur 3 mg aspartāma, 1 mg metilhidroksibenzoāta (kā nātrija sāli), 0,5 mg etilhidroksibenzoāta (kā nātrija sāli) un saharozi (niecīgos daudzumos).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Suspensija iekšķīgai lietošanai.

Suspensijas krāsa ir rozā līdz brūna.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xaluprine ir paredzēta akūtas limfoleikozes (ALL) ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Xaluprine jāuzrauga ārstam vai citiem veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir pieredze ALL pacientu ārstēšanā.

#### Devas

Devu regulē, rūpīgi kontrolējot hematotoksicitāti, un deva uzmanīgi jāpielāgo, lai tā atbilstu konkrētajam pacientam saskaņā ar izmantoto ārstēšanas protokolu. Atkarībā no ārstēšanas posma, sākuma vai mērķa devas parasti ir robežās no 25 līdz 75 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma (*KVL*) dienā, taču tām jābūt mazākām pacientiem, kuriem ir pazemināta tiopurīna metiltransferāzes (TPMT) enzīmu aktivitāte vai tādas nav vispār (skatīt 4.4. apakšpunktu).

25 mg/m <sup>2</sup>			50 mg/m <sup>2</sup>			75 mg/m <sup>2</sup>		
ĶVL (m <sup>2</sup> )	Deva (mg)	Tilpums (ml)	ĶVL (m <sup>2</sup> )	Deva (mg)	Tilpums (ml)	ĶVL (m <sup>2</sup> )	Deva (mg)	Tilpums (ml)
0,20 - 0,29	6	0,3	0,20 - 0,23	10	0,5	0,20 - 0,23	16	0,8
0,30 - 0,36	8	0,4	0,24 - 0,26	12	0,6	0,24 - 0,26	20	1,0
0,37 - 0,43	10	0,5	0,27 - 0,29	14	0,7	0,27 - 0,34	24	1,2
0,44 - 0,51	12	0,6	0,30 - 0,33	16	0,8	0,35 - 0,39	28	1,4
0,52 - 0,60	14	0,7	0,34 - 0,37	18	0,9	0,40 - 0,43	32	1,6
0,61 - 0,68	16	0,8	0,40 - 0,44	20	1,0	0,44 - 0,49	36	1,8
0,69 - 0,75	18	0,9	0,45 - 0,50	24	1,2	0,50 - 0,55	40	2,0
0,76 - 0,84	20	1,0	0,51 - 0,58	28	1,4	0,56 - 0,60	44	2,2
0,85 - 0,99	24	1,2	0,59 - 0,66	32	1,6	0,61 - 0,65	48	2,4
1,0 - 1,16	28	1,4	0,67 - 0,74	36	1,8	0,66 - 0,70	52	2,6
1,17 - 1,33	32	1,6	0,75 - 0,82	40	2,0	0,71 - 0,75	56	2,8
1,34 - 1,49	36	1,8	0,83 - 0,90	44	2,2	0,76 - 0,81	60	3,0
1,50 - 1,64	40	2,0	0,91 - 0,98	48	2,4	0,82 - 0,86	64	3,2
1,65 - 1,73	44	2,2	0,99 - 1,06	52	2,6	0,87 - 0,92	68	3,4
			1,07 - 1,13	56	2,8	0,93 - 0,97	72	3,6
			1,14 - 1,22	60	3,0	0,98 - 1,03	76	3,8
			1,23 - 1,31	64	3,2	1,04 - 1,08	80	4,0
			1,32 - 1,38	68	3,4	1,09 - 1,13	84	4,2
			1,39 - 1,46	72	3,6	1,14 - 1,18	88	4,4
			1,47 - 1,55	76	3,8	1,19 - 1,24	92	4,6
			1,56 - 1,63	80	4,0	1,25 - 1,29	96	4,8
			1,64 - 1,70	84	4,2	1,30 - 1,35	100	5,0
			1,71 - 1,73	88	4,4	1,36 - 1,40	104	5,2
						1,41 - 1,46	108	5,4
						1,47 - 1,51	112	5,6
						1,52 - 1,57	116	5,8
						1,58 - 1,62	120	6,0
						1,63 - 1,67	124	6,2
						1,68 - 1,73	128	6,4

6-merkaptopurīnu metabolizē polimorfiskais TPMT enzīms. Pacientiem, kuriem ir zema iedzimtā TPMT aktivitāte vai tās nav vispār, pastāv paaugstināts nopietnas toksicitātes risks, ko izraisa merkaptopurīna standarta devas, un parasti nepieciešama ievērojama devas samazināšana. Lai noteiktu pacientus ar pazeminātu TPMT aktivitāti vai bez TPMT aktivitātes, var izmantot TPMT genotipa vai fenotipa noteikšanu. TPMT testēšana nevar aizvietot hematoloģisko kontroli pacientiem, kas saņem

Xaluprine. Optimālā sākuma deva pacientiem ar homozigotu deficītu nav noteikta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki pacienti*

Īpaši pētījumi gados vecākiem pacientiem nav veikti. Taču šiem pacientiem ieteicams kontrolēt nieru un aknu darbību, un, ja ir kādi darbības traucējumi, jāapsver Xaluprine devas samazināšana.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Tā kā 6-merkaptopurīna farmakokinētika nav oficiāli pētīta nieru darbības traucējumu gadījumā, nav iespējams sniegt konkrētus ieteikumus par devu. Tā kā nieru darbības traucējumi var izraisīt lēnāku merkaptopurīna un tā metabolītu izdalīšanos un līdz ar to lielāku kumulatīvo iedarbību, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāapsver sākuma devas samazināšana. Pacienti rūpīgi jānovēro, vai neparādās ar devu saistītas nevēlamas blakusparādības.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Tā kā 6-merkaptopurīna farmakokinētika nav oficiāli pētīta aknu darbības traucējumu gadījumā, nav iespējams sniegt konkrētus ieteikumus par devu. Tā kā pastāv samazinātas merkaptopurīna izdalīšanās iespēja, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāapsver sākuma devas samazināšana. Pacienti rūpīgi jānovēro, vai neparādās ar devu saistītas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Pāreja no tabletēm uz suspensiju iekšķīgai lietošanai un otrādi*

6-merkaptopurīns ir pieejams arī tablešu veidā. 6-merkaptopurīna suspensija iekšķīgai lietošanai tablete nav bioekvivalentas attiecībā uz maksimālo koncentrāciju plazmā, un tāpēc, mainot zāļu formu, ieteicama intensīvāka pacienta hematoloģiskā kontrole (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Kombinācija ar ksantīna oksidāzes inhibitoriem*

Allopurinols un citi ksantīna oksidāzes inhibitori pazemina 6-merkaptopurīna katabolismu. Ja vienlaicīgi lieto allopurinolu un 6-merkaptopurīnu, ir svarīgi, lai tiktu lietota tikai viena ceturtdaļa no parastās 6-merkaptopurīna devas. No citu ksantīna oksidāzes inhibitoru lietošanas ir jāizvairās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### *Pacienti ar NUDT15 variantu*

Pacientiem ar iedzimtu NUDT15 gēna mutāciju ir palielināts smagas 6-merkaptopurīna toksicitātes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šiem pacientiem parasti nepieciešama devas samazināšana, it īpaši pacientiem ar homozigotu NUDT15 variantu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirms 6-merkaptopurīna terapijas uzsākšanas var apsvērt NUDT15 variantu genotipēšanu. Jebkurā gadījumā nepieciešams rūpīgi monitorēt asinsainu.

### Lietošanas veids

Xaluprine ir paredzēta iekšķīgai lietošanai, un pirms lietošanas tās atkārtoti jāsamaisa (spēcīgi kratot vismaz 30 sekundes).

Precīzai nozīmētās iekšķīgai lietojamās suspensijas devas noteikšanai ir pievienotas divas dozēšanas šļirces (1 ml un 5 ml). Ieteicams, lai veselības aprūpes speciālists norādītu pacientam vai aprūpētājam, kuru šļirci izmantot, lai nodrošinātu, ka tiek lietots pareizais tilpums.

Xaluprine var lietot ēšanas laikā vai tukšā dūšā, taču pacientiem jāievēro viens lietošanas veids. Devu nedrīkst lietot ar pienu vai piena produktiem (skatīt 4.5. apakšpunktu). Xaluprine jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc piena vai piena produktu lietošanas.

6-merkaptopurīna farmakokinētika un efektivitāte diennakts laikā svārstās. Lietošana vakarā var pazemināt recidīva risku salīdzinājumā ar lietošanu no rīta. Tāpēc Xaluprine dienas deva jālieto vakarā.

Lai veicinātu precīzu un pastāvīgu devas nonākšanu kuņģī, pēc katras Xaluprine devas jāiedzer ūdens.

### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaicīga lietošana ar dzeltenā drudža vakcīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu)

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Citotoksicitāte un hematoloģiskā kontrole

Ārstēšana ar 6-merkaptopurīnu izraisa kaulu smadzeņu nomākumu, kas izraisa leikopēniju un trombocitopēniju, retāk anēmiju. Terapijas laikā rūpīgi jākontrolē hematoloģiskie rādītāji. Leikocītu un trombocītu skaits turpina samazināties pēc ārstēšanas pārtraukšanas, tāpēc ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc, parādoties pirmajām patoloģiski liela skaita samazināšanās pazīmēm. Kaulu smadzeņu nomākums ir atgriezenisks, ja pietiekami ātri tiek pārtraukta 6-merkaptopurīna lietošana.

Ir cilvēki ar iedzimtu TPMT enzīmu aktivitātes deficītu, kuriem ir nosliece uz ātrāku kaulu smadzeņu nomākuma rašanos pēc ārstēšanas ar 6-merkaptopurīnu uzsākšanas. Šo problēmu var saasināt vienlaicīga lietošana kopā ar aktīvajām vielām, kas nomāc TPMT, piemēram, olsalazīnu, mesalazīnu vai sulfasalazīnu. Dažas laboratorijas piedāvā veikt TPMT deficīta analīzes, lai gan nav pierādīts, ka šīs analīzes var atklāt visus pacientus, kuriem pastāv smagas toksicitātes risks. Tāpēc nepieciešama rūpīga asinsainas kontrole. Parasti homozigotiem pacientiem ar TPMT deficītu nepieciešama būtiska devas samazināšana, lai izvairītos no dzīvībai bīstama kaulu smadzeņu nomākuma rašanās.

Pacientiem, kuri saņem 6-merkaptopurīnu kombinācijā ar citām citotoksiskām zālēm, ir ziņots par iespējamu saistību starp pazeminātu TPMT aktivitāti un sekundāro leikozi un mielodisplāziju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Imūnsupresija

Imunizācija ar dzīva mikroorganisma vakcīnu var izraisīt infekciju personām ar imūnās sistēmas traucējumiem. Tāpēc imunizācija ar dzīva mikroorganisma vakcīnu nav ieteicama.

#### Hepatotoksicitāte

Xaluprine ir hepatotoksiskas, un ārstēšanas laikā katru nedēļu jākontrolē aknu darbības rādītāji. Biežāka kontrole var būt ieteicama pacientiem ar iepriekšēju aknu slimību vai pacientiem, kuri saņem citu potenciāli hepatotoksisku terapiju. Pacientiem jānorāda, ka Xaluprine lietošana nekavējoties jāpārtrauc, ja parādās dzelte (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Nieru toksicitāte

Remisijas indukcijas laikā, kad notiek strauja šūnu līze, jākontrolē urīnskābes līmenis asinīs un urīnā, jo var izveidoties hiperurikēmija un/vai hiperurikozūrija ar urīnskābes nefropātijas risku. Hidratācija un urīna sārmināšana var mazināt iespējamās nieru komplikācijas.

#### Pankreatīts, lietojot neapstiprinātu indikāciju gadījumā, pacientu ar hronisku iekaisīgu zarnu slimību ārstēšanai

Ārstējot pacientus ar neapstiprinātu indikāciju – iekaisīgu zarnu slimību, par pankreatītu ir ziņots no  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$  (bieži sastopams) pacientiem.

#### Mutagenitāte un kancerogenitāte

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, tajā skaitā merkaptopurīnu, ir paaugstināts limfoproliferatīvo traucējumu un citu ļaundabīgo slimību, īpaši ādas vēža (melanomas un nemelanomas), sarkomas (Kapoši sarkomas un citu sarkomu) un dzemdes kakla vēža *in situ*, rašanās risks. Riska paaugstināšanās ir saistīta ar imūnās sistēmas nomākuma pakāpi un ilgumu. Ir ziņots, ka imūnsupresantu lietošanas pārtraukšana var daļēji novērst limfoproliferatīvos traucējumus.

Tādēļ terapijas shēmas, kas satur vairākus imūnsupresantus (tajā skaitā tiopurīnu), ir jālieto piesardzīgi, jo var rasties limfoproliferatīvi traucējumi, daži ar letālu iznākumu. Vienlaicīga vairāku imūnsupresantu lietošana paaugstina Epšteina-Barra vīrusa (EBV) izraisītu limfoproliferatīvo traucējumu risku.

Hromosomu aberāciju biežuma palielināšanos novēroja leikozes pacientu perifērajos limfocītos, vienam nieru šūnu karcinomas pacientam, kurš saņēma nenoskaidrotu 6-merkaptopurīna devu, un pacientiem ar hronisku nieru slimību, kuri saņēma devas 0,4 - 1,0 mg/kg/dienā.

Ņemot vērā 6-merkaptopurīna iedarbību uz šūnu dezoksiribonukleīnskābi (DNS), tas ir potenciāli kancerogēns, un jāapsver ar šo ārstēšanu saistītais teorētiskais kancerogenitātes risks.

Pacientiem ar iekaisīgu zarnu slimību\*, kas ārstēta ar azatioprīnu (6-merkaptopurīna prekursors) vai 6-merkaptopurīnu, ar vai bez vienlaicīgas ārstēšanas ar antivielām pret TNF alfa, ir ziņots par hepatosplēnisku T šūnu limfomu. Šim retajam T šūnu limfomas veidam ir agresīva slimības gaita, un tas parasti ir letāls (skatīt 4.8. apakšpunktu).

\*iekaisīga zarnu slimība (IZS) ir neapstiprināta indikācija.

#### Makrofāgu aktivācijas sindroms

Makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS) ir pazīstama, dzīvībai bīstama patoloģija, kas var attīstīties pacientiem ar autoimūniem traucējumiem, īpaši pacientiem ar iekaisīgām zarnu slimībām (neapstiprināta indikācija), un pēc merkaptopurīna lietošanas var palielināties nosliece uz šī sindroma attīstību. Ja ir radies MAS vai ir aizdomas par to, pēc iespējas drīzāk ir jāsāk pacienta izmeklēšana un ārstēšana, kā arī jāpārtrauc merkaptopurīna lietošana. Ārstiem jāpievērš īpaša uzmanība infekciju, piemēram, EBV un citomegalovīrusa (CMV) izraisītajiem simptomiem, jo šie vīrusi ir zināmi kā MAS ierosinātāji.

#### Infekcijas

Pierādīts, ka pacientiem, kuri lieto 6-merkaptopurīnu vienu pašu vai kombinācijā ar citiem imūnsistēmu nomācošiem līdzekļiem, tostarp kortikosteroīdiem, ir palielināta uzņēmība pret vīrusu, sēnīšu un bakteriālām infekcijām, tostarp smagām vai atipiskām infekcijām, un vīrusu reaktivāciju. Šādiem pacientiem infekcijas slimības un to komplikācijas var būt smagākas nekā pacientiem, kuri nesaņem šādu terapiju.

Pirms ārstēšanas sākuma jāņem vērā iepriekšēja saskare ar *varicella zoster* vīrusu vai tā infekcija. Var ņemt vērā vietējās vadlīnijas, ietverot profilaktisku terapiju, ja tas nepieciešams. Pirms ārstēšanas sākuma jāapsver iespēja veikt B hepatīta seroloģisku testēšanu. Var ņemt vērā vietējās vadlīnijas, ietverot profilaktisku terapiju gadījumā, ja seroloģiskajā testēšanā konstatēts pozitīvs statuss. Ziņots par gadījumiem, kad pacientiem, kuri lietojuši 6-merkaptopurīnu ALL ārstēšanai, bijusi neitropēniska sepse.

#### Pacienti ar NUDT15 variantu

Pacientiem ar iedzimtu NUDT15 gēna mutāciju ir palielināts smagas 6-merkaptopurīna toksicitātes, piemēram, agrīnas leukopēnijas un alopēcijas, risks, lietojot parastās tiopurīnu terapijas devas. Viņiem parasti nepieciešama devas samazināšana, it īpaši tad, ja ir homozigots NUDT15 variants (skatīt 4.2. apakšpunktu). NUDT15 c.415C>T biežuma ziņā pastāv etniskas variācijas: tas ir aptuveni 10 % Austrumāzijas iedzīvotāju, 4 % spāņu rases pārstāvju, 0,2 % eiropiešu un 0 % āfrikāņu. Jebkurā gadījumā rūpīgi jākontrolē asinsaina.

#### Pediātriskā populācija

Simptomātiskas hipoglikēmijas gadījumi ir ziņoti bērniem ar akūtu limfoleikozi (ALL), kuri saņēma 6-merkaptopurīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairums ziņoto gadījumu bija bērniem, kuri jaunāki par sešiem gadiem vai kuriem ir zems ķermeņa masas indekss.

#### Mijiedarbības

Ja vienlaicīgi ar 6-merkaptopurīnu tiek lietoti iekšķīgi lietojami antikoagulanti, ieteicama pastiprināta INR (Starptautiskā standartizētā koeficienta) kontrole (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Palīgvielas

Šīs zāles satur aspartāmu (E951), kas ir fenilalanīna avots. Tas var būt kaitīgs cilvēkiem ar fenilketonūriju. Nav pieejami ne neklīniskie, ne klīniskie dati, lai izvērtētu aspartāma izmantošanu zīdaiņiem, kuri jaunāki par 12 nedēļām.

Tās satur arī nātrija metilparahidroksibenzoātu un nātrija etilparahidroksibenzoātu, kas var izraisīt alerģisku reakciju (iespējams, novēlotu).

Tā kā šo zāļu sastāvā ir saharoze, šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharozes-izomaltāzes nepietiekamību. Ilgstoša lietošana paaugstina zobu kariesa risku, un ir svarīgi ievērot atbilstošu zobu higiēnu.

### Droša rīkošanās ar suspensiju

Vecākiem un aprūpētājiem jāizvairās no Xaluprine saskares ar ādu vai gļotādu. Ja suspensija nonāk saskarē ar ādu vai gļotādu, tā nekavējoties un rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni (skatīt 6.6. apakšpunktu).

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

6-merkaptopurīna lietošana kopā ar pārtiku var nedaudz mazināt sistēmisko iedarbību, taču tas nav klīniski nozīmīgi. Tāpēc Xaluprine var lietot ēšanas laikā vai tukšā dūšā, taču pacientiem jāievēro viens lietošanas veids. Devu nedrīkst lietot ar pienu vai piena produktiem, jo tie satur ksantīna oksidāzi, enzīmu, kas metabolizē 6-merkaptopurīnu, tāpēc tas var izraisīt samazinātu merkaptopurīna koncentrāciju plazmā.

### Merkaptopurīna iedarbība uz citām zālēm

Kontrindicēta vienlaicīga lietošana ar dzeltenā drudža vakcīnu, jo pacientiem ar imūnās sistēmas darbības traucējumiem pastāv letālas slimības risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar imūnās sistēmas darbības traucējumiem nav ieteicama vakcinācija ar citu dzīvu mikroorganismu vakcīnām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ir ziņots par varfarīna antikoagulējošās iedarbības inhibīciju, lietojot to kopā ar 6-merkaptopurīnu. Nozīmējot vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem, ieteicams kontrolēt INR (Starptautiskā standartizētā koeficienta) rādītāju.

Citotoksiskie līdzekļi var samazināt fenitoīna uzsūkšanos zarnās. Ieteicama rūpīga fenitoīna līmeņa serumā kontrole. Iespējams, ka var mainīties arī citu pretepilepsijas zāļu līmeņi. Ārstēšanas ar Xaluprine laikā rūpīgi jākontrolē pretepilepsijas līdzekļu līmenis serumā, nepieciešamības gadījumā pielāgojot devu.

### Citu zāļu iedarbība uz merkaptopurīnu

Ja vienlaicīgi lieto allopurinolu un Xaluprine, ir svarīgi, lai tiktu lietota tikai viena ceturtdaļa parastās Xaluprine devas, jo allopurinols samazina 6-merkaptopurīna metabolismu ar ksantīna oksidāzes palīdzību. Merkaptopurīna metabolismu var samazināt arī citi ksantīna oksidāzes inhibitori, piemēram, febuksostats, un, tā kā nav pieejami pietiekami dati, lai noteiktu atbilstošu devas samazinājumu, vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Tā kā pastāv *in vitro* pierādījumi, ka aminosalicilāta atvasinājumi (piemēram, olsalazīns, mesalazīns vai sulfasalazīns) inhibē TPMT enzīmu, kas metabolizē 6-merkaptopurīnu, pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu Xaluprine terapiju, tie jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pierādījumi par 6-merkaptopurīna teratogenitāti cilvēkiem ir apšaubāmi. Ārstēšanas laikā un vismaz trīs mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas gan seksuāli aktīviem vīriešiem, gan sievietēm jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par embriotoksisku un embrioletālu iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

##### Grūtniecība

Rūpīgi neizvērtējot riska un ieguvumu attiecību, Xaluprine nedrīkst lietot pacientēm grūtniecības laikā, vai ja grūtniecība ir iespējama.

Ir ziņots par priekšlaicīgām dzemdībām un zemu dzimšanas svaru pēc 6-merkaptopurīna lietošanas grūtniecības laikā. Ir ziņots arī par iedzimtām anomālīgām un spontāniem abortiem pēc tam, kad māte vai tēvs ir lietojuši šīs zāles. Ir ziņots par multiplām iedzimtām anomālīgām pēc tam, kad māte saņēmusi ārstēšanu ar 6-merkaptopurīnu kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem.

Jaunākais epidemioloģiskais ziņojums liecina, ka sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietojušas merkaptopurīnu, nepastāv paaugstināts priekšlaicīgu dzemdību, zema dzimšanas svara vai iedzimtu anomāliju risks.

Ieteicama to jaundzimušo uzraudzība, kuri dzimuši mātēm, kas saņēmušas merkaptopurīnu grūtniecības laikā, lai konstatētu iespējamus hematoloģiskus un imūnās sistēmas traucējumus.

##### Barošana ar krūti

6-merkaptopurīns ir konstatēts sieviešu, kuras saņem azatioprīna terapiju, pirmpienā un pienā, tāpēc sievietes, kuras saņem Xaluprine, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

##### Fertilitāte

6-merkaptopurīna terapijas iedarbība uz cilvēku fertilitāti nav zināma, taču ir ziņojumi par sekmīgu kļūšanu par māti/tēvu pēc ārstēšanās bērībā vai pusaudža gados. Ir ziņots par pārejošu pilnīgu oligospermiju pēc 6-merkaptopurīna lietošanas kombinācijā ar kortikosteroīdiem.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Pamatojoties uz aktīvās vielas farmakoloģiju, nav iespējams paredzēt negatīvu ietekmi uz šīm darbībām.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Galvenā ārstēšanas ar 6-merkaptopurīnu nevēlamā blakusparādība ir kaulu smadzeņu nomākums, kas izraisa leukopēniju un trombocitopēniju.

Trūkst mūsdienīgas klīniskās dokumentācijas par merkaptopurīnu, kas varētu kalpot kā pierādījums, lai precīzi noteiktu nevēlamo blakusparādību biežumu.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Tālāk uzskaitītās parādības ir apzinātas kā nevēlamās blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmas klasifikācijas un biežuma: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības uzskaitītas to nopietnības samazināšanās secībā.



Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Retāk	Bakteriālas un vīrusu infekcijas, ar neitropēniju saistītas infekcijas
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Reti	Ļaundabīgi audzēji, tajā skaitā limfoproliferatīvi traucējumi, ādas vēzis (melanomas un nemelanomas), sarkomas (Kapoši sarkoma un citas sarkomas), dzemdes kakla vēzis <i>in situ</i> (skatīt 4.4. apakšpunktu).
	Ļoti reti	Sekundāra leikoze un mielodisplāzija
	Nav zināmi	Hepatosplēniska T šūnu limfoma* (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Kaulu smadzeņu nomākums; leukopēnija un trombocitopēnija
	Bieži	Anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Artralģija, ādas nieze, zāļu izraisīts drudzis
	Reti	Sejas tūska
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Anoreksija
	Nav zināmi	Hipoglikēmija <sup>†</sup>
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Stomatīts, caureja, vemšana, slikta dūša
	Retāk	Pankreatīts, mutes dobuma čūlas
	Ļoti reti	Zarnu čūlas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Žults stāze, hepatoksicitāte
	Retāk	Aknu nekroze
	Nav zināmi	Portāla hipertensija*, mezglaina reģeneratīvā hiperplāzija*, sinusoidālas obstrukcijas sindroms*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Reti	Alopēcija
	Nav zināmi	Fotosensivitātes reakcija, Mezglainā eritēma
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Reti	Pārejoša oligospermija

\*Pacientiem ar iekaisīgu zarnu slimību (IZS), neapstiprināta indikācija.

<sup>†</sup> Pediatrikajā populācijā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

6-merkaptopurīns ir hepatotoksisks dzīvniekiem un cilvēkiem. Histoloģiskajos izmeklējumos cilvēkiem ir uzrādīta aknu nekroze un žults stāze.

Hepatotoksicitātes sastopamība ir ļoti atšķirīga un var attīstīties, lietojot jebkuru devu, taču biežāk gadījumos, kad pārsniegta ieteicamā deva.

Aknu funkcijas rādītāju kontrole var ļaut agri konstatēt hepatotoksicitāti. Parasti tā ir atgriezeniska, ja 6-merkaptopurīna terapija tiek pārtraukta pietiekami ātri, tomēr ir bijuši arī letāli aknu bojājumi.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

#### Simptomi un pazīmes

Iedarbība uz kuņģa-zarnu traktu, tajā skaitā slikta dūša, vemšana un caureja, kā arī anoreksija var būt agrīni simptomi, kas liecina, ka notikusi pārdozēšana. Galvenā toksiskā iedarbība ir uz kaulu smadzenēm, kā rezultātā veidojas mielosupresija. Hematoloģiskā toksicitāte visticamāk būs izteiktāka hroniskas, nevis vienreizējas Xaluprine pārdozēšanas gadījumā. Var rasties arī aknu darbības traucējumi un gastroenterīts.

Pārdozēšanas risks ir paaugstināts arī tad, ja vienlaicīgi ar 6-merkaptopurīnu tiek lietoti ksantīna oksidāzes inhibitori (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Ārstēšana

Tā kā nav zināma antidota, rūpīgi jākontrolē asinsaina un jāveic vispārēji atbalstoši pasākumi kopā ar piemērotu asins transfūziju, ko uzsāk nepieciešamības gadījumā. Aktīvi pasākumi (piemēram, aktīvētās ogles lietošana vai kuņģa skalošana) 6-merkaptopurīna pārdozēšanas gadījumā var nebūt efektīvi, ja šo procedūru nevar uzsākt 60 minūšu laikā pēc norīšanas.

## **5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, antimetabolīti, purīna analogi, ATĶ kods: L01BB02

#### Darbības mehānisms

6-merkaptopurīns ir neaktīvas priekšzāles, kas darbojas kā purīna antagonists, bet kuru citotoksiskai iedarbībai vispirms nepieciešama uzsūkšanās šūnās un intracelulārais anabolisms, lai pārvērstos par tioguanīna nukleotīdiem, iegūstot citotoksisku iedarbību. 6-merkaptopurīna metabolīti kavē *de novo* purīna sintēzi un purīna nukleotīdu interkonversijas. Tioguanīna nukleotīdi tiek iekļauti nukleīnskābēs, un tas pastiprina aktīvās vielas citotoksisko iedarbību.

Parasti starp 6-merkaptopurīnu un 6-tioguanīnu pastāv krusteniskā rezistence.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Uzsūkšanās

Iekšķīgi lietojamā 6-merkaptopurīna biopieejamībai ir ievērojama mainība pacientu starpā, ko, iespējams, izraisa tā pirmā loka metabolisms. Lietojot iekšķīgi devu 75 mg/m<sup>2</sup> 7 pediatriskiem pacientiem, vidējā biopieejamība bija 16 % ievadītās devas, robežās no 5 līdz 37 %.

Salīdzinošā biopieejamības pētījumā, kurā piedalījās veseli pieaugušie brīvprātīgie (n=60), tika pierādīts, ka 50 mg Xaluprine suspensija iekšķīgai lietošanai ir bioekvivalenta atsauces 50 mg tabletei attiecībā uz AUC, bet ne C<sub>max</sub>. Vidējā (90 % TI) C<sub>max</sub> suspensijai iekšķīgai lietošanai bija par 39 % (22 % - 58 %) augstāka nekā tabletei, lai gan mainība starp cilvēkiem (% C.V) bija mazāka, lietojot suspensiju iekšķīgai lietošanai (46 %) nevis tableti (69 %).

## Biotransformācija

6-merkaptopurīna intracelulāro anabolismu katalizē vairāki enzīmi, kas eventuāli veido 6-tioguanīna nukleotīdus (TGNs), bet virkne dažādu TGN veidojas *en route* līdz TGN. Pirmo posmu katalizē hipoksantīna-guanīna fosforibosila transferāze, kas izveido tioinozīna monofosfātu (TIMP).

6-merkaptopurīns ir pakļauts arī S-metilācijai ar enzīmu tiopurīnu S-metiltransferāzi (TPMT), kā rezultātā veidojas metilmerkaptopurīns, kas ir neaktīvs. Taču TPMT katalizē arī galvenā nukleotīda metabolīta TIMP S-metilāciju, veidojot metiltioinozīna monofosfātu (mTIMP). Gan TIMP, gan mTIMP ir fosforibosila pirofosfāta amidotransferāzes, kas ir enzīms, kurš ir svarīgs *de novo* purīna sintēzē, inhibitori. Ksantīna oksidāze ir galvenais kataboliskais enzīms, un tā pārveido 6-merkaptopurīnu par neaktīvu metabolītu, 6-tiourīnskābi. Tas izdalās urīnā. Aptuveni 7 % iekšķīgi lietotās devas tiek izvadīti kā neizmainīts 6-merkaptopurīns 12 stundu laikā pēc lietošanas.

## Eliminācija

6-merkaptopurīna eliminācijas pusperiods ir  $90 \pm 30$  minūtes, bet aktīvo metabolītu eliminācijas pusperiods ir ilgāks (aptuveni 5 stundas) nekā pamatsavienojumam. Šķīstamais klīrenss no organisma ir  $4832 \pm 2562$  ml/min/m<sup>2</sup>. 6-merkaptopurīna iekļūšana cerebrālajā šķidrumā ir neliela.

Galvenais 6-merkaptopurīna eliminācijas veids ir metabolisma ceļā.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Genotoksicitāte

6-merkaptopurīns, bieži kopā ar citiem antimetabolītiem, ir mutagēns un izraisa hromosomu aberācijas *in vitro* un *in vivo* pelēm un žurkām.

#### Kancerogenitāte

Ņemot vērā 6-merkaptopurīna genotoksisko potenciālu, tas ir potenciāli kancerogēns.

#### Teratogenitāte

6-merkaptopurīns izraisa embrioletalitāti un smagu teratogēnu iedarbību pelēm, žurkām, kāmjēniem un trušiem devās, kas nav toksiskas māītei. Visām sugām embriotoksicitātes pakāpe un anomāliju veids ir atkarīgs no devas un gestācijas zāļu lietošanas laikā.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Ksantāna sveķi  
Aspartāms (E951)  
Koncentrēta aveņu sula  
Saharoze  
Nātrija metilhidroksibenzoāts (E219)  
Nātrija etilhidroksibenzoāts (E215)  
Kālija sorbāts (E202)  
Nātrija hidroksīds  
Attīrīts ūdens

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

18 mēneši

Pēc pirmās atvēršanas: 56 dienas.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā flakonā (skatīt apakšpunktā 6.6).

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Dzintara krāsas III tipa stikla flakons ar bērniem neatveramu vāciņu (ABPE ar pārklājošu polietilēna ieliktņi), kas satur 100 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai.

Katrs iepakojums satur vienu flakonu, ZBPE flakona adapteri un 2 dozēšanas šļirci (šķirci ar 1 ml iedaļām un šļirci ar 5 ml iedaļām).

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

#### Droša rīkošanās

Visiem, kas rīkojas ar Xaluprine, pirms un pēc devas došanas jāmazgā rokas. Lai mazinātu iedarbības risku, vecākiem un aprūpētājiem, rīkojoties ar Xaluprine, jāvalkā vienreizējas lietošanas cimdi.

Jāizvairās no Xaluprine saskares ar ādu vai gļotādu. Ja Xaluprine saskaras ar ādu vai gļotādu, tā nekavējoties un rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Izlijušās zāles nekavējoties jāsaslauka.

Grūtnieces, sievietes, kuras plāno grūtniecību vai baro bērnu ar krūti, nedrīkst rīkoties ar Xaluprine.

Vecākiem/aprūpētājiem un pacientiem jāsniedz norādījums glabāt Xaluprine bērniem nepieejamā un neredzamā vietā, vēlams slēdzamā skapītī. Nejauša norīšana bērniem var būt letāla.

Uzglabāt flakonu cieši noslēgtu, lai aizsargātu zāles un samazinātu nejaušas izliešanas risku.

Lai nodrošinātu, ka suspensija iekšķīgai lietošanai ir labi sajaukusies, flakons spēcīgi jāsakrata vismaz 30 sekundes.

#### Iznīcināšana

Xaluprine ir citotoksisks. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/727/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2012. gada 09. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 18. novembris

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xaluprine 20 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai  
Mercaptopurine

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viens ml suspensijas satur 20 mg merkaptopurīna (monohidrāta veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī nātrija metilhidroksibenzoātu (E219), nātrija etilhidroksibenzoātu (E215), kālija sorbātu (E202), nātrija hidroksīdu, aspartāmu (E951) un saharozi. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Suspensija iekšķīgai lietošanai.

100 ml stikla flakons  
Flakona adapteris  
1 ml un 5 ml dozēšanas šļirces.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Lietot atbilstoši ārsta norādījumiem, izmantojot pievienotās dozēšanas šļirces.

Pirms lietošanas spēcīgi sakratīt vismaz 30 sekundes.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Citotoksisks.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:  
Iznīcināt 56 dienas pēc pirmās atvēršanas.  
Atvēršanas datums

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.  
Uzglabāt cieši noslēgtā flakonā.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/727/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Xaluprine 20 mg/ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **FLAKONA MARĶĒJUMS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xaluprine 20 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai  
Mercaptopurine

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viens ml suspensijas satur 20 mg merkaptopurīna (monohidrāta veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī nātrija metilhidroksibenzoātu (E219), nātrija etilhidroksibenzoātu (E215), kālija sorbātu (E202), nātrija hidroksīdu, aspartāmu (E951) un saharozi. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Suspensija iekšķīgai lietošanai.

100 ml.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Lietot atbilstoši ārsta norādījumiem, izmantojot pievienotās dozēšanas šļirces.

Pirms lietošanas spēcīgi sakratīt vismaz 30 sekundes.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Citotoksisks.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:  
Iznīcināt 56 dienas pēc pirmās atvēršanas.  
Atvēršanas datums

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.  
Uzglabāt cieši noslēgtā flakonā.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/727/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Xaluprine 20 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai Mercaptopurine

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Xaluprine un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xaluprine lietošanas
3. Kā lietot Xaluprine
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xaluprine
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Xaluprine un kādam nolūkam to lieto**

Xaluprine satur merkaptopurīnu. Tās pieder zāļu grupai, ko sauc par citotoksiskiem līdzekļiem (saukta arī par ķīmijterapiju).

Xaluprine lieto akūtas limfoleikozes (saukta arī par ALL) ārstēšanai. Tā ir strauji progresējoša slimība, kuras gadījumā palielinās jauno balto asins šūnu skaits. Šīs jaunās baltās asins šūnas ir nenobriedušas (nav pilnībā izveidojušās) un nevar augt un pienācīgi darboties. Tāpēc tās nevar cīnīties pret infekcijām un var izraisīt asiņošanu.

Vaicājiet savam ārstam, ja vēlaties saņemt plašāku skaidrojumu par šo slimību.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Xaluprine lietošanas**

- **Nelietojiet Xaluprine**, ja Jums ir alerģija pret merkaptopurīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **Nevakcinējieties** pret dzelteno drudzi, kamēr lietojat Xaluprine, jo tas var izraisīt nāvi.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Xaluprine lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu,:

- ja Jūs esat vakcinēts ar dzeltenā drudža vakcīnu;
- ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi, jo Jūsu ārstam būs jāpārbauda, vai tās pienācīgi darbojas;
- ja Jūsu organisms ražo pārāk maz enzīma, ko sauc par TPMT (tiopurīna metiltransferāzi), jo Jūsu ārstam būs jāpielāgo deva;
- ja Jūs plānojat bērnu. Tas attiecas gan uz vīriešiem, gan sievietēm. Xaluprine var bojāt Jūsu spermu vai olšūnas (skatīt „Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte”).

Ja saņemat imūno sistēmu nomācošu terapiju, Xaluprine lietošana var paaugstināt risku, ka Jums radīsies:



- audzēji, tajā skaitā ādas vēzis. Tādēļ Xaluprine lietošanas laikā jāizvairās no pārāk intensīvas saules staru iedarbības, jāvalkā aizsargājošs apģērbs un jālieto aizsargkrēms pret sauli ar augstu aizsardzības pakāpi;
- limfoproliferatīvie traucējumi.
  - o Ārstēšana ar Xaluprine paaugstina risku, ka Jums radīsies vēža veids, ko sauc par limfoproliferatīviem traucējumiem. Lietojot terapijas shēmu, kas satur vairākus imūno sistēmu nomācošus līdzekļus (tajā skaitā tiopurīnu), ir iespējama arī nāve.
  - o Vīrusu infekciju dēļ vienlaicīga vairāku imūno sistēmu nomācošu līdzekļu lietošana paaugstina limfātiskās sistēmas darbības traucējumu (ar Epstein-Barr vīrusa (EBV) infekciju saistītu limfoproliferatīvo traucējumu) risku.

Xaluprine lietošana var paaugstināt risku, ka Jums radīsies

- nopietna patoloģija, ko sauc par makrofāgu aktivācijas sindromu (pārmērīga ar iekaisuma procesiem saistīto leukocītu aktivizēšanās), kas parasti tiek novērots pacientiem ar noteiktām artrīta formām.

Dažiem pacientiem ar iekaisīgu zarnu slimību, kuri saņēma 6-merkaptopurīnu, attīstījās reta un agresīva veida vēzis, ko sauc par hepatosplēnisku T šūnu limfomu (skatīt 4. punktu – Iespējamās blakusparādības).

### *Infekcijas*

Lietojot Xaluprine, ir palielināts vīrusu, sēnīšu un bakteriālu infekciju risks, un infekcijas var būt smagākas. Skatīt arī 4. punktu.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, vai Jums ir vai nav bijušas vējbakas, jostas rozes vai B hepatīts (vīrusa izraisīta aknu slimība).

### *NUDT15 gēna mutācija*

Ja Jums ir iedzimta NUDT15 gēna mutācija (šis gēns ir saistīts ar Xaluprine noārdīšanos organismā), Jums ir lielāks infekciju un matu izkrišanas risks, un tādā gadījumā ārsts Jums var lietot mazāku devu.

Izvairieties no Xaluprine nonākšanas saskarē ar ādu, acīm vai degunu. Ja zāles nejauši iešļakstās acīs vai degunā, izskalojiet šo zonu ar ūdeni.

Ja Jūs neesat pārliecināts, vai kaut kas no norādītā attiecas uz Jums, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu pirms Xaluprine lietošanas.

### **Bērni un pusaudži**

Bērniem dažreiz novēro zemu cukura līmeni asinīs; lielākoties bērniem, kuri jaunāki par sešiem gadiem, vai kuriem ir zems ķermeņa masas indekss. Konsultējieties ar bērna ārstu, ja tas tiek novērots.

### **Citas zāles un Xaluprine**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles.

Īpaši pastāstiet savam ārstam, medmāsai vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šeit norādītajām zālēm:

- citas citotoksiskas zāles (ķīmijterapiju) – lietojot kopā ar Xaluprine, pastāv lielāka blakusparādību, piemēram, anēmijas iespēja;
- allopurinolu vai febuksostatu (lieto podagras ārstēšanai);
- iekšķīgi lietojamus antikoagulantus (lieto asins šķidrināšanai);
- olsalazīnu vai mesalazīnu (lieto kuņģa darbības traucējuma, ko sauc par čūlaino kolītu, ārstēšanai);
- sulfasalazīnu (lieto reimatoīdā artrīta vai čūlainā kolīta ārstēšanai);
- pretepilepsijas zāles, piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu. Iespējams, ka nepieciešams kontrolēt pretepilepsijas zāļu koncentrāciju asinīs un nepieciešamības gadījumā pielāgot devas.

### **Vakcinācija Xaluprine lietošanas laikā**

Ja plānojat vakcinēties, pirms tam ir svarīgi konsultēties ar savu ārstu vai medmāsu. Vakcinācija ar dzīvajām vakcīnām (piemēram, poliomiēlīta, masalu, cūciņu un masaliņu) nav ieteicama, jo šīs vakcīnas var izraisīt infekciju, ja vakcinēties, kamēr lietojat Xaluprine.

### **Xaluprine kopā ar uzturu un dzērienu**

Xaluprine var lietot kopā ar pārtiku vai tukšā dūšā, taču katru dienu jāievēro viena un tā pati kārtība.

Nelietojiet Xaluprine vienlaicīgi ar pienu vai piena produktiem, jo tie var mazināt zāļu efektivitāti. Xaluprine jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc piena vai piena produktu lietošanas.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs plānojat bērnu, nelietojiet Xaluprine, vispirms nekonsultējoties ar ārstu. Tas attiecas gan uz vīriešiem, gan sievietēm. Xaluprine var bojāt Jūsu spermu vai olšūnas. Kamēr Jūs vai Jūsu partneris lieto Xaluprine, jāizmanto droša kontracepcijas metode, lai izvairītos no grūtniecības. Gan vīriešiem, gan sievietēm jāturpina lietot kontracepcijas līdzekļi vismaz 2 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ja jau esat stāvoklī, pirms Xaluprine lietošanas Jums jākonsultējas ar savu ārstu.

Ar Xaluprine nedrīkst rīkoties grūtnieces vai sievietes, kuras plāno grūtniecību vai baro bērnu ar krūti.

Nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr lietojat Xaluprine. Vaicājiet padomu savam ārstam, farmaceitam vai vecmātei.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav paredzams, ka Xaluprine ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, taču nav veikti pētījumi, lai to apstiprinātu.

### **Xaluprine satur aspartāmu, nātrija metilparahidroksibenzoātu (E219), nātrija etilparahidroksibenzoātu (E215) un saharozi**

Šīs zāles satur 3 mg aspartāmu (E951) katrā 1 ml. Aspartāms ir fenilalanīna avots. Tas var būt kaitīgs, ja Jums ir fenilketonūrija (PKU), kas ir reta ģenētiska slimība, kurā uzkrājas fenilalanīns, jo ķermenis nespēj to pareizi izvadīt.

Xaluprine satur arī nātrija metil-p-hidroksibenzoātu (E219) un nātrija etil-p-hidroksibenzoātu (E215), kas var izraisīt alerģisku reakciju (iespējams, novēlotu).

Xaluprine satur saharozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu. Var kaitēt zobiem.

## **3. Kā lietot Xaluprine**

Xaluprine Jums drīkst dot tikai ārsts–speciālists, kuram ir pieredze asins traucējumu ārstēšanā.

- Kamēr Jūs lietojat Xaluprine, ārsts veiks regulāras asins analīzes. Tas ir nepieciešams, lai pārbaudītu Jūsu asins šūnu skaitu un veidu, un pārlicinātos, ka Jūsu aknas darbojas pareizi.
- Jūsu ārsts var lūgt veikt arī citas asins un urīna analīzes, lai kontrolētu Jūsu urīnskābes līmeni. Urīnskābe ir dabiska ķīmiska viela organismā, kuras līmenis Xaluprine lietošanas laikā var paaugstināties.
- Šo analīžu rezultātā ārsts var dažreiz izmainīt Jūsu Xaluprine devu.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Parastā sākuma deva pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem ir 25-75 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma katru dienu. Ārsts izrakstīs Jums pareizo devu. Reizēm ārsts var izmainīt Jūsu Xaluprine devu, piemēram, dažādu analīžu rezultātā. Ja neesat pārlicināts, cik zāļu lietot, vienmēr vaicājiet savam ārstam vai medmāsai.

Lai zāles būtu efektīvākas, ir svarīgi dzert Xaluprine vakarā.

Jūs varat lietot zāles kopā ar pārtiku vai tukšā dūšā, taču jāievēro viena un tā pati kārtība. Jums jālieto zāles vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc piena vai piena produktu lietošanas.

Jūsu Xaluprine iepakojumā ir zāļu flakons, vāciņš, flakona adapteris un divas dozēšanas šļirces (1 ml šļirce un 5 ml šļirce). Zāļu lietošanai vienmēr izmantojiet pievienotās šļirces.

Ir svarīgi, lietojot šīs zāles, izmantot attiecīgo dozēšanas šļirci. Jūsu ārsts vai farmaceits ieteiks, kuru šļirci lietot atkarībā no nozīmētās devas. **Mazākā** 1 ml šļirce, uz kuras atzīmētas iedaļas no 0,1 ml līdz 1 ml, ir paredzēta, lai nomērītu devas, kas mazākas par vai vienādas ar 1,0 ml. Jums jālieto šī šļirce, ja kopējais daudzums, kas Jums jālieto, ir mazāks par vai vienāds ar 1 ml (katra 0,1 ml iedaļa atbilst 2 mg merkaptopurīna).

**Lielākā** 5 ml šļirce, uz kuras atzīmētas iedaļas no 1 ml līdz 5 ml, ir paredzēta, lai nomērītu devas, kas pārsniedz 1 ml. Jums jālieto šī šļirce, ja kopējais daudzums, kas Jums jālieto, ir lielāks par 1 ml (katra 0,2 ml iedaļa atbilst 4 mg merkaptopurīna).

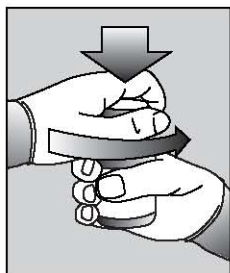
Ja Jūs esat bērna vecāks vai aprūpētājs, kas dod šīs zāles, nomazgājiet rokas pirms devas došanas un pēc tam. Izšķakstījušās zāles nekavējoties saslaukiet. Lai samazinātu iedarbības risku, rīkojoties ar Xaluprine, jālieto vienreizējās lietošanas cimdi.

Ja Xaluprine nonāk saskarē ar ādu, acīm vai degunu, skartās vietas nekavējoties un rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni.

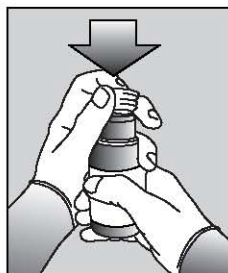
Lietojot zāles, ievērojiet šos norādījumus:



1. Attēls



2. Attēls



3. Attēls



4. Attēls



5. Attēls

1. Pirms rīkošanās ar Xaluprine, uzvelciet vienreizējās lietošanas cimdus.
2. **Kārtīgi sakratiet flakonu vismaz 30 sekundes**, lai nodrošinātu, ka zāles ir kārtīgi sajaukušās (**1. attēls**).
3. Noņemiet flakona vāciņu (**2. attēls**) un uzspiediet adapteri stingri uz flakona, atstājiet to uz flakona turpmāko devu paņemšanai (**3. attēls**).
4. Iespiediet dozēšanas šļirces galu adaptera atverē (**4. attēls**). **Ārsts vai farmaceits pastāstīs Jums, kuru šļirci izmantot, vai nu 1 ml, vai 5 ml, lai iegūtu pareizo devu.**
5. Apgrieziet flakonu otrādi (**5. attēls**).
6. Atvelciet šļirces virzuli tā, lai zāles tiktu ievilkas no flakona šļircē. Pastumiet virzuli atpakaļ līdz vietai uz skalas, kas atbilst izrakstītajai devai (**5. attēls**). Ja Jūs neesat pārliecināts, cik zāļu ievilkt šļircē, vienmēr vaicāriet padomu savam ārstam vai medmāsai.
7. Pagrieziet flakonu ar kakliņu uz augšu un uzmanīgi noņemiet šļirci no adaptera, turot to aiz korpusa un nevis aiz virzuļa.
8. Uzmanīgi ielieciet šļirces galu mutē un vaiga iekšpusē.
9. Lēni un uzmanīgi nospiediet uz leju virzuli, lai aiz vaiga nonāktu zāļu deva, un norijiet to. **NESPIEDIET** virzuli ar spēku un neizšļāciet zāles mutes dobuma aizmugurējā daļā vai kaklā, jo Jūs varat aizrīties.
10. Izņemiet šļirci no mutes.
11. Norijiet suspensijas iekšķīgai lietošanai devu, tad uzdzeriet nedaudz ūdens, lai nodrošinātu, ka mutē nepaliek zāles.

12. Uzlieciet vāciņu atpakaļ uz flakona, atstājot adapteri vietā. Raugieties, lai vāciņš ir cieši noslēgts.
13. Izmazgājiet šļirci ar siltu ūdeni un kārtīgi izskalojiet. Turiet šļirci zem ūdens, bīdot virzuli uz augšu un leju vairākas reizes, līdz šļirce ir tīra. Ļaujiet šļircei pilnīgi nožūt ar gaisu, pirms atkal izmantojiet šo šļirci dozēšanai. Neslaukiet to. Uzglabājiet šļirci tīrā vietā kopā ar zālēm.

Atkārtojiet norādīto procedūru katrai devai atbilstoši sava ārsta vai farmaceita norādījumiem.

#### **Ja esat lietojis Xaluprine vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Xaluprine vairāk nekā noteikts, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam vai dodieties uz slimnīcu. Jums var būt slikta dūša, vemšana var caureja. Paņemiet līdz zāļu iepakojumu un šo instrukciju.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Xaluprine**

Pastāstiet savam ārstam. **Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.**

#### **Ja pārtraucat lietot Xaluprine**

Nepārtrauciet lietot zāles, ja ārsts nav licis Jums to darīt, jo Jūsu slimība var atkārtoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Ja Jums rodas kāda no šādām blakusparādībām, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu-speciālistu vai dodieties uz slimnīcu.**

Alerģiska reakcija, pazīmes var ietvert:

- ādas niezi,
- augstu temperatūru,
- locītavu sāpes,
- pietūkušu seju,
- ādas mezgliņi (mezglainā eritēma) (biežums nav zināms).

Jebkādas drudža vai infekcijas pazīmes (iekaisis kakls, iekaisusi mute vai urinēšanas traucējumi).

Jebkādi **pēkšņi** zilumi vai asiņošana, jo tas var nozīmēt, ka tiek ražots pārāk maz noteiktā veida asins šūnu.

Ja Jūs **pēkšņi** jūtaties slikti (pat ar normālu temperatūru) un Jums ir sāpes vēderā un slikta dūša, jo tā var būt iekaisuša aizkuņģa dziedzera pazīme.

Jebkāda acu baltumu vai ādas dzeltēšana (dzelte).

Ja Jums ir caureja.

Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir kāda no šādām blakusparādībām, kas arī ir iespējamās, lietojot šīs zāles.

#### **Ļoti bieži (ietekmē vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):**

- balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās (var parādīties asins analīzēs).

#### **Bieži (ietekmē mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):**

- slikta dūša (slikta dūša vai vemšana);
- aknu bojājums – tas var parādīties asins analīzēs;

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās – anēmija – kas var izraisīt nogurumu, vājumu vai elpas trūkumu;
- ēstgribas zudums;
- caureja;
- mutes dobuma iekaisums (stomatīts).

**Retāk (ietekmē mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):**

- mutes dobuma čūlas;
- iekaisis aizkuņģa dziedzeris;
- locītavu sāpes;
- ādas nieze;
- drudzis;
- pastāvīgs aknu bojājums (aknu nekroze).

**Reti (ietekmē mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem):**

- matu izkrišana;
- vīriešiem: īslaicīgs spermatozoīdu skaita samazinājums;
- pietūkusi seja;
- dažādi vēža veidi, tajā skaitā asins, limfātisko audu un ādas vēzis.

**Ļoti reti (ietekmē mazāk nekā 1 no 10 000 cilvēkiem):**

- cits leikozes veids, ne tas, kuru ārstē;
- zarnu čūlas.

**Citas blakusparādības (biežums nav zināms):**

- reta veida vēzis (hepatosplēniskā T šūnu limfoma), (skatīt 2. punktu – Brīdinājumi un piesardzība lietošanā);
- jutība pret saules gaismu, kas izraisa ādas reakcijas.

**Papildus blakusparādības bērniem un pusaudžiem**

Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija) - biežums nav zināms.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt savam ārstam vai farmaceitam.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Xaluprine**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā, vēlams aizslēgtā skapītī. Nejauša norīšana bērniem var būt letāla.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un flakona pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
- Uzglabāt flakonu cieši noslēgtu, lai novērstu zāļu bojāšanos un samazinātu nejaušas izšļakstīšanās risku.
- Pēc flakona pirmās atvēršanas neizlietoto saturu iznīcināt pēc 56 dienām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Xaluprine satur**

Aktīvā viela ir merkaptopurīns (monohidrāta veidā). Viens ml suspensijas satur 20 g merkaptopurīna monohidrāta.

Citas sastāvdaļas ir ksantāna sveķi, aspartāms (E951), koncentrēta aveņu sula, saharoze, nātrijs metilhidroksibenzoāts (E219), nātrijs etilhidroksibenzoāts (E215), kālija sorbāts (E202), nātrijs hidroksīds, un attīrīts ūdens (skatīt 2. punktu, lai iegūtu vairāk informācijas par aspartāmu, nātrijs metilhidroksibenzoātu (E219), nātrijs etilhidroksibenzoātu (E215) un saharozi).

### **Xaluprine ārējais izskats un iepakojums**

Xaluprine ir rozā līdz brūnas krāsas suspensija iekšķīgai lietošanai. Tā pieejama 100 ml stikla flakonos, kas noslēgti ar bērniem neatveramu vāciņu. Katrā iepakojumā ir viens flakons, flakona adapteris un divas dozēšanas šļirces (šļirce ar 1 ml iedaļām un šļirce ar 5 ml iedaļām). Jūsu ārsts vai farmaceits Jums ieteiks, kuru no šļircēm izmantot atkarībā no izrakstītās devas.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>