

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xaluprine 20 mg/ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de suspensie conține de mercaptopurină 20 mg (sub formă de monohidrat).

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Un ml de suspensie conține aspartam 3 mg, metil-hidroxibenzoat 1 mg (sub formă de sare de sodiu), etil-hidroxibenzoat 0,5 mg (sub formă de sare de sodiu) și zaharoză (cantități neglijabile).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Suspensia are culoare roz până la brun.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xaluprine este indicat pentru tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA) la adulți, adolescenți și copii.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Xaluprine trebuie monitorizat de către un medic sau alți profesioniști din domeniul sănătății, cu experiență în tratamentul pacienților cu LLA.

Doze

Doza este determinată de hematotoxicitatea monitorizată cu prudență și trebuie ajustată cu atenție în funcție de fiecare pacient în parte, în conformitate cu protocolul terapeutic utilizat. În funcție de faza de tratament, dozele inițiale sau țintă variază, în general, între 25 și 75 mg/m² suprafață corporală (ASC) pe zi, dar trebuie să fie mai mici la pacienții cu activitate redusă sau absentă a enzimei tiopurin-metil-transferază (TPMT) (vezi pct. 4.4).

25 mg/m ²			50 mg/m ²			75 mg/m ²		
ASC (m ²)	Doză (mg)	Volum (ml)	ASC (m ²)	Doză (mg)	Volum (ml)	ASC (m ²)	Doză (mg)	Volum (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-mercaptipurina este metabolizată de enzima TPMT polimorfă. Pacienții cu activitate TPMT congenitală limitată sau absentă prezintă un risc crescut de toxicitate severă la doze uzuale de mercaptopurină și necesită, în general, o reducere substanțială a dozei. Genotiparea sau fenotiparea TPMT poate fi utilizată pentru a identifica pacienții cu activitate TPMT absentă sau redusă. Testarea TPMT nu poate înlocui monitorizarea hematologică la pacienții tratați cu Xaluprine. Doza de inițiere optimă pentru pacienții cu deficit homozigot nu a fost stabilită (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu au fost efectuate studii specifice la vârstnici. Cu toate acestea, se recomandă monitorizarea funcției renale și hepatice la acești pacienți și, în cazul în care există insuficiență, trebuie să se aibă în vedere reducerea dozei de Xaluprine.

Insuficiență renală

Deoarece farmacocinetica 6-mercaptopurinei nu a fost studiată specific la pacienți cu insuficiență renală, nu se pot formula recomandări de dozare specifice. Având în vedere că insuficiența renală poate determina eliminarea mai lentă a mercaptopurinei și a metaboliților acesteia și, prin urmare, un efect cumulativ mai accentuat, trebuie avută în vedere administrarea unor doze inițiale reduse la pacienții cu insuficiență renală. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea reacțiilor adverse asociate dozei.

Insuficiență hepatică

Deoarece farmacocinetica 6-mercaptopurinei nu a fost studiată specific la pacienți cu insuficiență hepatică, nu se pot formula recomandări de dozare specifice. Având în vedere că există posibilitatea eliminării scăzute a mercaptopurinei, trebuie avute în vedere doze inițiale reduse la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea reacțiilor adverse asociate dozei (vezi pct. 4.4).

Trecerea de la administrarea de comprimate la suspensia orală și invers

6-mercaptopurina este disponibilă și sub formă de comprimate. Suspensia orală și comprimatele de 6-mercaptopurină nu sunt bioechivalente în ceea ce privește concentrația plasmatică maximă și, prin urmare, se recomandă monitorizarea hematologică mai atentă a pacientului la trecerea de la o formă farmaceutică la alta (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai xantinoxidazei

Alopurinolul și alți inhibitori ai xantinoxidazei scad viteza de catabolizare a 6-mercaptopurinei. Atunci când alopurinolul și 6-mercaptopurină sunt administrate concomitent, este esențial să se administreze doar un sfert din doza uzuală de 6-mercaptopurină. Trebuie evitată administrarea altor inhibitori ai xantinoxidazei (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu variantă a NUDT15

Pacienții care prezintă gena NUDT15 cu mutație moștenită sunt expuși unui risc crescut de toxicitate severă cauzată de 6-mercaptopurină (vezi pct. 4.4). Acești pacienți au nevoie, în general, de o reducere a dozei, în special cei cu varianta NUDT15 homozigotă (vezi pct. 4.4). Analiza genotipică a variantelor NUDT15 ar putea fi avută în vedere înainte de inițierea terapiei cu 6-mercaptopurină. În orice caz, este necesară monitorizarea atentă a hemoleucogramei.

Mod de administrare

Xaluprine este destinată utilizării pe cale orală și necesită redispersare (prin agitare puternică timp de cel puțin 30 secunde) înainte de administrare.

Două seringi dozatoare (1 ml și 5 ml) sunt furnizate pentru măsurarea cu precizie a dozei de suspensie orală prescrise. Se recomandă ca personalul medical să instruiască pacientul sau însoțitorul cu privire la seringă care trebuie utilizată pentru a asigura administrarea volumului corect.

Xaluprine poate fi administrat cu alimente sau în condiții de repaus alimentar, dar pacienții trebuie să își standardizeze modul de administrare. Doza nu trebuie administrată împreună cu lapte sau produse lactate (vezi pct. 4.5). Xaluprine trebuie administrat cu cel puțin 1 oră înainte sau la 2 ore după consumul de lapte sau produse lactate.

6-mercaptopurina prezintă o variație diurnă a farmacocineticii și eficacității. Administrarea seara, comparativ cu administrarea dimineața, poate scădea riscul de recidivă. Prin urmare, doza zilnică de Xaluprine trebuie administrată seara.

Pentru ca doza care ajunge în stomac să fie exactă și constantă, după fiecare doză de Xaluprine administrată trebuie consumată apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizare concomitentă cu vaccinul împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Citotoxicitate și monitorizare hematologică

Tratamentul cu 6-mercaptopurină provoacă supresia măduvei hematogene, determinând leucopenie și trombocitopenie și, mai puțin frecvent, anemie. În timpul tratamentului trebuie monitorizați cu atenție parametrii hematologici. Numărul de leucocite și trombocite continuă să scadă după oprirea tratamentului; ca urmare, la primul semn de scădere anormal de mare a numărului acestor celule, tratamentul trebuie întrerupt imediat. Supresia măduvei hematogene este reversibilă dacă întreruperea administrării 6-mercaptopurinei se face suficient de devreme.

Există persoane cu deficit congenital al activității enzimei TPMT, care sunt foarte sensibile la efectul mielosupresiv al 6-mercaptopurinei și predispuse la apariția rapidă a supresiei măduvei hematogene după inițierea tratamentului cu 6-mercaptopurină. Această problemă ar putea fi exacerbată de administrarea concomitentă de substanțe active care inhibă TPMT, cum sunt olsalazina, mesalazina sau sulfasalazina. Unele laboratoare oferă posibilitatea screening-ului deficitului TPMT, deși nu s-a demonstrat că aceste teste identifică toți pacienții cu risc de toxicitate severă. Prin urmare, este necesară monitorizarea atentă a hemoleucogramei. În general, sunt necesare reduceri substanțiale ale dozei la pacienții cu deficit homozigot de TPMT pentru a evita apariția mielosupresiei care poate pune viața în pericol.

O posibilă asociere între activitatea TPMT diminuată și leucemiile și mielodisplazia secundare a fost raportată la persoane la care s-a administrat 6-mercaptopurină în asociere cu alte medicamente citotoxice (vezi pct. 4.8).

Imunosupresie

Imunizarea cu vaccinuri vii poate cauza infecții la persoanele imunocompromise cărora le sunt administrate. Prin urmare, nu se recomandă imunizările cu vaccinuri vii.

Hepatotoxicitate

Xaluprine este hepatotoxic, ca urmare, testele funcționale hepatice trebuie monitorizate săptămânal în timpul tratamentului. Monitorizarea mai frecventă poate fi recomandabilă la persoanele cu afecțiuni hepatice preexistente sau cărora li se administrează alte tratamente potențial hepatotoxice. Pacientul trebuie instruit să întrerupă imediat tratamentul cu Xaluprine dacă apar manifestări de icter (vezi pct. 4.8).

Toxicitate renală

În timpul inducției remisiei, când se produce liza celulară rapidă, trebuie monitorizate concentrațiile de acid uric din sânge și urină deoarece pot apărea hiperuricemie și/sau hiperuricozurie, cu risc de nefropatie urică. Hidratarea și alcalinizarea urinei pot reduce la minimum potențialele complicații renale.

Pancreatită în tratamentul în afara indicațiilor al pacienților cu boală inflamatorie intestinală

Pancreatita a fost raportată cu o frecvență $\geq 1/100$ și $< 1/10$ („frecventă”) la pacienții tratați pentru indicația neautorizată de boală inflamatorie intestinală.

Mutagenitate și carcinogenitate

Pacienții cărora li se administrează terapie imunosupresivă, incluzând terapia cu mercaptopurină, sunt expuși unui risc crescut de a dezvolta tulburări limfoproliferative și alte tulburări maligne, în special neoplasm cutanat (melanom și non-melanom), sarcoame (Kaposi și non-Kaposi) și neoplasm cervical uterin *in situ*. Riscul crescut pare să fie legat de intensitatea și durata imunosupresiei. S-a raportat că întreruperea imunosupresiei poate determina regresia parțială a tulburării limfoproliferative.

Prin urmare, utilizarea unei scheme de tratament care conține mai multe substanțe imunosupresive (inclusiv tiopurine) trebuie făcută cu atenție, deoarece poate duce la apariția de tulburări limfoproliferative, unele ducând chiar la decese raportate. Administrarea concomitentă a unei asocieri de mai multe substanțe imunosupresive crește riscul de tulburări limfoproliferative asociate cu virusul Epstein-Barr (VEB).

Au fost observate creșteri ale numărului de aberații cromozomiale în limfocitele periferice ale pacienților cu leucemie, la un pacient cu carcinom cu celule renale la care s-a administrat o doză nementionată de 6-mercaptopurină și la pacienții cu boală renală cronică tratați cu doze de 0,4 - 1,0 mg/kg și zi.

Având în vedere acțiunea acesteia asupra acidului dezoxiribonucleic (ADN) celular, 6-mercaptopurina este potențial cancerigenă și trebuie să se acorde atenție riscului teoretic de carcinogeneză asociat cu acest tratament.

Linfomul hepatosplenic cu celule T a fost raportat la pacienți cu boală intestinală inflamatorie* tratați cu azatioprină (precursorul medicamentos al 6-mercaptopurinei) sau 6-mercaptopurină, cu sau fără tratament concomitent cu anticorpi anti-TNF alfa. Acest tip rar de limfom cu celule T are o evoluție agresivă și este, de obicei, letal (vezi și pct. 4.8).

*boala intestinală inflamatorie (BII) este o indicație neautorizată.

Sindrom de activare macrofagică.

Sindromul de activare macrofagică este o afecțiune cunoscută, care poate pune în pericol viața și care poate apărea în asociere cu bolile autoimune, în special cu boala inflamatorie intestinală (BII) (indicație neautorizată); ar putea exista o posibilă susceptibilitate crescută de dezvoltare a acestei afecțiuni în asociere cu utilizarea mercaptopurinei. Dacă apare sindromul de activare macrofagică sau dacă este suspectat, evaluarea și terapia trebuie începute cât mai curând posibil, iar tratamentul cu mercaptopurină trebuie oprit. Medicii trebuie să fie atenți la simptomele de infecție, cum sunt infecțiile cu VEB și citomegalovirus (CMV), întrucât aceștia sunt factori declanșatori cunoscuți pentru sindromul de activare macrofagică.

Infecții

Pacienții tratați cu 6-mercaptopurină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente imunosupresoare, inclusiv corticosteroizi, au prezentat o susceptibilitate crescută la infecții virale, fungice și bacteriene, incluzând infecție severă sau atipică, și reactivare virală. Boala infecțioasă și complicațiile pot fi mai severe la acești pacienți decât la pacienții netratați.

Expunerea prealabilă la sau infecția în antecedente cu virusul varicelo-zosterian trebuie avută în vedere înainte de începerea tratamentului. Pot fi luate în considerare ghidurile locale, inclusiv terapia profilactică, dacă este necesar. Analiza serologică înainte de începerea tratamentului trebuie avută în vedere cu privire la prezența virusului hepatitei B. Pot fi luate în considerare ghidurile locale, inclusiv terapia profilactică, pentru cazurile care au fost confirmate drept pozitive prin analiză serologică. Au fost raportate cazuri de septicemie neutropenică la pacienți care au primit 6-mercaptopurină pentru LLA.

Pacienții cu variantă a NUDT15

Pacienții care prezintă gena NUDT15 cu mutație moștenită sunt expuși unui risc crescut de toxicitate severă cauzată de 6-mercaptopurină, cum ar fi leucopenie și alopecie în stadiu incipient, în urma unor doze convenționale de tratament cu tiopurine. Aceștia au nevoie, în general, de o reducere a dozei, în special cei cu varianta NUDT15 homozigotă (vezi pct. 4.2). Frecvența NUDT15 c.415C>T are o

variabilitate etnică de aproximativ 10% la persoanele din Asia de Est, 4% la hispanici, 0,2% la europeni și 0% la africani. În orice caz, este necesară monitorizarea atentă a hemoleucogramei.

Copii și adolescenți

Cazuri de hipoglicemie simptomatică au fost raportate la copii cu LLA tratați cu 6-mercaptopurină (vezi pct. 4.8). Cele mai multe cazuri raportate au fost la copii cu vârsta sub șase ani sau cu un indice de masă corporală scăzut.

Interacțiuni

Atunci când se administrează anticoagulante orale concomitent cu 6-mercaptopurină, se recomandă monitorizarea mai atentă a INR (International Normalised Ratio) (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Acest medicament conține aspartam (E 951), o sursă de fenilalanină. Poate dăuna persoanelor cu fenilcetonurie. Nu sunt disponibile date non-clinice sau clinice pentru evaluarea utilizării aspartamului la sugari cu vârsta sub 12 săptămâni.

De asemenea, conține metil-parahidroxibenzoat de sodiu și etil-parahidroxibenzoat de sodiu, care pot cauza reacții alergice (posibil întârziate).

Acest medicament conține zaharoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament. Utilizarea de lungă durată crește riscul de apariție a cariilor dentare; ca urmare, este esențială menținerea unei igiene dentare corespunzătoare.

Manipularea în siguranță a suspensiei

Părinții și însoțitorii trebuie să evite contactul tegumentelor sau mucoaselor cu Xaluprine. Dacă suspensia intră în contact cu pielea sau mucoasele, zona expusă trebuie spălată imediat cu apă și săpun din abundență (vezi pct. 6.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea 6-mercaptopurinei împreună cu alimente poate scădea ușor expunerea sistemică, dar este puțin probabil ca aceasta să prezinte semnificație clinică. Prin urmare, Xaluprine poate fi administrat cu alimente sau în condiții de repaus alimentar, dar pacienții trebuie să își standardizeze modul de administrare. Doza nu trebuie administrată cu lapte sau produse lactate deoarece acestea conțin xantinoxidază, o enzimă care metabolizează 6-mercaptopurina și, ca urmare, ar putea determina concentrații plasmatiche reduse de mercaptopurină.

Efecte ale mercaptopurinei asupra altor medicamente

Administrarea concomitentă a vaccinului împotriva febrei galbene este contraindicată, din cauza riscului de boală letală la pacienți imunocompromiși (vezi pct. 4.3).

Imunizarea cu vaccinuri vii nu este recomandată la persoanele imunocompromise (vezi pct. 4.4).

A fost raportată inhibarea efectului anticoagulant al warfarinei, în cazul administrării concomitente cu 6-mercaptopurină. Se recomandă monitorizarea valorii INR (International Normalised Ratio) în timpul administrării concomitente cu anticoagulante orale.

Medicamentele citotoxice pot scădea absorbția intestinală a fenitoină. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor serice de fenitoină. Este posibil să fie modificate, de asemenea, concentrațiile serice ale altor medicamente antiepileptice. Concentrațiile serice ale medicamentelor antiepileptice trebuie monitorizate atent în timpul tratamentului cu Xaluprine, cu efectuarea ajustărilor dozei, în funcție de necesități.

Efecte ale altor medicamente asupra mercaptopurinei

Atunci când alopurinolul și Xaluprine se administrează concomitent, este esențial să se utilizeze doar un sfert din doza uzuală de Xaluprine deoarece alopurinolul scade viteza de metabolizare a 6-mercaptopurinei prin intermediul xantinoxidazei. Și alți inhibitori de xantinoxidază, precum febuxostat, pot diminua metabolizarea mercaptopurinei; ca urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă deoarece nu există suficiente date pentru a stabili o reducere adecvată a dozei.

Deoarece există dovezi *in vitro* potrivit cărora derivații de acid aminosalicilic (de exemplu olsalazină, mesalazină sau sulfasalazină) inhibă enzima TPMT care metabolizează 6-mercaptopurina, aceștia trebuie administrați cu prudență la pacienții tratați concomitent cu Xaluprine (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Dovezile privind teratogenitatea 6-mercaptopurinei la om sunt neclare. Atât bărbații, cât și femeile cu viață sexuală activă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin trei luni de la administrarea ultimei doze. Studiile la animale indică efecte embriotoxice și embrioletale (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Xaluprine nu trebuie administrat pacientelor gravide sau la care există posibilitatea să rămână gravide, în absența unei evaluări atente a raportului risc/beneficiu.

S-au raportat cazuri de nașteri premature și greutate redusă la naștere în urma expunerii materne la 6-mercaptopurină. De asemenea, s-au raportat cazuri de malformații congenitale și avort spontan în urma expunerii materne sau paterne. Anomalii congenitale multiple au fost raportate în urma tratamentului matern cu 6-mercaptopurină în asociere cu alte medicamente chimioterapice.

Un raport epidemiologic mai recent sugerează că nu există niciun risc crescut de nașteri înainte de termen, greutate redusă a nou-născuților la termen sau malformații congenitale la nou-născuții proveniți din femei expuse la mercaptopurină în timpul sarcinii.

Se recomandă ca nou-născuții proveniți din femei expuse la mercaptopurină în timpul sarcinii să fie monitorizați pentru depistarea tulburărilor hematologice și ale sistemului imunitar.

Alăptarea

6-mercaptopurina a fost identificată în colostrul și în laptele femeilor care au urmat tratament cu azatioprină și, prin urmare, femeile tratate cu Xaluprine nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Efectul terapiei cu 6-mercaptopurină asupra fertilității la om nu este cunoscut, dar s-au raportat cazuri reușite de concepție paternă/maternă tratamentul în copilărie sau adolescență. S-a raportat oligospermie profundă tranzitorie după expunerea la 6-mercaptopurină în asociere cu corticosteroizi.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu se pot anticipa efectele adverse asupra acestor activități pe baza farmacologiei substanței active.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Principala reacție adversă a tratamentului cu 6-mercaptopurină este supresia măduvei hematogene, care determină leucopenie și trombocitopenie.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În cazul mercaptopurinei nu există date clinice curente care pot ajuta la determinarea cu precizie a frecvenței reacțiilor adverse.

Următoarele evenimente adverse au fost identificate drept reacții adverse. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența de apariție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții bacteriene și virale, infecții asociate cu neutropenia
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Rare	Tumori, inclusiv tulburări limfoproliferative, neoplasm cutanat (melanom și non-melanom), sarcoame (Kaposi și non-Kaposi) și neoplasm cervical uterin <i>in situ</i> (vezi pct. 4.4).
	Foarte rare	Leucemie secundară și mielodisplazie
	Cu frecvență necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T* (vezi pct. 4.4)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Supresie a măduvei hematogene, leucopenie și trombocitopenie
	Frecvente	Anemie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Artralgie, erupții cutanate, febră medicamentoasă
	Rare	Edem facial
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Anorexie
	Cu frecvență necunoscută	Hipoglicemie [†]
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Stomatită, diaree, vărsături, greață
	Mai puțin frecvente	Pancreatită, ulcerație orală
	Foarte rare	Ulcerație intestinală
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Stază biliară, hepatotoxicitate
	Mai puțin frecvente	Necroză hepatică
	Cu frecvență necunoscută	Hipertensiune portală*, hiperplazie regenerativă nodulară*, sindrom de obstrucție sinusoidală*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Rare	Alopecie
	Cu frecvență necunoscută	Reacție de fotosensibilitate, eritem nodos
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Rare	Oligospermie tranzitorie

*La pacienți cu boală intestinală inflamatorie (BII), o indicație neautorizată.

[†]La copii și adolescenți.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

6–mercaptopurina este hepatotoxică la animale și om. Constatările histologice la om au indicat necroză hepatică și stază biliară.

Incidența hepatotoxicității variază considerabil și se poate produce la orice doză, dar mai frecvent atunci când se depășește doza recomandată.

Monitorizarea testelor funcționale hepatice poate permite detectarea precoce a hepatotoxicității. Aceasta este, de regulă, reversibilă dacă tratamentul cu 6-mercaptopurină este întrerupt suficient de repede, dar s-au produs leziuni hepatice letale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Efectele gastrointestinale, incluzând greață, vărsături și diaree, și anorexie, pot fi simptome precoce ale producerii unui supradozaj. Principalul efect toxic se manifestă la nivelul măduvei hematogene, determinând mielosupresie. Toxicitatea hematologică este cu mai mare probabilitate mai profundă în cazul supradozajului cronic decât în cazul ingestiei unei doze unice de Xaluprine. S-ar putea să apară, de asemenea, disfuncție hepatică și gastroenterită.

Riscul de supradozaj este, de asemenea, crescut atunci când se administrează inhibitori de xantinoxidază concomitent cu 6-mercaptopurină (vezi pct. 4.5).

Abordare terapeutică

Deoarece nu există un antidot cunoscut, tabloul hematologic trebuie monitorizat cu atenție și trebuie instituite măsuri de susținere generale, alături de transfuzii corespunzătoare de sânge, dacă este necesar. Este posibil ca măsurile active (cum sunt utilizarea de cărbune activat sau lavajul gastric) să nu fie eficiente în caz de supradozaj cu 6-mercaptopurină, cu excepția cazului în care procedura poate fi realizată în decurs de 60 de minute de la ingestie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, antimetaboliți, analogi ai bazelor purinice, codul ATC: L01BB02.

Mecanism de acțiune

6-mercaptopurina este un precursor inactiv care acționează ca antagonist al purinei, dar care necesită captare celulară și anabolizare intracelulară la nucleotidele tioguaninice pentru citotoxicitate. Metaboliții 6-mercaptopurinei inhibă sinteza *de novo* a purinei și interconversiile nucleotidelor purinice. De asemenea, nucleotidele tioguaninice sunt încorporate în acizi nucleici, iar acest lucru contribuie la efectele citotoxice ale substanței active.

De regulă, există o rezistență încrucișată între 6-mercaptopurină și 6-tioguanină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea 6-mercaptopurinei orale prezintă variabilitate interindividuală considerabilă, care rezultă probabil din metabolizarea sa la primul pasaj hepatic. În cazul administrării orale în doză de 75 mg/m² la 7 copii și adolescenți, biodisponibilitatea a fost, în medie, de 16% din doza administrată, cu valori cuprinse între 5 și 37%.

Într-un studiu de biodisponibilitate comparativ la voluntari adulți sănătoși (n = 60), s-a demonstrat că o doză de 50 mg de Xaluprine suspensie orală este bioechivalentă cu comprimatul corespunzător de 50 mg pentru ASC, dar nu și pentru C_{max}. Valoarea medie a C_{max} (Î 90%) în cazul suspensiei orale a fost cu 39% (22% - 58%) mai mare decât a comprimatului, deși a existat o mai mică variabilitate între subiecți (%C.V) în cazul suspensiei orale (46%) decât în cazul comprimatului (69%).

Metabolizare

Anabolizarea intracelulară a 6-mercaptopurinei este catalizată de mai multe enzime, pentru a forma în cele din urmă nucleotide de 6-tioguanină (TGN), însă o varietate de TGN intermediare se formează pe parcursul sintezei TGN. Prima etapă este catalizată de hipoxantin-guanin-fosforibozil transferază, producând tioinozina monofosfat (TIMP). 6-mercaptopurina este supusă, de asemenea, S-metilării de către enzima tiopurin S-metiltransferază (TPMT), producând metilmercaptopurina, care este inactivă. Cu toate acestea, TPMT catalizează și S-metilarea principalului metabolit nucleotidic, TIMP, formând metiltioinozina monofosfat (mTIMP). Atât TIMP, cât și mTIMP sunt inhibitori ai fosforibozil pirofosfat amidotransferazei, o enzimă importantă în sinteza *de novo* a purinei. Xantinoxidaza este principala enzimă catabolică și convertește 6-mercaptopurina în metabolitul inactiv, acidul 6-tiouric. Acesta se elimină în urină. Aproximativ 7% dintr-o doză orală se elimină sub formă de 6-mercaptopurină nemodificată în decurs de 12 ore de la administrare.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al 6-mercaptopurinei este de 90 ± 30 minute, dar metabolii activi au un timp de înjumătățire mai lung (aproximativ 5 ore) decât compusul părinte. Clearance-ul total aparent este de 4832 ± 2562 ml/min și m². 6-mercaptopurina pătrunde în cantitate mică în lichidul cefalorahidian.

Principala cale de eliminare a 6-mercaptopurinei este prin metabolizare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Genotoxicitate

Similar altor antimetaboliți, 6-mercaptopurina este mutagenă și cauzează aberații cromozomiale *in vitro* și *in vivo* la șoareci și șobolani.

Carcinogenitate

Având în vedere potențialul său genotoxic, 6-mercaptopurina este posibil cancerigenă.

Teratogenitate

6-mercaptopurina cauzează embrioletalitate și efecte teratogene severe la șoarece, șobolan, hamster și iepure la doze care nu sunt maternotoxice. La toate speciile, gradul de embriotoxicitate și tipul de malformații depind de doză și de stadiul de gestație în momentul administrării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gumă xantan
Aspartam (E 951)
Suc de zmeură concentrat
Zaharoză
Metil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 219)
Etil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 215)
Sorbit de potasiu (E 202)
Hidroxid de sodiu
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

După prima deschidere: 56 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
Păstrați flaconul închis etanș (vezi pct. 6.6).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă brună de tip III, cu dispozitiv de închidere securizat pentru copii (PEÎD cu strat din polietilenă expandată) ce conține 100 ml de suspensie orală.

Fiecare ambalaj conține un flacon, un adaptor pentru flacon din PEJD și 2 seringi dozatoare (o seringă de culoare gradată la 1 ml și o seringă de culoare gradată la 5 ml).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipularea în siguranță

Persoanele care manipulează Xaluprine trebuie să se spele pe mâini înainte și după administrarea unei doze. Pentru a reduce riscul de expunere, părinții și însoțitorii trebuie să poarte mănuși de unică folosință atunci când manipulează Xaluprine.

Trebuie evitat contactul Xaluprine cu tegumentele sau mucoasele. Dacă Xaluprine intră în contact cu pielea sau mucoasa, zona afectată trebuie spălată imediat cu apă și săpun din abundență. Medicamentul vărsat trebuie curățat imediat.

Gravidele, femeile care intenționează să rămână gravide sau cele care alăptează nu trebuie să manipuleze Xaluprine.

Părinții/însoțitorii și pacienții trebuie sfătuiți să nu lase Xaluprine la îndemâna și vederea copiilor și să păstreze medicamentul într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

Păstrați flaconul închis etanș pentru a proteja integritate produsului și reduce la minimum riscul de a-l vărsa accidental.

Flaconul trebuie agitat puternic timp de cel puțin 30 secunde pentru a asigura că suspensia orală este bine omogenizată.

Eliminarea reziduurilor

Xaluprine este un medicament citotoxic. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/727/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 martie 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 noiembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xaluprine 20 mg/ml suspensie orală
mercaptopurină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un ml de suspensie conține mercaptopurină 20 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: metil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 219), etil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 215), sorbat de potasiu (E 202), hidroxid de sodiu, aspartam (E 951) și zaharoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie orală.

Flacon din sticlă de 100 ml
Adaptor pentru flacon
Seringi dozatoare de 1 ml și 5 ml.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se administra conform indicațiilor medicului, utilizând seringile dozatoare furnizate.

A se agita puternic înainte de utilizare timp de cel puțin 30 secunde.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Medicament citotoxic.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

A se arunca după 56 de zile de la prima deschidere.

Data deschiderii

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra flaconul închis etanș.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/727/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xaluprine 20 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xaluprine 20 mg/ml suspensie orală
mercaptopurină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un ml de suspensie conține mercaptopurină 20 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: metil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 219), etil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 215), sorbat de potasiu (E 202), hidroxid de sodiu, aspartam (E 951) și zaharoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie orală.

100 ml.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se administra conform indicațiilor medicului, utilizând seringile dozatoare furnizate.

A se agita puternic înainte de utilizare timp de cel puțin 30 secunde.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Medicament citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

A se arunca după 56 de zile de la prima deschidere.

Data deschiderii

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C

A se păstra flaconul închis etanș.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/727/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Xaluprine 20 mg/ml suspensie orală mercaptopurină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Xaluprine și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xaluprine
3. Cum să luați Xaluprine
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xaluprine
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xaluprine și pentru ce se utilizează

Xaluprine conține mercaptopurină. Aceasta aparține unei grupe de medicamente numite citotoxice (numite de asemenea și chimioterapie).

Xaluprine se utilizează pentru tratamentul leucemiei limfoblastice acute (numită de asemenea și leucemie limfocitară acută sau LLA). Aceasta este o boală cu evoluție rapidă în care numărul de globule albe noi din sânge crește. Aceste noi globule albe (leucocite) sunt imature (nu sunt formate complet) și nu pot crește și funcționa în mod corespunzător. Prin urmare, acestea nu pot lupta împotriva infecțiilor și pot cauza sângerări.

Dacă doriți mai multe explicații despre această boală, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xaluprine

- **Nu luați Xaluprine** dacă sunteți alergic la mercaptopurină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- **Nu vă vaccinați** cu vaccinul împotriva febrei galbene în timp ce luați Xaluprine deoarece acesta poate duce la deces.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Xaluprine, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă ați fost vaccinat împotriva febrei galbene
- dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul, deoarece medicul dumneavoastră va trebui să verifice dacă aceste organe funcționează corespunzător.
- dacă aveți o afecțiune în care organismul dumneavoastră produce prea puțin din enzima numită TPMT (tiopurin-metiltransferază), deoarece poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza.
- dacă intenționați să aveți un copil. Acest lucru este valabil atât pentru bărbați, cât și pentru femei. Xaluprine poate determina efecte nocive asupra spermei sau ovulelor dumneavoastră (vezi „Sarcina, alăptarea și fertilitatea” mai jos).

Dacă vi se administrează terapie imunosupresivă, utilizarea Xaluprine poate să vă expună unui risc crescut de:

- tumori, inclusiv cancer de piele. Prin urmare, atunci când luați Xaluprine, evitați expunerea excesivă la soare, purtați îmbrăcăminte de protecție și utilizați creme de protecție solară cu un factor de protecție mare.
- tulburări limfoproliferative
 - o tratamentul cu Xaluprine vă expune unui risc crescut de dobândire a unui tip de cancer numit tulburare limfoproliferativă. În cazul utilizării unei scheme de tratament care conține mai multe substanțe imunosupresive (inclusiv tiopurine), acesta poate duce la deces.
 - o Administrarea concomitentă a unei asocieri formate din mai multe substanțe imunosupresive crește riscul de tulburări ale sistemului limfatic induse de infecții virale [tulburări limfoproliferative asociate cu virusul Epstein-Barr (VEB)].

Utilizarea Xaluprine vă poate expune unui risc crescut de:

- dezvoltare a unei afecțiuni grave, numită sindromul de activare macrofagică (activare în exces a globulelor albe, asociată cu inflamație), care apare de obicei la persoanele cu anumite tipuri de boli articulare

Unii pacienți cu boală intestinală inflamatorie care au utilizat 6-mercaptopurină au dezvoltat un tip rar și agresiv de cancer, numit limfom hepatosplenic cu celule T (vezi pct. 4, Reacții adverse posibile).

Infecții

Atunci când vi se administrează Xaluprine, riscul de infecții virale, fungice și bacteriene este crescut, iar infecțiile pot fi mai grave. Vezi și pct. 4.

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe tratamentul dacă ați avut sau nu vărsat de vânt, zona zoster sau hepatita B (o boală a ficatului cauzată de un virus).

Mutația genei NUDT15

Dacă prezentați o mutație moștenită a genei NUDT15 (o genă care este implicată în descompunerea Xaluprine în organism), aveți un risc mai mare de infecții și de cădere a părului și este posibil ca, în acest caz, medicul să vă administreze o doză mai mică.

Evitați contactul Xaluprine cu pielea, ochii sau nasul. Dacă, din greșeală, vă intra în ochi sau în nas, spălați zona cu apă.

În cazul în care nu sunteți sigur dacă vreuna dintre cele enumerate mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Xaluprine.

Copii și adolescenți

O valoare scăzută a glicemiei a fost observată uneori la copii, în principal la copii cu vârsta sub șase ani sau cu un indice de masă corporală mic. Discutați cu medicul copilului dumneavoastră în această situație.

Xaluprine împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele:

- alte medicamente citotoxice (chimioterapie) – când se utilizează împreună cu Xaluprine, există o probabilitate mai mare de apariție a reacțiilor adverse, precum anemie
- alopurinol sau febuxostat (utilizat pentru tratamentul gutei)
- anticoagulante orale (utilizate pentru subțierea sângelui)

- olsalazină sau mesalazină (utilizată pentru tratamentul unei tulburări intestinale numită colită ulcerativă)
- sulfasalazină (utilizată pentru tratamentul artritei reumatoide sau colitei ulcerative).
- medicamente antiepileptice precum fenitoină, carbamazepină. Este posibil să fie necesare monitorizarea concentrațiilor din sânge ale medicamentelor antiepileptice și modificarea dozelor, dacă este cazul.

Administrarea de vaccinuri în timp ce luați Xaluprine

Dacă urmează să vi se administreze un vaccin, este important să discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală înainte să fiți vaccinat. Vaccinarea cu vaccinuri vii (cum este cel împotriva poliomielitei, pojarului, oreionului și rubeolei) nu este recomandată, deoarece aceste vaccinuri vă pot provoca o infecție dacă vi se administrează în timp ce luați Xaluprine.

Xaluprine împreună cu alimente și băuturi

Xaluprine se poate administra împreună cu alimente sau pe stomacul gol. Cu toate acestea, metoda aleasă trebuie să fie aceeași în fiecare zi.

Nu luați Xaluprine în același timp cu lapte sau produse lactate, deoarece acestea pot diminua eficacitatea medicamentului. Xaluprine trebuie luat cu cel puțin 1 oră înainte sau la 2 ore după consumul de lapte sau produse lactate.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Nu luați Xaluprine dacă intenționați să aveți un copil fără a vă adresa mai întâi medicului dumneavoastră pentru recomandări. Acest lucru este valabil atât pentru bărbați, cât și pentru femei. Xaluprine poate determina efecte nocive asupra spermei sau ovulelor dumneavoastră. Trebuie să utilizați o metodă de contracepție sigură pentru a se evita sarcina în timp ce dumneavoastră sau partenerul/partenera dumneavoastră luați Xaluprine. Atât bărbații, cât și femeile trebuie să continue să utilizeze o metodă de contracepție eficace timp de cel puțin 3 luni de la oprirea tratamentului. Dacă sunteți deja gravidă, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Xaluprine.

Xaluprine nu trebuie manipulat de gravide sau femei care intenționează să rămână gravide sau care alăptează.

Nu alăptați în timp ce luați Xaluprine. Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau moașei pentru recomandări.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca Xaluprine să afecteze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, însă nu au fost efectuate studii pentru a confirma acest lucru.

Xaluprine conține aspartam, metil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 219), etil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 215) și zaharoză

Acest medicament conține 3 mg aspartam (E 951) în fiecare 1 ml. Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Acesta poate fi dăunător dacă aveți fenilcetonurie (PKU), o tulburare genetică rară în care survine o acumulare de fenilalanină din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

De asemenea, Xaluprine conține metil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 219) și etil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 215), care pot cauza reacții alergice (posibil întârziate).

Xaluprine conține zaharoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament. Poate fi dăunător pentru dinți.

3. Cum să luați Xaluprine

Xaluprine trebuie să vi se administreze doar de către un medic specialist cu experiență în tratamentul afecțiunilor sângelui.

- Când luați Xaluprine, medicul dumneavoastră vă va efectua periodic analize ale sângelui. Scopul acestor analize este de a verifica numărul și tipul de celule din sânge și de a se asigura că ficatul dumneavoastră funcționează corect.
- De asemenea, medicul dumneavoastră poate solicita analize de sânge și urină pentru a vă monitoriza concentrațiile de acid uric. Acidul uric este o substanță chimică naturală din organism, ale cărui concentrații pot crește în timpul tratamentului cu Xaluprine.
- Uneori, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza de Xaluprine ca urmare a rezultatelor acestor analize.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Doza inițială uzuală pentru adulți, adolescenți și copii este cuprinsă între 25 și 75 mg/m² de suprafață corporală în fiecare zi. Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza corectă pentru dumneavoastră. Uneori, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza de Xaluprine, de exemplu ca urmare a rezultatelor diferitelor analize. Dacă nu sunteți sigur ce cantitate de medicament să luați, întrebați întotdeauna medicul sau asistenta medicală.

Este important să luați Xaluprine seara, pentru a crește eficacitatea medicamentului.

Puteți lua medicamentul împreună cu alimente sau pe stomacul gol, dar metoda aleasă trebuie să fie aceeași în fiecare zi. Trebuie să luați medicamentul cu cel puțin 1 oră înainte sau la 2 ore după consumul de lapte sau produse lactate.

Ambalajul de Xaluprine conține un flacon în care se află medicamentul, un capac, un adaptor pentru flacon și două seringi dozatoare (o seringă de 1 ml de culoare și o seringă de 5 ml de culoare). Utilizați întotdeauna seringile furnizate pentru a lua medicamentul.

Este important să utilizați seringă dozatoare corectă pentru medicamentul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va instrui ce seringă să utilizați în funcție de doza care v-a fost prescrisă.

Seringa **mai mică**, de 1 ml, marcată de la 0,1 la 1 ml, se utilizează pentru măsurarea dozelor mai mici decât sau egale cu 1 ml. Trebuie să utilizați această seringă în cazul în care doza totală pe care trebuie să o luați este mai mică decât sau egală cu 1 ml (fiecare gradație de 0,1 ml conține 2 mg de mercaptopurină). Seringa **mai mare**, de 5 ml, marcată de la 1 ml la 5 ml, se utilizează pentru măsurarea dozelor mai mari de 1 ml. Trebuie să utilizați această seringă în cazul în care doza totală pe care trebuie să o luați este mai mare decât 1 ml (fiecare gradație de 0,2 ml conține 4 mg de mercaptopurină).

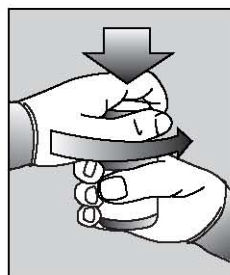
Dacă sunteți părintele sau însoțitorul care administrează medicamentul, spălați-vă pe mâini înainte și după administrarea unei doze. Curățați imediat medicamentul vărsat. Pentru a reduce riscul de expunere, trebuie să purtați mănuși de unică folosință atunci când manipulați Xaluprine.

Dacă Xaluprine intră în contact cu pielea, ochii sau nasul, trebuie să vă spălați imediat cu apă și săpun din abundență.

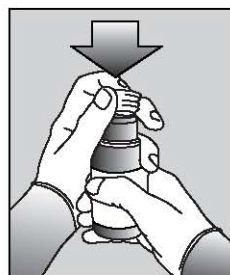
Când utilizați medicamentul, urmați instrucțiunile de mai jos:



Imaginea 1



Imaginea 2



Imaginea 3



Imaginea 4



Imaginea 5

1. Puneți-vă mănuși de unică folosință înainte de a manipula Xaluprine.
2. **Agitați puternic flaconul timp de cel puțin 30 secunde** pentru a asigura că medicamentul este perfect omogenizat (**Imaginea 1**).
3. Îndepărtați capacul flaconului (**Imaginea 2**) și împingeți adaptorul ferm în partea de sus a flaconului, lăsându-l pe loc pentru dozele viitoare (**Imaginea 3**).
4. Împingeți vârful seringii de dozare în orificiul adaptorului (**Imaginea 4**). **Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va instrui cu privire la seringă corectă care trebuie utilizată, fie de 1 ml fie de 5 ml , pentru a administra doza corectă.**
5. Răsturnați flaconul cu partea superioară în jos (**Imaginea 5**).
6. Trageți înapoi de pistonul seringii astfel încât medicamentul să fie extras din flacon în seringă. Trageți de piston înapoi până la punctul de pe gradatia seringii care corespunde dozei prescrise (**Imaginea 5**). Dacă nu sunteți sigur cât medicament să extrageți în seringă, adresați-vă întotdeauna medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru recomandări.
7. Aduceți din nou flaconul în poziția normală și retrageți cu grijă seringă din adaptor, ținând-o de cilindru și nu de piston.
8. Introduceți ușor vârful seringii în gură, orientată spre interiorul obrazului.
9. Apăsăți încet și cu grijă pistonul până la capăt pentru a lăsa medicamentul să se prelingă pe interiorul obrazului și înghițiți-l. **NU** apăsați cu putere pistonul și nu îndreptați jetul de medicament spre partea din spate a gurii sau gâtului, deoarece vă puteți îneca.
10. Scoateți seringă din gură.
11. Înghițiți doza de suspensie orală și apoi beți puțină apă, având grijă să nu fi rămas medicament în gură.
12. Puneți la loc capacul flaconului, lăsând adaptorul pe loc. Asigurați-vă că ați închis etanș capacul.
13. Spălați seringă cu apă caldă și clătiți bine. Țineți seringă sub un jet de apă și deplasați pistonul în sus și în jos de mai multe ori pentru a vă asigura că interiorul seringii este curat. Lăsați seringă să se usuce la aer complet înainte de a o utiliza din nou pentru administrare. Nu o ștergeți. Păstrați seringă într-un loc igienic împreună cu medicamentul.

Repetăți pașii de mai sus pentru fiecare doză, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă luați mai mult Xaluprine decât trebuie

Dacă luați mai mult Xaluprine decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital. Este posibil să vă simțiți rău, să prezentați vărsături sau diaree. Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului și acest prospect.

Dacă uitați să luați Xaluprine

Spuneți medicului dumneavoastră. **Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.**

Dacă încetați să luați Xaluprine

Nu încetați să vă luați medicamentul decât dacă medicul vă spune să faceți acest lucru; în caz contrar, afecțiunea dumneavoastră poate să reapară.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse, discutați cu medicul specialist sau mergeți imediat la spital:

Reacție alergică, ale cărei semne pot include:

- erupții pe piele
- temperatură ridicată
- dureri ale articulațiilor
- umflare a feței
- noduli cutanați (eritem nodos) (cu frecvență necunoscută)

Orice semne de febră sau infecție (durere în gât, ulcerare la nivelul gurii sau probleme urinare)

Orice vânătăi sau sângerări **neașteptate**, deoarece aceasta ar putea însemna că se produc prea puține celule sanguine de un anumit tip

Dacă **brusc** nu vă simțiți bine (chiar și în cazul unei temperaturi corporale normale) și aveți dureri abdominale și greață, deoarece acest lucru ar putea fi un semn de inflamație a pancreasului

Orice îngălbenire a albului ochilor sau a pielii (icter)

Dacă aveți diaree

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse, care pot apărea, de asemenea, în asociere cu acest medicament:

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 din 10 persoane)

- o scădere a numărului de globule albe (leucocite) și trombocite (poate fi evidențiată la analizele de sânge) din sânge

Frecvente (afectează mai puțin de 1 din 10 persoane)

- senzație sau stare de rău (greață sau vărsături)
- leziuni ale ficatului – acestea pot fi evidențiate la analizele de sânge
- o scădere a numărului de globule roșii din sânge care vă poate face să vă simțiți obosit, slăbit sau să aveți senzație de lipsă de aer (numită anemie)
- pierdere a poftei de mâncare
- diaree
- inflamație a mucoasei de la nivelul gurii (stomatită)

Mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 din 100 persoane)

- ulceratii la nivelul gurii
- inflamație a pancreasului
- dureri ale articulațiilor
- erupții pe piele
- febră
- leziuni permanente ale ficatului (necroză hepatică)

Rare (afectează mai puțin de 1 din 1000 persoane)

- cădere a părului
- la bărbați: reducere temporară a numărului de spermatozoizi
- umflare a feței
- diferite tipuri de cancer, inclusiv cancer al sângelui, al limfei și al pielii

Foarte rare (afectează mai puțin de 1 din 10000 persoane)

- un tip diferit de leucemie decât cea care este tratată
- ulceratii la nivelul intestinelor

Alte reacții adverse (frecvența este necunoscută)

- un tip rar de cancer (limfom hepatosplenic cu celule T) (vezi pct. 2, Atenționări și precauții).
- sensibilitate la lumina soarelui cauzând reacții la nivelul pielii

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Glicemie scăzută (hipoglicemie) – frecvența este necunoscută.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xaluprine

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor. Păstrați-l, de preferință, într-un dulap încuiat. Ingerarea accidentală poate fi letală pentru copii.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
- Păstrați flaconul închis etanș pentru a preveni deteriorarea medicamentului și pentru a reduce riscul de vărsare accidentală.
- După prima deschidere a flaconului, aruncați orice cantitate neutilizată după 56 de zile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xaluprine

Substanța activă este mercaptopurina (sub formă de monohidrat). Un ml de suspensie conține mercaptopurină monohidrat 20 mg.

Celelalte componente sunt gumă xantan, aspartam (E 951), suc concentrat de zmeură, zaharoză, metil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 219), etil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 215), sorbat de potasiu (E 202), hidroxid de sodiu și apă purificată (vezi pct. 2 pentru informații suplimentare cu privire la aspartam, metil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 219), etil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 215) și zaharoză).

Cum arată Xaluprine și conținutul ambalajului

Xaluprine este o suspensie orală de culoare roz până la brun. Medicamentul este disponibil în flacoane din sticlă de 100 ml prevăzute cu dispozitiv de închidere securizat pentru copii. Fiecare ambalaj conține un flacon, un adaptor pentru flacon și două seringi dozatoare (o seringă de culoare gradată la 1 ml și o seringă de culoare gradată la 5 ml). Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va instrui ce seringă să utilizați în funcție de doza care v-a fost prescrisă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>