

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xaluprine 20 mg/ml, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr zawiesiny zawiera 20 mg merkaptopuryny (w postaci merkaptopuryny jednowodnej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jeden mililitr zawiesiny zawiera 3 mg aspartamu, 1 mg hydroksybenzoesanu metylu (w postaci soli sodowej), 0,5 mg hydroksybenzoesanu etylu (w postaci soli sodowej) i sacharozę (ilości śladowe).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna.

Zawiesina ma barwę różową do brunatnej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Xaluprine jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Xaluprine powinno być nadzorowane przez lekarza lub innych pracowników opieki zdrowotnej posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z ALL.

Dawkowanie

Dawka jest ustalana na podstawie uważnej obserwacji hematotoksyczności i należy ją starannie dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta zgodnie z przyjętym schematem leczenia. W zależności od fazy leczenia dawka początkowa lub docelowa zazwyczaj waha się w zakresie 25-75 mg/m² powierzchni ciała (pc.) na dobę, ale u pacjentów z obniżoną aktywnością lub brakiem aktywności enzymu metylotransferazy tiopurynowej (TPMT) dawki powinny być niższe (patrz punkt 4.4).

25 mg/m ²			50 mg/m ²			75 mg/m ²		
pc. (m ²)	Dawka (mg)	Objętość (ml)	pc. (m ²)	Dawka (mg)	Objętość (ml)	pc. (m ²)	Dawka (mg)	Objętość (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-merkaptopuryna jest metabolizowana przez enzym - polimorficzną metylotransferazę tiopurynową (TPMT). U pacjentów z niską aktywnością lub wrodzonym brakiem aktywności TPMT ryzyko ciężkiej toksyczności w następstwie stosowania zwykłych dawek merkaptopuryny jest wyższe i zazwyczaj ci pacjenci wymagają znacznej redukcji dawki. Pacjentów z obniżoną aktywnością TPMT lub jej brakiem określa się za pomocą genotypowania lub fenotypowania TPMT. Badanie TPMT nie może zastępować obserwacji hematologicznej pacjentów leczonych produktem Xaluprine. Nie

ustalono optymalnej dawki początkowej u pacjentów homozygotycznych z niedoborem enzymu (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań u osób w podeszłym wieku. Jednak u tych pacjentów zaleca się monitorowanie czynności nerek i wątroby, a w przypadkach jakichkolwiek zaburzeń należy rozważyć obniżenie dawki produktu Xaluprine.

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących farmakokinetyki 6-merkaptopuryny przy zaburzeniach czynności nerek, nie można ustalić specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania. Ponieważ zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do spowolnienia eliminacji merkaptopuryny i jej metabolitów, a zatem zwiększenia jej gromadzenia się, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów pod kątem działań niepożądanych zależnych od dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących farmakokinetyki 6-merkaptopuryny przy zaburzeniach czynności wątroby, nie można ustalić specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania. Ponieważ istnieje możliwość zmniejszenia eliminacji merkaptopuryny, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów pod kątem działań niepożądanych zależnych od dawki (patrz punkt 4.4).

Zmiana zażywanej postaci produktu z tabletek na zawiesinę doustną i odwrotnie

6-merkaptopuryna jest również dostępna w postaci tabletek. Zawiesina doustna i tabletki zawierające 6-merkaptopurynę nie są równoważne biologicznie pod względem maksymalnego stężenia w osoczu, zatem przy zmianie postaci produktu zaleca się wzmożenie monitorowania parametrów hematologicznych (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami oksydazy ksantynowej

Allopurynol i inne inhibitory oksydazy ksantynowej zmniejszają szybkość katabolizmu 6-merkaptopuryny. Podczas jednoczesnego stosowania allopurynolu i 6-merkaptopuryny bardzo ważne jest, aby zmniejszyć zwykłą dawkę 6-merkaptopuryny do jednej czwartej. Należy unikać stosowania innych inhibitorów oksydazy ksantynowej (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z wariantem genu NUDT15

U pacjentów z wrodzoną mutacją genu NUDT15 występuje większe ryzyko wystąpienia ciężkiej toksyczności 6-merkaptopuryny (patrz punkt 4.4). U tych pacjentów konieczne jest zmniejszenie dawki, w szczególności u pacjentów homozygotycznych względem wariantu genu NUDT15 (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem terapii z wykorzystaniem 6-merkaptopuryny należy rozważyć przeprowadzenie genotypowania w celu identyfikacji wariantów genu NUDT15. W każdym przypadku konieczne jest ścisłe monitorowanie parametrów morfologicznych krwi.

Sposób podawania

Produkt Xaluprine jest przeznaczony do podania doustnego i przed podaniem dawki wymaga ponownego rozproszenia (poprzez energiczne wstrząsanie przez co najmniej 30 sekund).

W celu dokładnego odmierzenia przepisanej dawki zawiesiny doustnej załączone są dwie strzykawki dozujące (1 ml i 5 ml). Zaleca się, aby pracownik służby zdrowia pouczył pacjenta lub opiekuna, której strzykawki należy użyć, aby podać prawidłową objętość leku.

Produkt Xaluprine można przyjmować z jedzeniem lub na czczo, ale pacjenci powinni ujednoczyć sposób podawania. Leku nie należy przyjmować z mlekiem lub produktami mlecznymi (patrz punkt 4.5). Produkt Xaluprine należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po spożyciu mleka lub produktów mlecznych.

6-merkaptopuryna cechuje się zmiennością dobową farmakokinetyki i skuteczności. Podanie leku wieczorem w porównaniu z podaniem rano może zmniejszyć ryzyko nawrotu. Dlatego dobową dawkę produktu Xaluprine należy przyjmować wieczorem.

Aby wspomóc dokładne i jednakowe dostarczenie dawki do żołądka, każdą dawkę produktu Xaluprine należy popić wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie ze szczepionką przeciwko żółtej febrze (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Cytotoksyczność i obserwacja hematologiczna

Leczenie 6-merkaptopuryną prowadzi do supresji szpiku kostnego, której wynikiem jest leukopenia i małopłytkowość oraz, w rzadszych przypadkach, niedokrwistość. Podczas leczenia należy ściśle monitorować parametry hematologiczne. Zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi utrzymuje się po zakończeniu leczenia, dlatego po obserwacji pierwszych objawów nieprawidłowo dużego zmniejszenia ich liczby należy natychmiast przerwać leczenie. Supresja szpiku kostnego jest odwracalna, jeśli 6-merkaptopuryna zostanie szybko odstawiona.

Istnieją osoby z wrodzonym niedoborem aktywności enzymu TPMT, które są bardzo podatne na wpływ mielosupresyjny 6-merkaptopuryny i predysponowane do rozwoju szybkiej depresji szpiku kostnego po wdrożeniu leczenia 6-merkaptopuryną. Jednoczesne podawanie substancji czynnych hamujących TPMT, takich jak olsalazyna, mesalazyna i sulfasalazyna, może powodować nasilenie tego problemu. W niektórych laboratoriach istnieje możliwość oznaczenia niedoboru TPMT, choć nie potwierdzono, by za pomocą testów można było wykryć wszystkich pacjentów obarczonych ryzykiem ciężkiej toksyczności. Dlatego konieczne jest ściśle monitorowanie liczby krwinek. U pacjentów z homozygotycznym niedoborem TPMT w celu uniknięcia rozwoju zagrażającej życiu supresji szpiku kostnego zazwyczaj konieczne jest znaczne zmniejszenie dawki.

U osób otrzymujących 6-merkaptopurynę w terapii skojarzonej z innymi lekami cytotoksycznymi (patrz punkt 4.8) zgłoszono możliwy związek pomiędzy obniżoną aktywnością TPMT a wtórnymi białaczkami i dysplazją szpiku.

Immunosupresja

Uodparnianie za pomocą szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może wywołać zakażenie u pacjentów z upośledzeniem odporności. Dlatego nie zaleca się uodparniania szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje.

Hepatotoksyczność

Produkt Xaluprine jest hepatotoksyczny, dlatego podczas leczenia należy przeprowadzać testy czynnościowe wątroby raz w tygodniu. U osób z wcześniej rozpoznaną chorobą wątroby lub pacjentów otrzymujących inne potencjalnie hepatotoksyczne leki może być wskazane częstsze przeprowadzanie tych testów. Należy pouczyć pacjentów, aby w przypadku wystąpienia żółtaczki natychmiast przegrali stosowanie produktu Xaluprine (patrz punkt 4.8).

Toksyczny wpływ na nerki

Podczas indukcji remisji, kiedy dochodzi do szybkiej lizy komórek, należy monitorować stężenie kwasu moczowego we krwi i moczu, ponieważ może dojść do rozwoju hiperurykemii i (lub) hiperurykozurii, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia nefropatii moczanowej. Potencjalne powikłania nerkowe można zmniejszyć poprzez nawodnienie i alkalizację moczu.

Zapalenie trzustki podczas stosowania poza zarejestrowanym wskazaniem u pacjentów z chorobą zapalną jelit

Zgłaszano występowanie zapalenia trzustki z częstością $\geq 1/100$ do $< 1/10$ („często”) u pacjentów leczonych z powodu choroby zapalnej jelit, która jest wskazaniem niezarejestrowanym.

Mutagenność i działanie rakotwórcze

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, obejmującemu merkaptopurynę, zwiększa się ryzyko rozwoju zespołów limfoproliferacyjnych i innych nowotworów złośliwych, w tym zwłaszcza nowotworów skóry (czerniaka i innych), mięsaków (Kaposiego i innych) oraz raka szyjki macicy *in situ*. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka zależy od stopnia i czasu trwania immunosupresji. Opisywano, że przerwanie immunosupresji może doprowadzić do częściowej regresji zespołu limfoproliferacyjnego.

Z tego względu schemat leczenia zawierający kilka leków immunosupresyjnych (w tym tiopuryny) należy stosować ostrożnie, ponieważ może prowadzić do zespołów immunoproliferacyjnych, a niektóre z nich prowadziły do udokumentowanych zgonów. Połączenie równocześnie podawanych leków immunosupresyjnych zwiększa ryzyko rozwoju zespołów limfoproliferacyjnych zależnych od wirusa Epsteina-Barr (EBV).

Obserwowano wzrost aberracji chromosomowych w limfocytach obwodowych u pacjentów z białaczką, u chorego z rakiem nerkowokomórkowym, który otrzymywał nieustaloną dawkę 6-merkaptopuryny, i u osób z przewlekłą chorobą nerek leczonych w dawkach 0,4 – 1,0 mg/kg/dobę.

Biorąc pod uwagę wpływ 6-merkaptopuryny na komórkowy kwas deoksyrybonukleinowy (DNA), substancja ta jest potencjalnie rakotwórcza i należy wziąć pod uwagę teoretyczne ryzyko rakotwórczości związane z leczeniem.

Zgłaszano występowanie chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit* leczonych azatiopryną (prolek 6-merkaptopuryny) lub 6-merkaptopuryną, z jednoczesną terapią przeciwciałem przeciwko TNF alfa lub bez. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego charakteryzuje się gwałtownym przebiegiem i zwykle prowadzi do zgonu (patrz także punkt 4.8).

* nieswoiste zapalenie jelit to wskazanie nieobjęte pozwoleniem na dopuszczenie

Zespół aktywacji makrofagów.

Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest znaną, zagrażającą życiu chorobą, które może się rozwinąć u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, szczególnie z zapalną chorobą jelit (IBD) (niezarejestrowane wskazanie), przy czym stosowanie merkaptopuryny może się wiązać ze zwiększoną podatnością na rozwój tego stanu. Jeśli stwierdzi się lub podejrzewa MAS, należy jak najwcześniej rozpocząć jego ocenę i leczenie oraz przerwać leczenie merkaptopuryną. Lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia, np. wirusem EBV i cytomegalowirusem (CMV), ponieważ wirusy te stanowią znane czynniki wywołujące MAS.

Zakażenia

U pacjentów leczonych 6-merkaptopuryną w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym kortykosteroidami, występuje większa podatność na zakażenia wirusowe, grzybicze oraz bakteryjne, w tym poważne lub nietypowe zakażenia, oraz reaktywacja wirusowa. U tych pacjentów choroby zakaźne i powikłania mogą być cięższe niż u pacjentów niepoddawanych terapii.

Przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć wcześniejsze zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (varicella zoster, VZV) lub narażenie na tego wirusa. Można uwzględnić miejscowe wytyczne, w tym terapię profilaktyczną, jeśli to konieczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć badania serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B). Można uwzględnić miejscowe wytyczne, w tym terapię profilaktyczną w przypadkach, gdy w badaniach serologicznych uzyskano wynik dodatni. U pacjentów przyjmujących 6-merkaptopurynę w związku z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) zgłaszano przypadki sepsy neutropenicznej.

Pacjenci z wariantami genu NUDT15

U pacjentów z wrodzoną mutacją genu NUDT15 istnieje większe ryzyko wystąpienia ciężkiej toksyczności 6-merkaptopuryny, takiej jak wczesna leukopenia i łysienie, po normalnych dawkach terapii tiopurynowej. U tych pacjentów konieczne jest zmniejszenie dawki, w szczególności u pacjentów homozygotycznych względem wariantu genu NUDT15 (patrz punkt 4.2). Częstość występowania mutacji NUDT15 c.415C>T różni się w zależności od pochodzenia etnicznego i wynosi około 10% u osób pochodzących z Azji Wschodniej, 4% u osób pochodzenia latynoskiego, 0,2% u Europejczyków i 0% osób pochodzenia afrykańskiego. W każdym przypadku konieczne jest ściśle monitorowanie parametrów morfologicznych krwi.

Dzieci i młodzież

Zostały zgłoszone przypadki objawowej hipoglikemii u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL), które zażywały 6-merkaptopurynę (patrz punkt 4.8). Większość zgłoszonych przypadków dotyczy dzieci poniżej 6 roku życia lub z niskim wskaźnikiem masy ciała.

Interakcje

Podczas jednoczesnego stosowania antykoagulantów doustnych z 6-merkaptopuryną zaleca się wzmożone monitorowanie Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (ang. International Normalised Ratio, INR) (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera aspartam (E951), źródło fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla osób z fenyloketonurią. Nie ma danych klinicznych i nieklinicznych opisujących wpływ aspartamu na niemowlęta poniżej 12. tygodnia życia.

Produkt zawiera także sól sodową parahydroksybenzoesu metylu i sól sodową parahydroksybenzoesu etylu, które mogą wywoływać reakcje alergiczne (możliwie opóźnione).

Produkt ten zawiera sacharozę. Nie należy stosować go u pacjentów z rzadko występującymi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy. Długotrwałe stosowanie zwiększa ryzyko rozwoju próchnicy zębów, ważna jest zatem odpowiednia higiena jamy ustnej.

Samodzielne stosowanie zawiesiny

Rodzice i opiekunowie powinni unikać kontaktu produktu Xaluprine ze skórą i błoną śluzową. W przypadku kontaktu zawiesiny ze skórą lub błoną śluzową należy natychmiast dokładnie obmyć je wodą i mydłem (patrz punkt 6.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podawanie 6-merkaptopuryny z jedzeniem może w niewielkim stopniu zmniejszyć ekspozycję układową, ale znaczenie kliniczne tej ewentualności jest mało prawdopodobne. Dlatego produkt Xaluprine można przyjmować z jedzeniem lub na czczo, ale pacjenci powinni ujednoclić sposób podawania. Leku nie należy przyjmować z mlekiem i produktami mlecznymi, ponieważ zawierają one oksydazę ksantynową, enzym metabolizujący 6-merkaptopurynę, przez co może dojść do obniżenia stężenia merkaptopuryny w osoczu.

Wpływ merkaptopuryny na inne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie ze szczepionką przeciwko żółtej febrze jest przeciwwskazane z powodu zagrożenia śmiertelną chorobą u pacjentów z upośledzeniem odporności (patrz punkt 4.3).

U osób z upośledzeniem odporności nie zaleca się szczepienia innymi szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje (patrz punkt 4.4).

Obserwowano hamowanie wpływu przeciwzkrzepowego warfaryny podczas podawania 6-merkaptopuryny. Podczas jednoczesnego stosowania antykoagulantów doustnych zaleca się monitorowanie współczynnika INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego).

Środki cytotoksyczne mogą zmniejszać wchłanianie jelitowe fenytoiny, zaleca się więc ściśle monitorowanie stężenia fenytoiny w surowicy. Istnieje także możliwość wpływu na stężenia innych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym. W czasie leczenia produktem Xaluprine należy ściśle monitorować stężenia leków przeciwpadaczkowych w surowicy i w razie potrzeby dostosować ich dawki.

Wpływ innych produktów leczniczych na merkaptopurynę

Podczas jednoczesnego stosowania produktu Xaluprine z allopurynolem bardzo ważne jest obniżenie dawki produktu Xaluprine do jednej czwartej zwykłej dawki, ponieważ allopurinol zmniejsza szybkość metabolizowania 6-merkaptopuryny poprzez oksydazę ksantynową. Także inne inhibitory oksydazy, takie jak febuksostat, mogą zmniejszać metabolizowanie merkaptopuryny, a ponieważ brak jest wystarczających danych, aby określić odpowiednie zmniejszenie dawki, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków.

Ponieważ w warunkach *in vitro* wykazano, że pochodne aminosalicylanowe (np. olsalazyna, mesalazyna i sulfasalazyna) hamują enzym TPMT, który metabolizuje 6-merkaptopurynę, należy je stosować z ostrożnością u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkt Xaluprine (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Środki antykoncepcyjne u mężczyzn i kobiet

Dane wskazujące na wpływ teratogeny 6-merkaptopuryny u ludzi są niejednoznaczne. Zarówno seksualnie aktywni mężczyźni, jak i kobiety powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki leku. Badania na zwierzętach wskazują na wpływ embriotoksyczny i embrioletalny (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Produktu Xaluprine nie należy stosować w okresie ciąży lub gdy istnieje możliwość zajścia w ciążę bez przeprowadzenia dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Zgłaszano przypadki przedwczesnych porodów i niskiej masy urodzeniowej dziecka w następstwie ekspozycji matki na 6-merkaptopurynę. Zgłaszano także przypadki wad wrodzonych i samoistnych poronień po ekspozycji matki lub ojca. Po stosowaniu przez matki 6-merkaptopuryny w terapii skojarzonej z innymi chemioterapeutykami obserwowano liczne wady wrodzone.

Nowsze raporty epidemiologiczne wskazują na brak wzrostu ryzyka porodów przedwczesnych, niskiej masy urodzeniowej lub wad wrodzonych dziecka u kobiet ekspozowanych na merkaptopurynę w okresie ciąży.

Zaleca się monitorowanie noworodków kobiet ekspozowanych na merkaptopurynę w okresie ciąży pod kątem zaburzeń układu hematologicznego i odpornościowego.

Karmienie piersią

6-merkaptopurynę wykryto w sianie i mleku matek leczonych azatiopryną, dlatego w czasie leczenia produktem Xaluprine karmienie piersią jest przeciwwskazane.

Płodność

Wpływ stosowania 6-merkaptopuryny na płodność u ludzi jest nieznan, ale zgłaszano przypadki pomyślnego ojcostwa/macierzyństwa u osób stosujących leczenie w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym. Obserwowano przypadki przemijającej głębokiej oligospermii po ekspozycji na 6-merkaptopurynę w skojarzeniu z kortykosteroidami.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Na podstawie farmakologii substancji czynnej nie można przewidywać szkodliwego wpływu na te czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Głównym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem 6-merkaptopuryną jest supresja szpiku kostnego prowadząca do leukopenii i małopłytkowości.

W przypadku merkaptopuryny brak jest współczesnej dokumentacji klinicznej, która mogłaby pomóc w dokładnym określeniu częstości występowania działań niepożądanych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Stwierdzono następujące działania niepożądane. Działania niepożądane przedstawiono według klasy i częstości ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układ/narząd	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia bakteryjne i wirusowe, zakażenia związane z neutropenią
Nowotwory łagodne, złośliwe oraz nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	Nowotwory, w tym zespoły limfoproliferacyjne, rak skóry (czerniaki i inne), mięsaki (Kaposiego i inne) oraz rak szyjki macicy <i>in situ</i> (patrz punkt 4.4).
	Bardzo rzadko	Wtórna białaczka i dysplazja szpiku kostnego
	Częstość nieznana	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy* (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Supresja szpiku kostnego, leukopenia i małopłytkowość
	Często	Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Bóle stawów, wysypka na skórze, gorączka polekowa
	Rzadko	Obrzęk twarzy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Jadłowstręt
	Częstość nieznana	Hipoglikemia [†]
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki, owrzodzenie jamy ustnej
	Bardzo rzadko	Owrzodzenie jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zastój żółci, hepatotoksyczność
	Niezbyt często	Martwica wątroby
	Częstość nieznana	Nadciśnienie wrotne*, guzkowy przerost regeneracyjny wątroby*, zespół niedrożności zatokowej wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Łysienie
	Częstość nieznana	Reakcja nadwrażliwości na światło, rumień guzowaty
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	Przemijająca oligospermia

*U pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit, wskazanie nieobjęte pozwoleniem na dopuszczenie

[†]W przypadku populacji pediatrycznej

Opis wybranych działań niepożądanych

6-merkaptopuryna jest hepatotoksyczna u zwierząt i ludzi. Wyniki histologiczne u ludzi mogą wskazywać na martwicę wątroby i zastój żółci.

Częstość występowania hepatotoksyczności jest bardzo różna i może wystąpić podczas stosowania każdej dawki, ale częściej jest wynikiem przekroczenia dawki zalecanej.

Wczesne wykrycie hepatotoksyczności jest możliwe dzięki przeprowadzaniu testów czynnościowych wątroby. Hepatotoksyczność jest zwykle odwracalna, jeśli leczenie 6-merkaptopuryną zostanie przerwane wystarczająco wcześnie, obserwowano jednak przypadki uszkodzenia wątroby prowadzącego do zgonu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Wczesnymi objawami wskazującymi na przedawkowanie mogą być zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka i jadłowstręt. Główny wpływ toksyczny dotyczy szpiku kostnego i prowadzi do jego supresji. Toksyczność hematologiczna będzie prawdopodobnie większa po przedawkowaniu przewlekłym niż po jednorazowym połknięciu produktu Xaluprine. Mogą także wystąpić zaburzenia czynności wątroby oraz zapalenie żołądka i jelit.

Ryzyko przedawkowania zwiększa się również podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów oksydazy ksantynowej z 6-merkaptopuryną (patrz punkt 4.5).

Leczenie

Ponieważ nie ma znanej odtrutki, należy ściśle monitorować obraz krwi i zastosować ogólne środki wspomagające, w tym również odpowiednie przetoczenie krwi, jeśli zajdzie taka potrzeba. Przedsięwzięcie czynnych środków (takich jak zastosowanie węgla aktywowanego lub płukanie żołądka) w przypadku przedawkowania 6-merkaptopuryny może okazać się nieskuteczne, jeśli zabieg nie zostanie wykonany przed upływem 60 minut od połknięcia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi puryny; kod ATC: L01BB02.

Mechanizm działania

6-merkaptopuryna jest nieaktywnym prekursorem leku, który działa jako antagonistą puryny, lecz aby wywrzeć wpływ cytotoksyczny, musi zostać pobrany do komórek i tam anabolizowany do nukleotydów tioguaninowych. Metabolity 6-merkaptopuryny hamują syntezę *de novo* puryny i wzajemne przemiany nukleotydów purynowych. Nukleotydy tioguaninowe są także wbudowywane do kwasów nukleinowych, co przyczynia się do wpływu cytotoksycznego substancji czynnej.

Pomiędzy 6-merkaptopuryną a 6-tioguaniną zazwyczaj występuje oporność krzyżowa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dostępność biologiczna 6-merkaptopuryny po podaniu doustnym wykazuje znacznego stopnia zmienność międzyosobniczą, która jest prawdopodobnie wynikiem metabolizmu pierwszego przejścia. Po podaniu doustnym w dawce 75 mg/m² u 7 dzieci dostępność biologiczna wyniosła średnio 16% podanej dawki, przy zakresie od 5 do 37%.

W badaniu porównawczym dotyczącym dostępności biologicznej z udziałem zdrowych dorosłych ochotników (n=60) wykazano, że 50 mg produktu Xaluprine w zawiesinie doustnej było równoważne

biologicznie z referencyjną tabletką 50 mg pod względem AUC, ale nie C_{max} . Średnie (90% CI) C_{max} po podaniu zawiesiny doustnej było o 39% (22% - 58%) wyższe niż w przypadku tabletki, choć obserwowano mniejszą zmienność międzyosobniczą (%C.V.) po podaniu zawiesiny doustnej (46%) niż tabletki (69%).

Metabolizm

Wewnątrzkomórkowy anabolizm 6-merkaptopuryny jest katalizowany przez wiele enzymów do ostatecznego wytworzenia nukleotydów 6-tioguaninowych (TGN), ale po drodze wytwarzanych jest wiele pośrednich TGN. Pierwszy etap jest katalizowany przez fosforybozylotransferazę hipoksantynowo-guaninową i prowadzi do wytworzenia monofosforanu tioinozyny (TIMP). 6-merkaptopuryna jest także przedmiotem S-metylacji przy udziale enzymu S-metylotransferazy tiopurynowej (TPMT), co prowadzi do wytworzenia metylomerkaptopuryny, która jest nieaktywna. Jednakże TPMT katalizuje także S-metylację głównego metabolitu nukleotydowego, TIMP, prowadząc do wytworzenia monofosforanu metylotioinozyny (mTIMP). TIMP i mTIMP są inhibitorami amidotransferazy fosforybozylopirofosforanowej, ważnego enzymu w syntezie puryn *de novo*. Głównym enzymem katabolicznym jest oksydaza ksantynowa, która przekształca 6-merkaptopurynę w nieaktywny metabolit, kwas 6-tiomoczwowy. Jest on wydalany z moczem. Około 7% dawki doustnej jest wydalana w postaci niezmienionej 6-merkaptopuryny w ciągu 12 godzin od podania leku.

Eliminacja

Okres półtrwania 6-merkaptopuryny wynosi 90 ± 30 minut, ale aktywne metabolity mają dłuższy okres półtrwania (około 5 godzin) niż składnik macierzysty. Całkowity klirens leku wynosi 4832 ± 2562 ml/min/m². Mała ilość 6-merkaptopuryny przedostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Główną drogą eliminacji 6-merkaptopuryny jest metabolizm.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Genotoksyczność

6-merkaptopuryna, tak samo jak inne antymetabolity, ma działanie mutagenne i wywołuje aberracje chromosomowe *in vitro* i *in vivo* u myszy i szczurów.

Działanie rakotwórcze

Biorąc pod uwagę potencjał genotoksyczny, 6-merkaptopuryna jest potencjalnie rakotwórcza.

Wpływ teratogeny

U myszy, szczurów, chomików i królików 6-merkaptopuryna okazała się embrioletalna i wywiera silne działanie teratogenne w dawkach, które nie są toksyczne dla matek. U wszystkich gatunków stopień embriotoksyczności i rodzaj wad rozwojowych zależą od dawki i stopnia zaawansowania ciąży w momencie podania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Guma ksantanowa
Aspartam (E951)
Koncentrat soku malinowego
Sacharoza
Sól sodowa parahydroksybenzoesanu metylu (E219)
Sól sodowa parahydroksybenzoesanu etylu (E215)
Sorbinian potasu (E202)
Wodorotlenek sodu
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 56 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą (patrz punkt 6.6).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła bursztynowego typu III z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci (z HDPE z warstwą spienionego polietylenu) zawierająca 100 ml zawiesiny doustnej.

Każde opakowanie zawiera jedną butelkę, adapter do butelki z LDPE i dwie strzykawki dozujące (wyskalowaną do 1 ml i wyskalowaną do 5 ml).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bezpieczne postępowanie

Każda osoba, która podaje produkt Xaluprine, powinna umyć ręce przed podaniem dawki leku i po podaniu. Aby zmniejszyć ryzyko ekspozycji podczas podawania produktu Xaluprine, rodzice i opiekunowie powinni używać rękawiczek jednorazowych.

Należy unikać kontaktu produktu Xaluprine ze skórą i błoną śluzową. W przypadku kontaktu produktu Xaluprine ze skórą lub błoną śluzową należy natychmiast dokładnie umyć je wodą i mydłem. Rozlany lek należy niezwłocznie wytrzeć.

Kobiety ciężarne, planujące zajść w ciążę lub karmiące piersią nie powinny podawać produktu Xaluprine.

Rodziców/opiekunów i pacjentów należy pouczyć o potrzebie przechowywania produktu Xaluprine w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci, najlepiej w zamkniętej szafce. U dzieci przypadkowe połknięcie może doprowadzić do zgonu.

Butelkę należy przechowywać szczelnie zamkniętą, aby uchronić produkt przed uszkodzeniem i ograniczyć ryzyko przypadkowego rozlania.

Aby zapewnić dobre wymieszanie zawiesiny doustnej, butelką należy energicznie wstrząsać przez co najmniej 30 sekund.

Usuwanie odpadów

Produkt Xaluprine ma działanie cytotoksyczne. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/727/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 marca 2012.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 listopad 2016.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodicsafety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan , RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xaluprine 20 mg/ml, zawiesina doustna
merkaptopuryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden mililitr zawiesiny zawiera 20 mg merkaptopuryny (w postaci merkaptopuryny jednowodnej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki: sól sodowa parahydroksybenzoesu metylu (E219), sól sodowa parahydroksybenzoesu etylu (E215), sorbinian potasu (E202), wodorotlenek sodu, aspartam (E951) i sacharoza. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna.

Butelka szklana o pojemności 100 ml
Adapter do butelki
Strzykawki dozujące 1 ml i 5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy stosować zgodnie z zaleceniem lekarza przy użyciu załączonych strzykawek dozujących.

Przed zastosowaniem należy energicznie wstrząsać butelką przez co najmniej 30 sekund.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Usunąć w 56 dni po pierwszym otwarciu.
Data otwarcia

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/727/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Xaluprine 20 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xaluprine 20 mg/ml, zawiesina doustna
merkaptopuryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden mililitr zawiesiny zawiera 20 mg merkaptopuryny (w postaci merkaptopuryny jednowodnej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki: sól sodowa parahydroksybenzoesu metylu (E219), sól sodowa parahydroksybenzoesu etylu (E215), sorbinian potasu (E202), wodorotlenek sodu, aspartam (E951) i sacharoza. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna.

100 ml.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy stosować zgodnie z zaleceniem lekarza przy użyciu załączonych strzykawek dozujących.

Wstrząsnąć energicznie przed użyciem przez co najmniej 30 sekund.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Usunąć w 56 dni po pierwszym otwarciu.

Data otwarcia

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Irlandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/727/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Xaluprine 20 mg/ml, zawiesina doustna merkaptopuryna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Xaluprine i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xaluprine
3. Jak stosować Xaluprine
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Xaluprine
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Xaluprine i w jakim celu się go stosuje

Xaluprine zawiera merkaptopurynę. Należy ona do grupy leków o nazwie leki cytotoksyczne (zwane także chemioterapeutykami).

Xaluprine stosuje się w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (zwanej także ostrą białaczką limfatyczną lub ALL). Jest to szybko postępująca choroba, w której dochodzi do zwiększenia liczby nowych krwinek białych. Nowe krwinki białe są niedojrzałe (nie w pełni wykształcone) i nie są w stanie właściwie dojrzewać ani działać. Nie mogą zatem zwalczać zakażeń i mogą wywołać krwawienie.

W celu uzyskania dokładniejszych wyjaśnień dotyczących choroby należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xaluprine

- Nie stosować leku Xaluprine, jeśli u pacjenta występuje alergia na merkaptopurynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (patrz punkt 6).
- Podczas stosowania leku Xaluprine nie należy przyjmować szczepionki przeciwko żółtej febrze, gdyż może to okazać się śmiertelne.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania Xaluprine należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent został zaszczepiony przeciwko żółtej febrze;
- jeśli u pacjenta występują choroby nerek lub wątroby, ponieważ lekarz będzie musiał sprawdzić, czy narządy te funkcjonują właściwie;
- jeśli u pacjenta występuje schorzenie, w którym organizm wytwarza za mało enzymu o nazwie TPMT (metylotransferaza tiopurynowa), ponieważ może okazać się konieczne dostosowanie dawki leku;

- jeśli planowana jest ciąża. Dotyczy to zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Xaluprine może uszkodzić nasienie lub komórki jajowe (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność” poniżej).

U pacjentów stosujących leczenie immunosupresyjne przyjmowanie leku Xaluprine może powodować zwiększenie ryzyka rozwoju:

- guzów, w tym raka skóry; z tego względu podczas przyjmowania leku Xaluprine należy unikać nadmiernego narażenia na działanie światła słonecznego, nosić ubranie chroniące skórę i stosować preparaty z filtrem przeciwsłonecznym o dużym współczynniku ochrony.
- zespoły limfoproliferacyjne
 - o leczenie lekiem Xaluprine zwiększa ryzyko zachorowania na rodzaj nowotworu zwany zespołem limfoproliferacyjnym; jednoczesne stosowanie schematów leczenia zawierających kilka leków immunosupresyjnych (w tym tiopuryny) może prowadzić do zgonu.
 - o równoczesne stosowanie wielu leków immunosupresyjnych zwiększa ryzyko zaburzeń układu limfatycznego, wywołanych przez zakażenie wirusowe [zespoły limfoproliferacyjne zależne od wirusa Epsteina-Barr (EBV)].

Przyjmowanie leku Xaluprine może prowadzić do zwiększonego ryzyka:

- rozwoju ciężkiego stanu zwanego zespołem aktywacji makrofagów (nadmiernej aktywacji krwinek białych związanej z zapaleniem), zazwyczaj występującego u osób ze szczególnymi rodzajami zapalenia stawów

U niektórych pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit, którym podawano 6-merkaptopurynę, wystąpił rzadki i agresywny rodzaj raka zwany chłoniakiem T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym (patrz punkt 4, Możliwe działania niepożądane).

Zakażenia

U pacjentów leczonych lekiem Xaluprine występuje podwyższone ryzyko zakażeń wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych, a zakażenia mogą być bardziej poważne. Patrz także punkt 4.

Przed rozpoczęciem leczenia należy powiedzieć lekarzowi, czy pacjent chorował na ospę wietrzną, półpasiec lub wirusowe zapalenie wątroby typu B (choroba wątroby wywołana wirusem).

Mutacja genu NUDT15

Jeśli pacjent ma wrodzoną mutację w genie NUDT15 (genie odpowiedzialnym za rozkład leku Xaluprine w organizmie), występuje u niego podwyższone ryzyko zakażeń i utraty włosów, więc lekarz może w takim wypadku podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki.

Należy unikać kontaktu leku Xaluprine ze skórą, oczami i nosem. W razie przypadkowego dostania się leku do oczu lub nosa należy przemyć to miejsce wodą.

W razie wątpliwości, czy pacjenta dotyczy którakolwiek z wymienionych powyżej sytuacji, przed zastosowaniem leku Xaluprine należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dzieci i młodzież

U dzieci, w szczególności w wieku poniżej 6. roku życia lub u dzieci z niskim wskaźnikiem masy ciała zaobserwowano niski poziom cukru we krwi. W takim przypadku należy porozmawiać z pediatrą.

Lek Xaluprine a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie o przyjmowaniu jednego z następujących leków:

- inne leki cytotoksyczne (chemioterapeutyki) – kiedy są stosowane wraz z lekiem Xaluprine, istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, takich jak niedokrwistość
- allopurinol lub febuksostat (stosowane w leczeniu dny)
- doustne leki przeciwzakrzepowe (stosowane w celu rozrzedzenia krwi)
- olsalazyna lub mesalazyna (leki stosowane w leczeniu choroby jelit zwanej wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego)
- sulfasalazyna (lek stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego)
- leki przeciwpadaczkowe takie jak fenytoina, karbamazepina. Może zaistnieć potrzeba monitorowania stężeń leków przeciwpadaczkowych we krwi i – w razie potrzeby – dostosowania dawek.

Przyjmowanie szczepionek podczas stosowania leku Xaluprine

W przypadku planowanego szczepienia przed jego wykonaniem należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (jak szczepionka przeciw polio, odrze, śwince i różyczce), ponieważ podanie tych szczepionek podczas stosowania leku Xaluprine może doprowadzić do rozwoju zakażenia zawartymi w nich drobnoustrojami.

Stosowanie leku Xaluprine z jedzeniem i piciem

Xaluprine można przyjmować z jedzeniem lub na czczo. Jednak sposób przyjmowania powinien być stały każdego dnia.

Leku Xaluprine nie należy przyjmować jednocześnie z mlekiem lub produktami mlecznymi, ponieważ może to zmniejszyć jego skuteczność. Xaluprine należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po spożyciu mleka lub produktów mlecznych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

W przypadku planowania ciąży nie należy stosować leku Xaluprine bez wcześniejszych konsultacji z lekarzem. Dotyczy to zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Xaluprine może uszkodzić nasienie lub komórki jajowe. Podczas przyjmowania przez kobietę lub jej partnera leku Xaluprine należy stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży. Zarówno mężczyźni, jak i kobiety powinni kontynuować stosowanie skutecznej metody zapobiegania ciąży przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia. W przypadku ciąży przed rozpoczęciem stosowania leku Xaluprine należy zwrócić się do lekarza.

Kobiety w ciąży lub planujące zajść ciążę oraz kobiety karmiące piersią nie powinny podawać leku Xaluprine.

W czasie stosowania leku Xaluprine nie należy karmić piersią. Należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub położnej.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Xaluprine nie powinien mieć wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługiwania maszyn, nie przeprowadzono jednak badań na potwierdzenie tego przypuszczenia.

Xaluprine zawiera aspartam, sól sodową parahydroksybenzoenu metylu (E219), sól sodową parahydroksybenzoenu etylu (E215) oraz sacharozę

Ten lek zawiera 3 mg aspartamu (E951) na 1 ml. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Lek może być szkodliwy dla osób z fenyloketonurią (PKU), rzadkim schorzeniem genetycznym, w którego przypadku dochodzi do odkładania się fenyloalaniny, ponieważ organizm nie może sobie poradzić z jej wydalaniem.

Xaluprine zawiera także sól sodową parahydroksybenzoenu metylu (E219) i sól sodową parahydroksybenzoenu etylu (E215), które mogą wywoływać reakcje alergiczne (możliwe reakcje opóźnione).

Produkt Xaluprine zawiera sacharozę. Jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, przed zastosowaniem leku należy skontaktować się z lekarzem. Lek może mieć szkodliwe działanie na zęby.

3. Jak stosować Xaluprine

Xaluprine powinien podawać wyłącznie lekarz specjalista posiadający doświadczenie w leczeniu chorób krwi.

- Podczas przyjmowania przez pacjenta leku Xaluprine lekarz przeprowadza regularne badania krwi w celu sprawdzenia liczby i rodzaju komórek we krwi i upewnienia się, czy czynność wątroby jest prawidłowa.
- Lekarz może również zalecić wykonanie innych badań krwi i moczu w celu monitorowania stężenia kwasu moczowego. Kwas moczowy to związek chemiczny naturalnie występujący w organizmie, którego stężenie może wzrosnąć podczas stosowania leku Xaluprine.
- Czasem na podstawie wyników badań krwi lekarz może zmienić dawkę leku Xaluprine.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Dawka początkowa u osób dorosłych, młodzieży i dzieci wynosi zazwyczaj 25 - 75 mg/m² powierzchni ciała, każdego dnia. Lekarz ustali odpowiednią dawkę leku. Czasem lekarz może zmienić dawkę leku Xaluprine, na przykład na podstawie wyników różnych badań. W przypadku wątpliwości dotyczących ilości leku, jaką należy przyjąć, należy zawsze zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Ważne jest, aby przyjmować Xaluprine wieczorem, co zwiększa skuteczność leku.

Lek można przyjmować z jedzeniem lub na czczo, ale sposób przyjmowania powinien być stały każdego dnia. Lek należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po spożyciu mleka lub produktów mlecznych.

Opakowanie leku Xaluprine zawiera butelkę z lekiem, wieczko, adapter do butelki i dwie strzykawki dozujące (1 ml i 5 ml). Należy zawsze używać strzykawek dostarczonych wraz z lekiem.

Ważne jest, aby używać właściwej strzykawki dozującej. Lekarz lub farmaceuta udzieli porady, której strzykawki należy używać w zależności od zaleczonej dawki.

Mniejsza strzykawka 1 ml, oznaczona od 0,1 ml do 1 ml, służy do odmierzania dawek mniejszych lub równych 1 ml. Należy jej użyć, jeśli całkowita ilość leku, którą należy przyjąć, jest mniejsza lub równa 1 ml (każde 0,1 ml na podziałce zawiera 2 mg merkaptopuryny).

Większa strzykawka 5 ml, oznaczona od 1 ml do 5 ml, służy do odmierzania dawek wyższych niż 1 ml. Należy jej użyć, jeśli całkowita ilość leku, którą należy przyjąć, jest większa niż 1 ml (każde 0,2 ml na podziałce zawiera 4 mg merkaptopuryny).

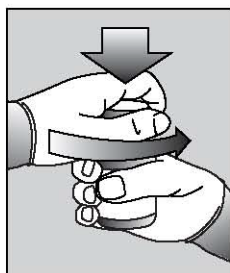
Rodzic lub opiekun podający Xaluprine powinni umyć ręce przed podaniem dawki leku i po podaniu. Rozlany lek należy niezwłocznie wytrzeć. Aby zmniejszyć ryzyko ekspozycji w czasie podawania leku Xaluprine, należy używać rękawiczek jednorazowych.

W przypadku kontaktu leku Xaluprine ze skórą, oczami lub nosem, należy natychmiast dokładnie umyć je wodą i mydłem.

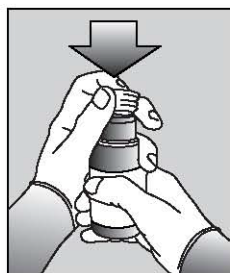
W czasie stosowania leku należy przestrzegać poniższych instrukcji:



Rycina 1



Rycina 2



Rycina 3



Rycina 4



Rycina 5

1. Przed podaniem leku Xaluprine należy założyć rękawice jednorazowego użytku.
2. **Wstrząsać energicznie butelkę przez co najmniej 30 sekund**, aby dobrze wymieszać lek (**Rycina 1**).
3. Zdjąć wieczko butelki (**Rycina 2**), wcisnąć mocno adapter do wnętrza szyjki butelki i tak pozostawić w celu dalszego odmierzenia dawek (**Rycina 3**).
4. Wcisnąć końcówkę strzykawki dozującej do otworu w adapterze (**Rycina 4**). **Lekarz lub farmaceuta poradzi, której strzykawki – 1 ml czy 5 ml – należy użyć w celu odmierzenia właściwej dawki.**
5. Obrócić butelkę do góry dnem (**Rycina 5**).
6. Odciągnąć tłok strzykawki, aby pobrać lek z butelki do strzykawki. Odciągnąć tłok do oznaczenia na podziałce odpowiadającego zalecanej dawce (**Rycina 5**). W razie wątpliwości dotyczących odmierzenia ilości leku należy zawsze zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
7. Obrócić butelkę z powrotem dnem do dołu i ostrożnie wysunąć strzykawkę z adaptera, przytrzymując ją za cylinder, a nie za tłok.
8. Delikatnie włożyć końcówkę strzykawki do ust, przy wewnętrznej stronie policzka.
9. Powoli i delikatnie wciskać tłok, aby łagodnie podać lek do ust przy wewnętrznej stronie policzka i połknąć go. **NIE NALEŻY** silnie wciskać tłoka ani podawać leku do tylnej ściany gardła lub krtani, ponieważ może dojść do zakrzuszenia.
10. Wyjąć strzykawkę z ust.
11. Połknąć dawkę zawiesiny doustnej, a następnie wypić trochę wody, upewniając się, że w ustach nie pozostała żadna ilość leku.
12. Założyć wieczko na butelkę z pozostawionym adapterem. Upewnić się, że wieczko jest szczelnie zamknięte.
13. Umyć strzykawkę ciepłą wodą i dobrze wypłukać. Trzymać strzykawkę pod wodą i wielokrotnie poruszać tłokiem do góry i do dołu, aby upewnić się, że wewnątrz strzykawki jest czyste. Pozwolić strzykawce całkowicie wyschnąć na powietrzu, zanim zostanie ponownie użyta w celu odmierzenia dawki. Nie należy wycierać strzykawki. Strzykawkę przechowywać wraz z lekiem w czystym miejscu.

Powtarzać powyższe czynności podczas podawania każdej dawki, przestrzegając zaleceń lekarza lub farmaceuty.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Xaluprine

W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku Xaluprine należy poinformować lekarza lub niezwłocznie zgłosić się do szpitala. Mogą wystąpić nudności, wymioty i biegunka. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku i niniejszą ulotkę informacyjną.

Pominięcie zastosowania leku Xaluprine

Należy poinformować lekarza. **Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**

Przerwanie stosowania leku Xaluprine

Nie należy przerywać stosowania leku bez zalecenia lekarza, ponieważ może dojść do nawrotu choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów niepożądanych należy, powiedzieć o tym lekarzowi lub niezwłocznie zgłosić się do szpitala:

Reakcje alergiczne, w tym takie objawy jak:

- wysypka skórna
- wysoka temperatura ciała
- bóle stawów
- obrzęk twarzy
- guzki skórne (rumień guzowaty) (częstość nieznana)

Jakikolwiek objaw wskazujący na gorączkę lub zakażenie (ból gardła, ból w jamie ustnej lub problemy z oddawaniem moczu)

Jakiegokolwiek **niespodziewane** zasinienie lub krwawienie, ponieważ może to oznaczać, że wytwarzanych jest za mało krwinek poszczególnego rodzaju

Nagle złe samopoczucie (nawet przy utrzymaniu prawidłowej temperatury ciała), bóle brzucha i mdłości, ponieważ mogą to być objawy zapalenia trzustki

Każde zażółcenie białkówek oka lub skóry (żółtaczka)

Biegunka

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, które mogą również zdarzyć się podczas stosowania leku Xaluprine:

Bardzo często (występują u ponad 1 osoby na 10)

- zmniejszenie liczby krwinek białych i płytek krwi (mogą to ujawnić badania krwi)

Często (występują u mniej niż 1 osoby na 10)

- złe samopoczucie (nudności lub wymioty)
- uszkodzenie wątroby – mogą to ujawnić badania krwi
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych wywołujący zmęczenie, osłabienie i duszność (tzw. niedokrwistość)
- utrata apetytu
- biegunka
- zapalenie jamy ustnej

Niezbyt często (występują u mniej niż 1 osoby na 100)

- owrzodzenia jamy ustnej
- zapalenie trzustki
- ból stawów
- wysypka na skórze
- gorączka
- trwałe uszkodzenie wątroby (martwica komórek wątroby)

Rzadko (występują u mniej niż 1 osoby na 1000)

- wypadanie włosów
- u mężczyzn: przejściowe zmniejszenie liczby plemników

- obrzęk twarzy
- różne rodzaje nowotworów, w tym nowotworów krwi, układu limfatycznego i raka skóry

Bardzo rzadko (występują u mniej niż 1 osoby na 10 000)

- inny rodzaj białaczki niż akurat leczona
- owrzodzenia jelit

Inne działania niepożądane (częstość nieznana)

- rzadki rodzaj raka (chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy), (patrz punkt 2, Ostrzeżenia i środki ostrożności).
- wrażliwość na światło słoneczne powodująca reakcję skórą

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Niski poziom cukru we krwi (hipoglikemia) – częstość nieznana.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Xaluprine

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w zamkniętej szafce. U dzieci przypadkowe połknięcie może doprowadzić do zgonu.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po oznaczeniu: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
- Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, aby nie dopuścić do zepsucia się leku i zmniejszyć ryzyko przypadkowego rozlania.
- Po pierwszym otwarciu butelki usunąć niezużyty zawartość w ciągu 56 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Xaluprine

Substancją czynną leku jest merkaptopuryna (w postaci merkaptopuryny jednowodnej). Jeden mililitr zawiesiny zawiera 20 mg merkaptopuryny jednowodnej.

Inne składniki leku to: guma ksantanowa, aspartam (E951), koncentrat soku malinowego, sacharoza, sól sodowa parahydroksybenzoesu metylu (E219), sól sodowa parahydroksybenzoesu etylu (E215), sorbinian potasu (E202), wodorotlenek sodu i woda oczyszczona (patrz punkt 2. w celu uzyskania informacji dotyczącej aspartamu, soli sodowej parahydroksybenzoesu metylu (E219), soli sodowej parahydroksybenzoesu etylu (E215) oraz sacharozy).

Jak wygląda Xaluprine i co zawiera opakowanie

Xaluprine ma postać zawiesiny doustnej barwy różowej do brązowej. Występuje w szklanych butelkach o pojemności 100 ml z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. Każde

opakowanie zawiera jedną butelkę, adapter do butelki i dwie strzykawki dozujące (wyskalowaną do 1 ml i, wyskalowaną do 5 ml). Lekarz lub farmaceuta udzieli porady, której strzykawki należy używać w zależności od zalecanej dawki.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>