

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xaluprine 20 mg/ml perorálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml suspenzie obsahuje 20 mg merkaptopurínu (vo forme monohydrátu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Jeden ml suspenzie obsahuje 3 mg aspartámu, 1 mg metylhydroxybenzoátu (vo forme sodnej soli), 0,5 mg etylhydroxybenzoátu (vo forme sodnej soli) a sacharózu (stopy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia.

Suspenzia je ružovej až hnedej farby.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Xaluprine je indikovaný na liečbu akútnej lymfoblastickej leukémie (ALL) u dospelých, dospievajúcich a detí.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na liečbu liekom Xaluprine má dohliadať lekár alebo iní zdravotnícki odborníci, ktorí majú skúsenosti s liečbou pacientov s ALL.

Dávkovanie

Dávka sa určuje na základe pozorne sledovanej hematotoxicity a má sa obozretne upraviť tak, aby vyhovovala konkrétnemu pacientovi v súlade s použitým liečebným protokolom. Úvodná alebo cieľová dávka je v závislosti od fázy liečby zvyčajne 25 až 75 mg/m² povrchu tela (BSA) denne, ale u pacientov so zníženou alebo neprítomnou enzymatickou aktivitou tiopurínmetyltransferázy (TPMT) má byť nižšia (pozri časť 4.4).

25 mg/m ²			50 mg/m ²			75 mg/m ²		
BSA (m ²)	Dávka (mg)	Objem (ml)	BSA (m ²)	Dávka (mg)	Objem (ml)	BSA (m ²)	Dávka (mg)	Objem (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-merkaptopurín sa metabolizuje prostredníctvom polymorfného enzýmu TPMT. Pacienti s nízkou aktivitou TPMT alebo s dedičnou deficienciou TPMT sú vystavení zvýšenému riziku závažnej toxicity pri konvenčných dávkach merkaptopurínu a zvyčajne je v ich prípade potrebné podstatné zníženie dávky. Na identifikáciu pacientov s neprítomnou alebo zníženou aktivitou TPMT sa môže použiť genotypovanie alebo fenotypovanie TPMT. Testovanie TPMT nemôže nahradiť hematologické

sledovanie v prípade pacientov užívajúcich liek Xaluprine. Optimálna úvodná dávka pre homozygotne deficientných pacientov nebola stanovená (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov sa neuskutočnili nijaké špecifické štúdie. U týchto pacientov sa však odporúča sledovať funkciu obličiek a pečene a pri zistení akéhokoľvek poškodenia sa má zvážiť zníženie dávky lieku Xaluprine.

Poškodenie obličiek

Keďže farmakokinetika 6-merkaptopurínu sa formálne neskúmala v prípade poškodenia obličiek, nemôžu sa poskytnúť nijaké konkrétne odporúčania týkajúce sa dávky. Vzhľadom na to, že poškodenie obličiek môže viesť k pomalšiemu vylučovaniu merkaptopurínu a jeho metabolitov, a tým aj k väčšiemu kumulatívne účinku, u pacientov s poškodením obličiek sa má zvážiť nižšia úvodná dávka. Pacienti majú byť pozorne sledovaní z hľadiska nežiaducich reakcií spojených s dávkou.

Poškodenie pečene

Keďže farmakokinetika 6-merkaptopurínu sa formálne neskúmala v prípade poškodenia pečene, nemôžu sa poskytnúť nijaké konkrétne odporúčania týkajúce sa dávky. Vzhľadom na to, že je možné znížené vylučovanie merkaptopurínu, u pacientov s poškodením pečene sa má zvážiť znížená úvodná dávka. Pacienti majú byť pozorne sledovaní z hľadiska nežiaducich reakcií spojených s dávkou (pozri časť 4.4).

Prechod z tablety na perorálnu suspenziu a opačne

6-merkaptopurín je dostupný aj vo forme tabliet. Perorálna suspenzia a tableta obsahujúce 6-merkaptopurín nie sú bioekvivalentné, pokiaľ ide o maximálnu plazmatickú koncentráciu, preto sa odporúča intenzívne hematologické sledovanie pacienta pri prechode z jednej zmesi na druhú (pozri časť 5.2).

Kombinácia s inhibítormi xantínoxidázy

Alopurinol a iné inhibítory xantínoxidázy znižujú rýchlosť katabolizmu 6-merkaptopurínu. Pri súbežnom podávaní alopurinolu a 6-merkaptopurínu je dôležité podať len štvrtinu zvyčajnej dávky 6-merkaptopurínu. Treba sa vyhnúť ďalším inhibítormi xantínoxidázy (pozri časť 4.5).

Pacienti s variantom NUDT15

Pacienti so zdedeným zmutovaným génom NUDT15 sú vystavení zvýšenému riziku závažnej toxicity spôsobenej 6-merkaptopurínom (pozri časť 4.4). V prípade týchto pacientov je vo všeobecnosti potrebné zníženie dávky, a to najmä u tých, ktorí sú homozygotmi variantu NUDT15 (pozri časť 4.4). Pred začatím liečby 6-merkaptopurínom je možné zvážiť genotypové testovanie variantov NUDT15. V každom prípade treba pozorne sledovať krvný obraz.

Spôsob podávania

Liek Xaluprine je určený na perorálne použitie a vyžaduje opätovné dispergovanie (silným potriasaním najmenej 30 sekúnd) pred podaním dávky.

Dve dávkovacie injekčné striekačky (1 ml a 5 ml) sú určené na presné odmeranie predpísanej dávky perorálnej suspenzie. Odporúča sa, aby zdravotnícky odborník pacienta alebo opatrovateľ informoval, akú injekčnú striekačku má použiť, aby sa zabezpečilo, že sa podá správny objem lieku.

Liek Xaluprine sa môže užívať s jedlom alebo nalačno, ale pacienti majú štandardizovať spôsob podania lieku. Dávka sa nemá podávať s mliekom ani mliečnymi výrobkami (pozri časť 4.5). Liek Xaluprine sa má podať najmenej 1 hodinu pred konzumáciou mlieka alebo mliečnych výrobkov alebo 2 hodiny po ich konzumácii.

6-merkaptopurín má v priebehu dňa premenlivú farmakokinetiku a účinnosť. Podávanie lieku večer v porovnaní s podávaním ráno môže znížiť riziko relapsu. Denná dávka lieku Xaluprine sa má preto podávať večer.

Na to, aby sa do žalúdka dostala presná a vždy rovnaká dávka, treba každú dávku lieku Xaluprine zapíť vodou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné použitie lieku s vakcínou proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Cytotoxicita a hematologické sledovanie

Liečba 6-merkaptopurínom spôsobuje potlačenie kostnej drene, ktoré vedie k leukopénii a trombocytopénii a zriedkavejšie k anémii. Počas liečby sa majú pozorne sledovať hematologické parametre. Po ukončení liečby bude pokles počtu leukocytov a krvných doštičiek naďalej pokračovať, takže po prvých príznakoch abnormálne veľkého poklesu ich počtu sa má liečba ihneď prerušiť. Potlačenie kostnej drene je reverzibilné, ak sa 6-merkaptopurín včas vysadí.

Existujú jedinci s vrodenou deficienciou aktivity enzýmu TPMT, ktorí sú veľmi citliví na myelosupresívny účinok 6-merkaptopurínu a náchylní na vznik rýchleho útlmu kostnej drene po začatí liečby 6-merkaptopurínom. Tento problém by sa mohol zhoršiť pri súbežnom podávaní účinných látok, ktoré inhibujú TPMT, ako napríklad olsalazín, mesalazín alebo sulfasalazín. Niektoré laboratória ponúkajú testovanie deficiencie TPMT, hoci sa nepreukázalo, že tieto testy identifikujú všetkých pacientov s rizikom závažnej toxicity. Z tohto dôvodu treba pozorne sledovať krvný obraz. V prípade pacientov s homozygotnou deficienciou TPMT je zvyčajne potrebné značne znížiť dávku, aby sa zabránilo vzniku potlačenia kostnej drene, ktoré ohrozuje život.

V prípade jedincov užívajúcich 6-merkaptopurín v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi bola hlásená možná súvislosť medzi zníženou aktivitou TPMT a sekundárnymi leukémiami a myelodyspláziou (pozri časť 4.8).

Imunosupresia

Imunizácia vakcínou obsahujúcou živé organizmy môže zapríčiniť infekciu u osôb s poškodením imunitného systému. Imunizácia vakcínami obsahujúcimi živé organizmy sa preto neodporúča.

Hepatotoxicita

Liek Xaluprine je hepatotoxický a počas liečby sa majú v týždenných intervaloch uskutočniť testy na funkciu pečene. Častejšie sledovanie sa môže odporučiť u pacientov s existujúcim ochorením pečene alebo u pacientov užívajúcich iné potenciálne hepatotoxické lieky. Pacientov treba informovať, aby okamžite prestali užívať liek Xaluprine, ak sa u nich prejaví žltacka (pozri časť 4.8).

Renálna toxicita

Počas vzniku remisie pri priebehu rýchlej lýzy buniek treba sledovať krvnú hladinu kyseliny močovej a moč, pretože môže vzniknúť hyperurikémia a/alebo hyperurikozúria s rizikom urátovej nefropatie. Hydratácia a alkalizácia moču môžu minimalizovať potenciálne renálne komplikácie.

Pankreatitída v rámci liečby mimo schválených indikácií u pacientov so zápalovým ochorením čriev

Pankreatitída s frekvenciou výskytu > 1/100 až < 1/10 („časté“) bola hlásená u pacientov liečených na neschválenú indikáciu zápalového ochorenia čriev.

Mutagenita a karcinogenita

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane merkaptopurínu, existuje zvýšené riziko vzniku lymfoproliferatívnych porúch a iných malignít, najmä kožných karcinómov (melanómu a iných karcinómov), sarkómov (Kaposiho sarkómu a iných sarkómov) a karcinómu krčka maternice in situ. Zdá sa, že toto zvýšené riziko súvisí so stupňom a s trvaním imunosupresie. Bolo hlásené, že vysadenie imunosupresie môže viesť k čiastočnej regresii lymfoproliferatívnej poruchy.

Liečebný režim obsahujúci viac imunosupresív (vrátane tiopurínov) sa má preto používať opatrne, pretože by to mohlo viesť k lymfoproliferatívnym poruchám, pričom bolo hlásené, že niektoré poruchy viedli k úmrtiu. Kombinácia viacerých imunosupresív podávaných súbežne zvyšuje riziko lymfoproliferatívnych porúch súvisiacich s Epsteinovým-Barrovým vírusom (EBV).

Pozorovalo sa zvýšenie chromozómových aberácií v periférnych lymfocytoch leukemických pacientov, u pacienta s karcinómom renálnych buniek, ktorý dostával neoficiálnu dávku 6-merkaptopurínu, a u pacientov s chronickým ochorením obličiek liečených dávkami 0,4 - 1,0 mg/kg/deň.

Vzhľadom na to, že 6-merkaptopurín pôsobí na bunkovú kyselinu deoxyribonukleovú (DNA), je potenciálne karcinogénny a pri tejto liečbe treba brať do úvahy teoretické riziko karcinogenézy.

Hepatosplenický T-bunkový lymfóm bol hlásený u pacientov so zápalovým ochorením čriev* liečených azatioprínom (prodrug 6-merkaptopurínu) alebo 6-merkaptopurínom buď súčasne s liečbou protilátkou anti-TNF alfa, alebo bez nej. Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má agresívny priebeh choroby a zvyčajne má smrteľné následky (pozri tiež časť 4.8).

*zápalové ochorenie čriev (inflammatory bowel disease, IBD) je neschválená indikácia

Syndróm aktivácie makrofágov

Syndróm aktivácie makrofágov (MAS, macrophage activation syndrome) je známa, život ohrozujúca porucha, ktorá sa môže vyvinúť u pacientov s autoimunitnými ochoreniami, najmä so zápalovým ochorením čriev (IBD, inflammatory bowel disease) (neschválená indikácia), čím by sa mohla zvýšiť náchylnosť na vznik tohto ochorenia pri použití merkaptopurínu. Ak vznikne MAS alebo je podozrenie na MAS, treba čo najskôr pacienta vyhodnotiť a začať liečbu, pričom liečba merkaptopurínom sa má ukončiť. Lekári majú venovať pozornosť príznakom infekcie, ako je EBV a cytomegalovírus (CMV), pretože sú to známe spúšťače MAS.

Infekcie

Pacienti liečení 6-merkaptopurínom samotným alebo v kombinácii s inými imunosupresívnymi látkami vrátane kortikosteroidov preukázali zvýšenú náchylnosť na vírusové, hubové a bakteriálne infekcie (vrátane závažnej alebo atypickej infekcie) a reaktiváciu vírusu. Infekčné ochorenie a komplikácie môžu byť u týchto pacientov závažnejšie ako u neliečených pacientov.

Pred začatím liečby by sa mala vziať do úvahy predchádzajúca expozícia vírusu varicella zoster alebo infikovanie týmto vírusom. V prípade potreby možno zvážiť miestne usmernenia vrátane profylaktickej liečby. Pred začatím liečby by sa malo zvážiť sérologické testovanie s ohľadom na hepatitídu B. V prípadoch, ktoré boli pri sérologickom testovaní potvrdené ako pozitívne, možno zvážiť miestne usmernenia vrátane profylaktickej liečby. U pacientov užívajúcich 6-merkaptopurín na liečbu ALL boli hlásené prípady neutropenickej sepsy.

Pacienti s variantom NUDT15

Pacienti so zdedeným zmutovaným génom NUDT15 sú pri konvenčných dávkach liečby tiopurínom vystavení zvýšenému riziku závažnej toxicity spôsobenej 6-merkaptopurínom, ako je skorá leukopénia a alopecia. U týchto pacientov je vo všeobecnosti potrebné zníženie dávky, a to najmä u tých, ktorí sú homozygotmi variantu NUDT15 (pozri časť 4.2). Frekvencia NUDT15 c.415C>T má etnickú variabilitu približne 10 % u Východoázijských, 4 % u Hispáncov, 0,2 % u Európanov a 0 % u Afričanov. V každom prípade treba pozorne sledovať krvný obraz.

Pediatrická populácia

U detí s ALL užívajúcich 6-merkaptopurín boli hlásené prípady symptomatickej hypoglykémie (pozri časť 4.8). Väčšina hlásených prípadov bola u detí mladších ako šesť rokov alebo s nízkym indexom telesnej hmotnosti.

Interakcie

Pri súbežnom podávaní 6-merkaptopurínu a perorálnych antikoagulantov sa odporúča pozornejšie sledovanie INR (medzinárodný normalizovaný pomer; pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje aspartám (E951), zdroj fenylalanínu. Aspartám môže byť škodlivý pre osoby s fenylketonúriou. Nie sú dostupné neklinické ani klinické údaje hodnotiace použite aspartámu u detí vo veku do 12 týždňov.

Liek obsahuje aj metylparahydroxybenzoát, sodnú soľ a etylparahydroxybenzoát, sodnú soľ, ktoré môžu spôsobiť alergickú reakciu (možno oneskorenú).

Tento liek obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek. Dlhodobé užívanie zvyšuje riziko vzniku zubného kazu, a preto je veľmi dôležité dodržiavať náležitú dentálnu hygienu.

Bezpečné zaobchádzanie so suspenziou

Rodičia a opatrovatelia majú zamedziť kontaktu lieku Xaluprine s kožou alebo sliznicami. Keď suspenzia príde do styku s kožou alebo sliznicami, treba ihneď postihnuté miesto dôkladne umyť mydlom a vodou (pozri časť 6.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Podávanie 6-merkaptopurínu s jedlom môže mierne znížiť systémovú expozíciu, ale nie je pravdepodobné, že by to malo nejaký klinický význam. Liek Xaluprine sa preto môže užívať s jedlom alebo nalačno, ale pacienti majú štandardizovať spôsob podania lieku. Dávka sa nemá podávať s mliekom ani mliečnymi výrobkami, pretože obsahujú xantínoxidázu, enzým, ktorý metabolizuje 6-merkaptopurín, čo by mohlo viesť k zníženým plazmatickým koncentráciám merkaptopurínu.

Účinky merkaptopurínu na iné lieky

Súbežné podávanie vakcíny proti žltej zimnici je kontraindikované vzhľadom na riziko smrteľného ochorenia v prípade pacientov s poškodením imunitného systému (pozri časť 4.3).

U jedincov s poškodením imunitného systému sa neodporúča očkovanie inými vakcínami obsahujúcimi živé organizmy (pozri časť 4.4).

Bola hlásená inhibícia antikoagulačného účinku warfarínu pri súbežnom podávaní so 6-merkaptopurínom. Počas súbežného podávania lieku s perorálnymi antikoagulantmi sa odporúča sledovať hodnotu INR (medzinárodný normalizovaný pomer).

Cytotoxické lieky môžu znížiť absorpciu fenytoínu v čreve. Odporúča sa pozorné sledovanie sérových hladín fenytoínu. Je možné, že sa zmenia aj hladiny iných antiepileptických liekov. Počas liečby liekom Xaluprine sa majú pozorne sledovať sérové hladiny antiepileptických liekov a dávka sa má upraviť podľa potreby.

Účinky iných liekov na merkaptopurín

Pri súbežnom podávaní alopurinolu s liekom Xaluprine je dôležité, aby sa podávala len štvrtina zvyčajnej dávky lieku Xaluprine, pretože alopurinol znižuje rýchlosť metabolizmu 6-merkaptopurínu prostredníctvom xantínoxidázy. Metabolizmus merkaptopurínu môžu znížiť aj iné inhibítory xantínoxidázy, ako napríklad febuxostat, a súbežné podávanie sa neodporúča, pretože nie sú dostupné dostatočné údaje na určenie adekvátneho zníženia dávky.

Keďže existuje dôkaz *in vitro*, že deriváty aminosalicylátov (napr. olsalazín, mesalazín alebo sulfazalazín) inhibujú enzým TPMT, ktorý metabolizuje 6-merkaptopurín, majú sa podávať obozretne pacientom, ktorí dostávajú súbežnú liečbu liekom Xaluprine (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Dôkaz teratogenity 6-merkaptopurínu u ľudí nie je jednoznačný. Sexuálne aktívni muži aj ženy majú používať účinné antikoncepčné metódy počas liečby a najmenej tri mesiace po prijatí poslednej dávky. Zo štúdií na zvieratách vyplývajú embryotoxické a embryoletálne účinky (pozri časť 5.3).

Gravidita

Liek Xaluprine sa bez dôkladného posúdenia rizika v porovnaní s prínosom nemá podávať pacientkam, ktoré sú gravidné alebo môžu otehotnieť.

Boli hlásené prípady predčasného narodenia a nízkej pôrodnej hmotnosti po expozícii matky 6-merkaptopurínu. Boli hlásené aj prípady vrodených abnormalít a spontánneho potratu po expozícii matky alebo otca. Boli hlásené prípady početných vrodených abnormalít po liečbe matky 6-merkaptopurínom v kombinácii s inými chemoterapeutickými liekmi.

Z novšej epidemiologickej správy vyplýva, že sa nepozorovalo zvýšené riziko predčasného narodenia, nízkej pôrodnej hmotnosti u detí narodených v riadnom termíne alebo vrodených abnormalít pri vystavení žien merkaptopurínu počas gravidity.

Novorodencov, ktorých matky boli počas gravidity vystavené merkaptopurínu, sa odporúča sledovať z hľadiska hematologických porúch a porúch imunitného systému.

Dojčenie 6-merkaptopurín sa zistil v kolostre a materskom mlieku žien liečených azatioprínom, preto ženy užívajúce liek Xaluprine nemajú dojčiť.

Fertilita

Vplyv liečby 6-merkaptopurínom na ľudskú fertilitu nie je známy, ale boli hlásené prípady úspešného otcovstva/materstva po liečbe v detstve alebo počas dospelovania. Po expozícii 6-merkaptopurínu v kombinácii s kortikosteroidmi bola hlásená prechodná závažná oligospermia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa nijaké štúdie o ovplyvnení schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe farmakologického účinku účinnej látky nie je možné predvídať škodlivý vplyv na takéto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu lieku

Hlavná nežiaduca reakcia pri liečbe 6-merkaptopurínom je potlačenie kostnej drene, ktoré vedie k leukopénii a trombocytopénii.

Pre merkaptopurín nie je dostupná moderná klinická dokumentácia, ktorá môže slúžiť na podporu presného určenia frekvencie nežiaducich reakcií.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Ako nežiaduce reakcie sa zistili tieto udalosti. Nežiaduce udalosti sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). Nežiaduce účinky sú v každej frekvencii uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Menej časté	Bakteriálne a vírusové

		infekcie, infekcie spojené s neutropéniou
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Zriedkavé	Novotvary vrátane lymfoproliferatívnych porúch, kožné karcinómy (melanómy a iné karcinómy), sarkómy (Kaposiho sarkóm a iné sarkómy) a karcinóm krčku maternice in situ (pozri časť 4.4).
	Veľmi zriedkavé	Sekundárna leukémia a myelodysplázia
	Neznáme	Hepatosplenický T-bunkový lymfóm* (pozri časť 4.4)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Potlačenie kostnej drene, leukopénia a trombocytopénia
	Časté	Anémia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Artralgia, kožná vyrážka, lieková horúčka
	Zriedkavé	Edém tváre
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Nechutenstvo
	Neznáme	Hypoglykémia [†]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Stomatitída, hnačka, vracanie, nauzea
	Menej časté	Pankreatitída, vredy v ústach
	Veľmi zriedkavé	Črevné vredy
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Biliárna stáza, hepatotoxicita
	Menej časté	Nekróza pečene
	Neznáme	Portálna hypertenzia*, nodulárna regeneratívna hyperplázia*, sínusoidálny obštrukčný syndróm*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Zriedkavé	Alopécia
	Neznáme	Fotosenzitívna reakcia, erythema nodosum
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zriedkavé	Prechodná oligospermia

*U pacientov so zápalovým ochorením čriev (inflammatory bowel disease, IBD) nelicencovaná indikácia.

[†] U pediatrickej populácie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

6-merkaptopurín je u zvierat a človeka hepatotoxický. Histologické zistenia v prípade človeka preukázali nekrózu pečene a biliárnu stázu.

Výskyt hepatotoxicity je značne premenlivý a môže sa vyskytnúť pri akejkoľvek dávke, častejši je však pri prekročení odporúčanej dávky.

Sledovanie funkcie pečene na základe testov môže napomôcť včasnému zisteniu hepatotoxicity. Hepatotoxicita je zvyčajne reverzibilná, ak sa liečba 6-merkaptopurínom zastaví dostatočne skoro, ale pozorovalo sa aj smrteľné poškodenie pečene.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Symptómy a príznaky

K skorým pozorovaným príznakom predávkovania môžu patriť gastrointestinálne poruchy vrátane nauzey, vracania a hnačky a nechutenstvo. Hlavný toxický účinok je na kostnú dreň, čo vedie k myelosupresii. Hematologická toxicita môže byť závažnejšia pri chronickom predávkovaní ako pri jednom podaní lieku Xaluprine. Môže sa vyskytnúť aj dysfunkcia pečene a gastroenteritída. Riziko predávkovania je zvýšené aj pri súbežnom podávaní inhibítorov xantínoxidázy so 6-merkaptopurínom (pozri časť 4.5).

Liečba

Keďže neexistuje nijaké známe antidotum, treba pozorne sledovať krvný obraz a zaviesť všeobecné podporné opatrenia spolu s krvnou transfúziou, ak je to potrebné. Aktívne opatrenia (napríklad použitie živočíšneho uhlia alebo výplachu žalúdka) nemusia byť v prípade predávkovania 6-merkaptopurínom účinné, ak sa neuskutočnia do 60 minút po podaní lieku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické lieky, antimetabolity, analógy purínov, ATC kód: L01BB02

Mechanizmus účinku

6-merkaptopurín je neúčinný prekurzor, ktorý účinkuje ako antagonist purínu, ale vzhľadom na toxicitu sa vyžaduje príjem bunkou a vnútrobunkový anabolizmus vytvárajúci tioguanínové nukleotidy. Metabolity 6-merkaptopurínu inhibujú *de novo* syntézu purínu a vzájomnú premenu purínových nukleotidov. Tioguanínové nukleotidy sa začleňujú aj do nukleových kyselín, čo prispieva k cytotoxickým účinkom účinnej látky.

Medzi 6-merkaptopurínom a 6-tioguanínom zvyčajne existuje skrížená rezistencia.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biologická dostupnosť perorálneho 6-merkaptopurínu je v prípade rôznych jedincov značne premenlivá, čo pravdepodobne vyplýva z jeho primárneho metabolizmu. Keď sa liek podal perorálne v dávke 75 mg/m² siedmim pediatrickým pacientom, biologická dostupnosť bola priemerne 16 % podanej dávky s rozsahom 5 až 37 %.

V komparatívnej štúdii skúmajúcej biologickú dostupnosť, na ktorej sa zúčastnili zdraví dospelí dobrovoľníci (n = 60), sa preukázalo, že dávka 50 mg lieku Xaluprine perorálna suspenzia je bioekvivalentná s referenčnou tabletou 50 mg, pokiaľ ide o AUC, ale nie pokiaľ ide o C_{max}. Priemerná (90 % IS) C_{max} v prípade perorálnej suspenzie bola o 39 % (22 % - 58 %) vyššia ako v prípade tablety, hoci sa pozorovala menšia variabilita medzi jedincami (% C.V) pri použití perorálnej suspenzie (46 %) ako pri použití tablety (69 %).

Biotransformácia

Vnútro bunkový anabolizmus 6-merkaptopurínu je katalyzovaný niekoľkými enzýmami, až sa napokon vytvoria 6-tioguanínové nukleotidy (TGN), medzitým sa však vytvoria rôzne medziprodukty TGN. Prvý krok je katalyzovaný hypoxantín-guanín-fosforibozyltransferázou, pričom sa vytvorí tioinozínmonofosfát (TIMP). 6-merkaptopurín podlieha aj S-metylácii prostredníctvom enzýmu tiopurín-S-metyltransferáza (TPMT), pričom sa vytvorí metylmerkaptopurín, ktorý je neúčinný. TPMT však katalyzuje aj S-metyláciu hlavného nukleotidového metabolitu TIMP, pričom sa vytvorí metyltioinozínmonofosfát (mTIMP). TIMP aj mTIMP sú inhibítory fosforibozylpyrofosfátamidotransferázy, enzýmu, ktorý je dôležitý pre syntézu purínu *de novo*. Xantinoxidáza je hlavný katabolický enzým, ktorý mení 6-merkaptopurín na neúčinný metabolit 6-tiomočovú kyselinu. Tento metabolit sa vylučuje močom. Približne 7 % perorálnej dávky sa vylúči vo forme nezmeneného 6-merkaptopurínu do 12 hodín po podaní.

Eliminácia

Polčas vylúčenia 6-merkaptopurínu je 90 ± 30 minút, ale účinné metabolity majú dlhší polčas (približne 5 hodín) ako pôvodná zlúčenina. Zjavný telesný klírens je 4832 ± 2562 ml/min/m². Malé množstvo 6-merkaptopurínu prechádza do cerebrospinálnej tekutiny.

6-merkaptopurín sa vylučuje najmä prostredníctvom metabolizmu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Genotoxicita

6-merkaptopurín je, podobne ako iné antimetabolity, mutagénny a u myší a potkanov spôsobuje chromozómové aberácie *in vitro* a *in vivo*.

Karcinogenita

6-merkaptopurín môže byť vzhľadom na svoj genotoxický potenciál karcinogénny.

Teratogenita

6-merkaptopurín spôsobuje embryoletalitu a závažné teratogénne účinky v prípade myší, potkanov, škrečkov a králikov v dávkach, ktoré nie sú toxické pre matku. Stupeň embryotoxicity a typ malformácií v prípade všetkých druhov závisí od dávky a stupňa gravidity v čase podania lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

xantánová guma,
aspartám (E951),
koncentrovaná malinová šťava,
sacharóza,
metylparahydroxybenzoát, sodná soľ (E219),
etylparahydroxybenzoát, sodná soľ (E215),
sorbitan draselný (E202),
hydroxid sodný,
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

Po prvom otvorení: 56 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Fľaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú (pozri časť 6.6).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaštička z jantárového skla typu III s detským bezpečnostným uzáverom (HDPE s expandovanou polyetylénovou podložkou) obsahujúca 100 ml perorálnej suspenzie.

Každé balenie obsahuje jednu fľaštičku, nástavec na fľaštičku z LDPE a 2 dávkovacie injekčné striekačky (injekčná striekačka odstupňovaná do 1 ml a injekčná striekačka odstupňovaná do 5 ml).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Bezpečné zaobchádzanie

Každý, kto manipuluje s liekom Xaluprine, si má pred podaním dávky a po podaní dávky umyť ruky. Rodičia a opatrovatelia majú pri manipulácii s liekom Xaluprine použiť jednorazové rukavice na zníženie rizika expozície.

Musí sa zabrániť kontaktu lieku Xaluprine s kožou alebo sliznicami. Ak príde liek Xaluprine do styku s kožou alebo sliznicou, okamžite treba dôkladne umyť zasiahnuté miesto mydlom a vodou. Rozliaty liek sa musí ihneď utrieť.

Ženy, ktoré sú gravidné, ktoré plánujú otehotnieť alebo ktoré dojčia, nesmú manipulovať s liekom Xaluprine.

Rodičia/opatrovatelia a pacienti majú byť informovaní, aby liek Xaluprine uchovávali mimo dosahu a dohľadu detí, najlepšie v zamknutej skrinke. Náhodné požitie lieku môže byť pre deti smrteľné.

Fľaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu neporušenosti produktu a minimalizovanie rizika náhodného rozliatia.

Fľaštička sa má silno potriasat' asi 30 sekúnd, aby sa zabezpečila náležitá homogenita perorálnej suspenzie.

Likvidácia

Liek Xaluprine je cytotoxický. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/727/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. marca 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. novembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Xaluprine 20 mg/ml perorálna suspenzia
merkaptopurín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml suspenzie obsahuje 20 mg merkaptopurínu (vo forme monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: metylparahydroxybenzoát, sodná soľ (E219), etylparahydroxybenzoát, sodná soľ (E215), sorbitan draselný (E202), hydroxid sodný, aspartám (E951) a sacharózu. Ďalšie informácie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálna suspenzia.

Sklenená fľaštička 100 ml
Nástavec na fľaštičku
Dávkovacie injekčné striekačky s objemom 1 ml a 5 ml.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Používajte podľa pokynov lekára pomocou priložených dávkovacích injekčných striekačiek.

Pred použitím silno potriasajte najmenej 30 sekúnd.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Spotrebujte do 56 dní po prvom otvorení.

Dátum otvorenia:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Fľaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/11/727/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Xaluprine 20 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FEAŠTIČKE

1. NÁZOV LIEKU

Xaluprine 20 mg/ml perorálna suspenzia
merkaptopurín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml suspenzie obsahuje 20 mg merkaptopurínu (vo forme monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: metylparahydroxybenzoát, sodná soľ (E219), etylparahydroxybenzoát, sodná soľ (E215), sorbitan draselný (E202), hydroxid sodný, aspartám (E951) a sacharózu. Ďalšie informácie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálna suspenzia.

100 ml.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Používajte podľa pokynov lekára pomocou priložených dávkovacích injekčných striekačiek.

Pred použitím silno potriasajte najmenej 30 sekúnd.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Spotrebujte do 56 dní po prvom otvorení.

Dátum otvorenia:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Fľaštičku uchovávajte tesne uzavretú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/11/727/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Xaluprine 20 mg/ml perorálna suspenzia merkaptopurín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xaluprine a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xaluprine
3. Ako užívať Xaluprine
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xaluprine
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xaluprine a na čo sa používa

Xaluprine obsahuje merkaptopurín. Patrí do skupiny liekov, ktoré sú cytotoxické (toxické pre bunky, nazývajú sa tiež chemoterapia).

Xaluprine sa používa na liečbu akútnej lymfoblastickej leukémie (nazýva sa aj akútna lymfocytická leukémia alebo ALL). Ide o rýchlo postupujúce ochorenie, pri ktorom sa zvyšuje počet nových bielych krviniek. Tieto nové biele krvinky sú nezrelé (neúplne sformované) a nie sú schopné rásť a náležite fungovať. Nemôžu preto bojovať proti infekciám a môžu spôsobiť krvácanie.

Ak potrebujete ďalšie informácie o tomto ochorení, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xaluprine

- **Neužívajte Xaluprine**, keď ste alergický na merkaptopurín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). **Nedajte sa zaočkovať vakcínou** proti žltej zimnici, keď užívate Xaluprine, pretože by mohlo dôjsť k ohrozeniu života.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Xaluprine, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste boli zaočkovaný vakcínou proti žltej zimnici,
- ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou, pretože váš lekár bude musieť skontrolovať náležité fungovanie týchto orgánov,
- ak trpíte poruchou, keď vaše telo vytvára príliš málo enzýmu, ktorý sa nazýva TPMT (tiopurínmetyltransferáza), pretože váš lekár pravdepodobne bude musieť upraviť dávku,
- ak plánujete mať dieťa. Toto sa vzťahuje na mužov aj ženy. Xaluprine môže poškodiť spermie alebo vajíčka (pozri ďalej v texte časť Tehotenstvo, dojenie a plodnosť).

Ak dostávate imunosupresívnu liečbu, užívanie lieku Xaluprine by vás mohlo vystaviť vyššiemu riziku:

- nádorov vrátane kožného karcinómu. Počas užívania lieku Xaluprine sa preto vyhýbajte nadmernému vystavovaniu slnku, noste ochranný odev a používajte ochranný krém s vysokým ochranným faktorom,
- lymfoproliferatívnych porúch.
 - Liečba liekom Xaluprine zvyšuje u vás riziko vzniku druhu karcinómu, ktorý sa nazýva lymfoproliferatívna porucha. Pri liečebnom režime obsahujúcom viac imunosupresív (vrátane tiopurínov) to môže viesť k úmrtiu.
 - Kombinácia viacerých imunosupresív podávaných súbežne zvyšuje riziko porúch lymfatického systému v dôsledku vírusovej infekcie (lymfoproliferatívne poruchy súvisiace s Epsteinovým-Barrovým vírusom (EBV)).

Užívanie lieku Xaluprine by vás mohlo vystaviť vyššiemu riziku:

- vzniku závažného stavu, ktorý sa nazýva syndróm aktivácie makrofágov (nadmerná aktivácia bielych krviniek súvisiaca so zápalom), ktorý sa zvyčajne vyskytuje u ľudí s určitými druhmi artritídy.

U niektorých pacientov so zápalovým ochorením čriev, ktorí užívali 6-merkaptopurín, sa vyvinul zriedkavý a agresívny typ rakoviny s názvom hepatosplenický T-bunkový lymfóm (pozri časť 4 Možné vedľajšie účinky).

Infekcie

Pri liečbe liekom Xaluprine vám hrozí zvýšené riziko vírusových, hubových a bakteriálnych infekcií a tieto infekcie môžu byť závažnejšie. Pozri tiež časť 4.

Pred začatím liečby povedzte svojmu lekárovi, či ste mali ovčie kiahne, pásový opar alebo hepatitídu B (ochorenie pečene spôsobené vírusom).

Mutácia génu NUDT15

Ak ste zdedili mutáciu génu NUDT15 (gén, ktorý hrá úlohu pri rozkladaní lieku Xaluprine v tele), hrozí vám vyššie riziko infekcií a vypadávania vlasov, preto vám v takomto prípade môže dať lekár nižšiu dávku.

Zamedzte kontaktu Xaluprine s kožou, očami alebo nosom. Ak sa vám liek náhodne dostal do očí alebo do nosa, zasiahnuté miesto opláchnite vodou.

Ak si nie ste istý, či sa niektorý z uvedených bodov na vás vzťahuje, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, skôr ako začnete Xaluprine užívať.

Deti a dospievajúci

U detí sa občas vyskytla nízka hladina cukru v krvi, hlavne u detí mladších ako šesť rokov alebo s nízkym indexom telesnej hmotnosti. Ak sa tento prípad vyskytne, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa.

Iné lieky a Xaluprine

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Informujte svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika predovšetkým, ak užívate niektorý z týchto liekov:

- iné cytotoxické lieky (chemoterapia): keď sa užívajú spolu s Xaluprine, existuje vyššia pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov, napríklad anémie,
- alopurinol alebo febuxostat (používajú sa na liečbu dny),
- perorálne antikoagulanty (používajú sa na zriedenie krvi),
- olsalazín alebo mesalazín (používajú sa na liečbu črevnej poruchy, ktorá sa nazýva ulcerózna kolitída),
- sulfasalazín (používa sa na liečbu reumatoidnej artritídy alebo ulceróznej kolitídy),

- antiepileptické lieky, napríklad fenytoín, karbamazepín. Pravdepodobne bude potrebné sledovať krvnú hladinu antiepileptických liekov a v prípade potreby upraviť dávku.

Očkovanie počas užívania lieku Xaluprine

Ak máte byť zaočkovaný, je dôležité, aby ste predtým informovali svojho lekára alebo zdravotnú sestru. Očkovanie vakcínami obsahujúcimi živé organizmy (napríklad proti obrne, osýpkam, mumpsu a rubeole) sa neodporúča, pretože tieto vakcíny môžu spôsobiť infekciu, ak ich dostanete počas liečby liekom Xaluprine.

Xaluprine a jedlo a nápoje

Xaluprine sa môže užívať s jedlom alebo nalačno. Spôsob užívania však má byť každý deň rovnaký.

Neužívajte Xaluprine súčasne s mliekom ani mliečnymi výrobkami, pretože liek môže byť menej účinný. Xaluprine sa má užiť najmenej 1 hodinu pred konzumáciou mlieka alebo mliečnych výrobkov alebo 2 hodiny po ich konzumácii.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak plánujete mať dieťa, neužívajte Xaluprine bez toho, aby ste sa najprv poradili s lekárom. Vztahuje sa to na mužov aj ženy. Xaluprine môže poškodiť spermie alebo vajíčka. Kým vy alebo váš partner/vaša partnerka užívate liek Xaluprine, musíte používať spoľahlivú antikoncepciu, aby ste zabránili otehotneniu. Muži aj ženy majú používať účinnú antikoncepciu ešte najmenej 3 mesiace po ukončení liečby. Ak už ste tehotná, musíte informovať svojho lekára, skôr ako začnete užívať Xaluprine.

S Xaluprine nesmú manipulovať ženy, ktoré sú tehotné, ktoré plánujú otehotnieť alebo ktoré dojčia.

Počas liečby liekom Xaluprine nedojčite. Poradte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo pôrodnou asistentkou.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že Xaluprine ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje, ale na potvrdenie tohto sa neuskutočnili nijaké štúdie.

Xaluprine obsahuje aspartám, metylparahydroxybenzoát sodnú soľ (E219), etylparahydroxybenzoát, sodnú soľ (E215) a sacharózu

Tento liek obsahuje 3 mg aspartámu (E951) v každom 1 ml. Aspartám je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý pre osoby s fenylketonúriou, zriedkavým genetickým ochorením, pri ktorom sa fenylalanín hromadí, pretože ho telo nedokáže správne odstraňovať.

Xaluprine obsahuje aj metylparahydroxybenzoát, sodnú soľ (E219) a etylparahydroxybenzoát, sodnú soľ (E215), ktoré môžu spôsobiť alergickú reakciu (možno oneskorenú).

Xaluprine obsahuje sacharózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, obráťte sa na svojho lekára, skôr ako začnete užívať tento liek. Liek môže byť škodlivý pre zuby.

3. Ako užívať Xaluprine

Xaluprine by vám mal podávať len kvalifikovaný lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou krvných problémov.

- Keď užívate Xaluprine, lekár vám bude pravidelne robiť krvné testy na kontrolu počtu a typu krvných buniek a na overenie náležitého fungovania pečene.

- Lekár môže požiadať aj o ďalšie testy krvi a moču na kontrolu hladiny kyseliny močovej. Kyselina močová je chemická látka, ktorá sa v tele prirodzene vyskytuje, a jej hladiny sa môžu zvýšiť pri užívaní Xaluprine.
- Lekár vám na základe týchto testov niekedy môže zmeniť dávku lieku Xaluprine.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Zvyčajná úvodná dávka pre dospelých, dospievajúcich a deti je 25 až 75 mg/m² povrchu tela denne. Lekár vám predpíše dávku, ktorá je pre vás vhodná. Lekár vám môže niekedy zmeniť dávku lieku Xaluprine, napríklad na základe rôznych testov. Ak si nie ste istý, aké množstvo lieku máte užívať, vždy sa opýtajte svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Je dôležité, aby ste Xaluprine užívali večer, aby bol liek účinnejší.

Liek môžete užívať s jedlom alebo nalačno, ale spôsob podávania lieku má byť každý deň rovnaký. Liek máte užívať najmenej 1 hodinu pred konzumáciou mlieka alebo mliečnych výrobkov alebo 2 hodiny po ich konzumácii.

Balenie lieku Xaluprine obsahuje fľaštičku s liekom, uzáver, nástavec na fľaštičku a dve dávkovacie injekčné striekačky (1 ml injekčná striekačka a 5 ml injekčná striekačka). Vždy používajte injekčné striekačky priložené k lieku.

Je dôležité, aby ste pre liek použili správnu dávkovaciu injekčnú striekačku. Lekár alebo lekárnik vám poradí, akú injekčnú striekačku máte použiť v závislosti od predpísanej dávky.

Menšia 1 ml injekčná striekačka, označená od 0,1 ml do 1 ml, slúži na odmeranie dávky do 1 ml alebo dávky rovnajúcej sa 1 ml. Túto injekčnú striekačku máte použiť vtedy, ak celkové množstvo, ktoré máte užiť, je 1 ml alebo menej (každý dielik 0,1 ml obsahuje 2 mg merkaptopurínu).

Väčšia 5 ml injekčná striekačka, označená od 1 ml do 5 ml, slúži na odmeranie dávok väčších ako 1 ml. Túto injekčnú striekačku máte použiť vtedy, ak je celkové množstvo, ktoré máte užiť, viac ako 1 ml (každý dielik 0,2 ml obsahuje 4 mg merkaptopurínu).

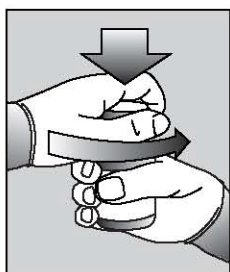
Ak ste rodič alebo opatrovatel' podávajúci liek, pred podaním dávky a po jej podaní si umyte ruky. Rozliaty liek ihneď utrite. Pri manipulácii s liekom Xaluprine použite jednorazové rukavice na zníženie rizika zasiahnutia.

Ak príde Xaluprine do styku s kožou, očami alebo nosom, okamžite treba dôkladne umyť zasiahnuté miesto mydlom a vodou.

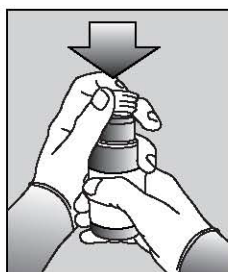
Pri použití lieku dodržiavajte tieto pokyny:



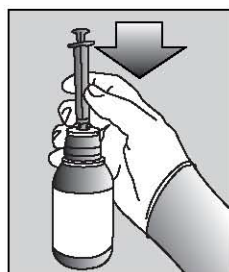
Obrázok 1



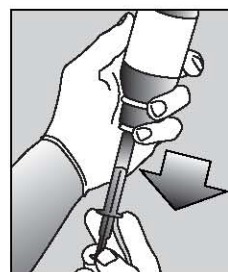
Obrázok 2



Obrázok 3



Obrázok 4



Obrázok 5

1. Pred manipuláciou s Xaluprine si nasadte jednorazové rukavice.
2. **Fľaštičku silno potriasajte najmenej 30 sekúnd**, aby sa zabezpečila náležitá homogenita lieku (**Obrázok 1**).
3. Z fľaštičky odstráňte uzáver (**Obrázok 2**), nástavec pevne zatlačte na vrch fľaštičky a ponechajte na mieste pre budúce dávky (**Obrázok 3**).

4. Hrot dávkovacej injekčnej striekačky zatlačte do otvoru v nástavci (**Obrázok 4**). **Lekár alebo lekárnik Vám poradí, akú injekčnú striekačku máte použiť, buď 1 ml alebo 5 ml, aby ste podali správnu dávku.**

5. Fľaštičku prevráťte (**Obrázok 5**).

6. Ťahajte piest injekčnej striekačky, aby ste nasali liek z fľaštičky do injekčnej striekačky. Piest ťahajte až po bod na stupnici, ktorý zodpovedá predpísanej dávke (**Obrázok 5**). Ak si nie ste istý, koľko lieku máte nasat' do injekčnej striekačky, poraďte sa vždy s lekárom alebo zdravotnou sestrou.

7. Fľaštičku prevráťte naspäť a opatrne vyťahnite injekčnú striekačku z nástavca, pričom injekčnú striekačku držte za valec a nie za piest.

8. Hrot injekčnej striekačky jemne zasuňte do úst a vnútornej strany líca.

9. Pomaly a jemne zatláčajte piest, aby ste liek vstrekli do vnútornej strany líca, a prehltnite. Piest **NEZATLÁČAJTE** prudko a liek nevstrekujte do zadnej časti úst alebo do hrdla, pretože sa môžete začať dusiť.

10. Injekčnú striekačku vyberte z úst.

11. Prehltnite dávku perorálnej suspenzie, zapite malým množstvom vody a uistite sa, či liek neostal v ústach.

12. Fľaštičku znova uzavrite a nástavec ponechajte na mieste. Uistite sa, či je fľaštička tesne uzavretá.

13. Injekčnú striekačku umyte teplou vodou a dobre opláchnite. Injekčnú striekačku držte pod vodou a piestom niekoľkokrát pohybujte hore a nadol, aby ste sa uistili, že vnútro injekčnej striekačky je čisté. Injekčnú striekačku nechajte úplne vyschnúť na vzduchu, predtým ako ju opäť použijete na podanie dávky. Neutierajte do sucha. Injekčnú striekačku uchovávajte na hygienickom mieste spolu s liekom.

Uvedený postup zopakujte pri každom podaní dávky podľa pokynov lekára alebo lekárnika.

Ak užijete viac Xaluprine, ako máte

Ak užijete viac Xaluprine, ako máte, oznámte to svojmu lekárovi alebo bezodkladne choďte do nemocnice. Môžete pociťovať nevoľnosť, vracať alebo dostať hnačku. Balenie lieku a túto písomnú informáciu si vezmite so sebou.

Ak zabudnete užiť Xaluprine

Oznámte to svojmu lekárovi. **Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.**

Ak prestanete užívať Xaluprine

Liek nesmiete prestať užívať, ak vám to neprikázal lekár, pretože sa vám môže zhoršiť stav.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak sa u vás prejaví niektorý z týchto vedľajších účinkov, obráťte sa na svojho odborného lekára alebo bezodkladne choďte do nemocnice:

Alergická reakcia, príznaky môžu zahŕňať:

- kožné vyrážky,
- vysokú teplotu,
- bolesť kĺbov,
- opuch tváre,
- kožné uzlíky (erythema nodosum) (frekvencia neznáma).

Akékoľvek príznaky horúčky alebo infekcie (bolesť hrdla, bolesť v ústach alebo problémy s močením).

Akkoľvek **neočakávané** modriny alebo krvácanie, pretože by to mohlo znamenať, že sa vytvára príliš málo krviniek určitého typu.

Ak sa **náhle** začnete cítiť zle (aj pri normálnej telesnej teplote) a máte bolesť brucha a pocit nevoľnosti, pretože by mohlo ísť o príznaky zápalu pankreasu.

Akkoľvek zožltnutie očných bielok alebo kože (žltacka).

Ak máte hnačku.

Ak máte ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, ktoré sa tiež môžu vyskytnúť pri užívaní tohto lieku, informujte svojho lekára:

Veľmi časté (postihujú viac ako 1 z 10 osôb)

- zníženie počtu bielych krviniek a krvných doštičiek (môže sa zistiť na základe krvných testov)

Časté (postihujú menej ako 1 z 10 osôb)

- pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť (nauzea alebo vracanie),
- poškodenie pečene – môže sa zistiť na základe krvných testov,
- zníženie počtu červených krviniek, v dôsledku čoho môžete pociťovať únavu, slabosť alebo dýchavičnosť – ide o anémiu,
- nechutenstvo,
- hnačka,
- zápal úst (stomatitída).

Menej časté (postihujú menej ako 1 zo 100 osôb)

- vrede v ústach,
- zápal pankreasu,
- bolesť kĺbov,
- kožná vyrážka,
- horúčka,
- trvalé poškodenie pečene (nekróza pečene).

Zriedkavé (postihujú menej ako 1 zo 1 000 osôb)

- vypadávanie vlasov,
- u mužov: dočasný nízky počet spermií,
- opuch tváre,
- rôzne druhy karcinómov vrátane rakoviny krvi, lymfatických a kožných karcinómov.

Veľmi zriedkavé (postihujú menej ako 1 z 10 000 osôb)

- iný typ leukémie ako ten, ktorý sa lieči,
- vrede v črevách.

Ďalšie vedľajšie účinky (frekvencia je neznáma)

- zriedkavý typ rakoviny (hepatosplenický T-bunkový lymfóm), (pozri časť 2 Upozornenia a opatrenia),
- citlivosť na slnečné svetlo spôsobujúca kožné reakcie.

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia) – frekvencia je neznáma.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xaluprine

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí, najlepšie v zamknutej skrinke. Náhodné požitie lieku môže byť pre deti smrteľné.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a fľaštičke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
- Fľaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú, aby ste zabránili znehodnoteniu lieku a znížili riziko náhodného rozliatia lieku.
- Po prvom otvorení fľaštičky spotrebujte liek do 56 dní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xaluprine obsahuje

Liečivo je merkaptopurín (vo forme monohydrátu). Jeden ml suspenzie obsahuje 20 mg monohydrátu merkaptopurínu.

Ďalšie zložky sú xantánová guma, aspartám (E951), koncentrovaná malinová šťava, sacharóza, metylparahydroxybenzoát, sodná soľ (E219), etylparahydroxybenzoát, sodná soľ (E215), sorbitan draselný (E202), hydroxid sodný a čistená voda (ďalšie informácie o aspartáme, metylparahydroxybenzoáte sodnom (E219), etylparahydroxybenzoáte sodnom (E215) a sacharóze sa nachádzajú v časti 2).

Ako vyzerá Xaluprine a obsah balenia

Xaluprine je ružová až hnedá perorálna suspenzia. Liek sa dodáva v sklenených fľaštičkách s objemom 100 ml uzavretých detským bezpečnostným uzáverom. Každé balenie obsahuje jednu fľaštičku, nástavec na fľaštičku a dve dávkovacie injekčné striekačky (injekčná striekačka odstupňovaná do 1 ml a injekčná striekačka odstupňovaná do 5 ml). Váš lekár alebo lekárnik vám poradí, ktorú injekčnú striekačku máte použiť v závislosti od predpísanej dávky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>