

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Xaluprine 20 mg/ml peroralna suspenzija

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En ml suspenzije vsebuje 20 mg merkaptopurina (v obliki monohidrata).

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml suspenzije vsebuje 3 mg aspartama, 1 mg metilhidroksibenzoata (v obliki natrijeve soli), 0,5 mg etilhidroksibenzoata (v obliki natrijeve soli) in saharozo (v sledeh).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

peroralna suspenzija

Suspenzija je rožnate do rjave barve.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Xaluprine je indicirano za zdravljenje akutne limfoblastne levkemije (ALL) pri odraslih, mladostnikih in otrocih.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Xaluprine mora nadzorovati zdravnik ali drugi zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z zdravljenjem bolnikov z ALL.

#### Odmerjanje

Odmerek se določa z natančnim spremljanjem hematotoksičnosti in se mora previdno prilagajati, da ustreza potrebam posameznega bolnika v skladu z uporabljenim protokolom zdravljenja. Glede na fazo zdravljenja je začetni ali ciljni odmerek običajno med 25 in 75 mg/m<sup>2</sup> telesne površine (TP) na dan, pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem encima tiopurin metiltransferaza (TPMT) ali brez delovanja tega encima pa manjši (glejte poglavje 4.4).

25 mg/m <sup>2</sup>			50 mg/m <sup>2</sup>			75 mg/m <sup>2</sup>		
TP (m <sup>2</sup> )	Odmer ek (mg)	Prostorni na (ml)	TP (m <sup>2</sup> )	Odmere k (mg)	Prostorni na (ml)	TP (m <sup>2</sup> )	Odmere k (mg)	Prostorni na (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-merkaptopurin se presnavlja s polimorfnim encimom TPMT. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ali dednim nedelovanjem TPMT obstaja povečano tveganje za hudo toksičnost pri uporabi običajnih odmerkov merkaptopurina, zaradi česar je treba običajno bistveno zmanjšati odmerek. Za ugotavljanje, ali pri bolnikih ni delovanja TPMT ali pa je zmanjšano, se lahko uporablja

genotipizacija ali fenotipizacija TPMT. Preverjanje delovanja TPMT ne more nadomestiti hematološkega spremljanja bolnikov, ki prejemajo zdravilo Xaluprine. Optimalni začetni odmerek pri bolnikih s homozigotnim pomanjkanjem ni bil določen (glejte poglavje 4.4).

### Posebne populacije

#### *Starejši:*

Pri starejših bolnikih niso bile opravljene nobene posebne študije. Pri teh bolnikih se priporoča spremljanje delovanja ledvic in jeter, v primeru kakršne koli okvare pa je treba proučiti možnost zmanjšanja odmerka zdravila Xaluprine.

#### *Okvarjeno delovanje ledvic*

Ker farmakokinetika 6-merkaptopurina pri okvarjenem delovanju ledvic ni bila uradno raziskana, ni mogoče priporočiti določenega odmerka. Okvarjeno delovanje ledvic lahko povzroča počasnejše izločanje merkaptopurina in njegovih presnovkov ter s tem večji kumulativni učinek, zato je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic treba razmisliti o manjšem začetnem odmerku zdravila. Pri bolnikih je treba skrbno spremljati morebiten pojav neželenih učinkov, povezanih z odmerkom.

#### *Okvarjeno delovanje jeter*

Ker farmakokinetika 6-merkaptopurina pri okvarjenem delovanju jeter ni bila uradno raziskana, ni mogoče priporočiti določenega odmerka. Ker obstaja možnost zmanjšane izločanja merkaptopurina, je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter treba razmisliti o zmanjšanju začetnega odmerka. Pri bolnikih je treba skrbno spremljati morebiten pojav neželenih učinkov, povezanih z odmerkom (glejte poglavje 4.4).

#### *Prehod med tabletami in peroralno suspenzijo ter obratno*

6-merkaptopurin je na voljo tudi v obliki tablet. Peroralna suspenzija in tableta 6-merkaptopurina nimata enake biološke uporabnosti vezano na najvišjo koncentracijo v plazmi, zato se pri zamenjavi formulacije priporoča okrepljeno hematološko spremljanje bolnikov (glejte poglavje 5.2).

#### *Kombiniranje z zaviralci ksantin-oksidade*

Alopurinol in drugi zaviralci ksantin-oksidade zmanjšujejo hitrost razgradnje 6-merkaptopurina. Pri sočasni uporabi alopurinola in 6-merkaptopurina je zelo pomembno, da se uporablja samo ena četrtina običajnega odmerka 6-merkaptopurina. Uporabi drugih zaviralcev ksantin-oksidade se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

#### *Bolniki z varianto NUDT15*

Bolniki s podedovanim mutiranim genom NUDT15 so izpostavljeni povečanemu tveganju za hudo toksičnost zaradi 6-merkaptopurina (glejte poglavje 4.4). Pri teh bolnikih je običajno potrebno zmanjšanje odmerka, predvsem pri homozigotnih variantah NUDT15 (glejte poglavje 4.4). Pred uvedbo zdravljenja s 6-merkaptopurinom se lahko izvede genotipizacija variant NUDT15. V vsakem primeru je potrebno pozorno spremljanje števila krvnih celic.

### Način uporabe

Zdravilo Xaluprine je namenjeno peroralni uporabi in se mora pred odmerjanjem redispergirati (z močnim stresanjem vsaj 30 sekund).

Priloženi sta dve brizgi za odmerjanje (1 ml in 5 ml) za natančno odmerjanje predpisanega odmerka peroralne suspenzije. Priporočljivo je, da zdravstveni delavci svetujejo bolnikom ali negovalcem, katero brizgo naj uporabljajo, da bodo zagotovili uporabo pravilne količine.

Zdravilo Xaluprine se lahko jemlje s hrano ali na tešče, bolniki pa naj način uporabe poenotijo. Odmerek zdravila se ne sme jemati z mlekom ali mlečnimi izdelki (glejte poglavje 4.5). Zdravilo Xaluprine se mora vzeti vsaj eno uro pred zaužitjem mleka ali mlečnih izdelkov ali dve uri po njem.

Pri 6-merkaptopurinu se kažejo dnevne spremembe v farmakokinetiki in učinkovitosti. Uporaba zdravila zvečer v primerjavi z uporabo zjutraj lahko zniža tveganje za ponovitev. Zato se mora dnevni odmerek zdravila Xaluprine jemati zvečer.

Za zagotovitev natančnega in enakomernega sproščanja odmerka v želodcu je treba po vsakem odmerku zdravila Xaluprine piti vodo.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba s cepivom proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Citotoksičnost in hematološko spremljanje

Zdravljenje s 6-merkaptopurinom povzroča supresijo kostnega mozga, kar vodi v levkopenijo in trombocitopenijo, redkeje pa tudi anemijo. Med zdravljenjem je treba pozorno spremljati hematološke parametre. Število levkocitov in trombocitov se zmanjšuje tudi po prenehanju zdravljenja, zato je treba pri prvih znakih nenormalno velikega zmanjšanja števila zdravljenje takoj prekiniti.

Supresija kostnega mozga je reverzibilna, če se zdravljenje s 6-merkaptopurinom pravočasno prekine.

Nekateri ljudje z dedno oslavljenim delovanjem encima TPMT so zelo občutljivi na mielosupresivni učinek 6-merkaptopurina in nagnjeni k hitremu razvoju depresije kostnega mozga po začetku zdravljenja s 6-merkaptopurinom. Sočasna uporaba učinkovin, ki zavirajo TPMT, kot so olsalazin, mesalazin ali sulfasalazin, lahko to težavo še poslabša. Nekateri laboratoriji ponujajo testiranje pomanjkanja TPMT, čeprav ti testi ne zagotavljajo, da bodo odkriti vsi bolniki, pri katerih obstaja tveganje hude toksičnosti. Zato je potrebno pozorno spremljanje števila krvnih celic. Običajno je treba pri bolnikih s homozigotnim pomanjkanjem TPMT bistveno zmanjšati odmerek, da se prepreči razvoj življenjsko nevarne supresije kostnega mozga.

Pri posameznikih, ki so prejeli 6-merkaptopurin v kombinaciji z drugimi citotoksini (glejte poglavje 4.8), so poročali tudi o možni povezavi med zmanjšanim delovanjem TPMT, sekundarno levkemijo in mielodisplazijo.

##### Imunosupresija

Pri bolnikih z oslavljenim imunskim sistemom lahko po cepljenju z živim cepivom pride do okužbe. Zato cepljenje z živimi cepivi ni priporočljivo.

##### Hepatotoksičnost

Zdravilo Xaluprine je hepatotoksično in med zdravljenjem je potrebno tedensko spremljanje delovanja jeter. Pri bolnikih z že obstoječo boleznijo jeter ali bolnikih, ki prejemajo druga potencialno hepatotoksična zdravila, se priporoča pogostejše spremljanje delovanja jeter. Bolnika je treba seznaniti, da mora v primeru pojava zlatenice nemudoma prekiniti zdravljenje z zdravilom Xaluprine (glejte poglavje 4.8).

##### Toksičnost za ledvice

Med indukcijo remisije, ko prihaja do hitre celične lize, je treba spremljati vrednost sečne kisline v krvi in urinu, saj se lahko razvije hiperurikemija in/ali hiperurikozurija s tveganjem nefropatije zaradi sečne kisline. Zadostna oskrba s tekočino in alkalinizacija urina lahko zmanjšata tveganje možnih ledvičnih zapletov.

##### Pankreatitis pri zdravljenju bolnikov zunaj obsega indikacij z vnetno boleznijo črevesja

Poročali so, da se pankreatitis pojavlja s pogostostjo od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  („pogosto“) pri bolnikih, ki so jih zdravili zaradi vnetne bolezni črevesja, ki ni med indikacijami za uporabo tega zdravila.

### Mutagenost in kancerogenost

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivno terapijo, vključno z merkaptopurinom, so izpostavljeni povečanemu tveganju za pojav limfoproliferativnih bolezni in drugih malignih bolezni, predvsem kožnega raka (melanomskega in nemelanomskega), sarkoma (Kaposijevega in ne-Kaposijevega) ter raka materničnega vratu *in situ*. Kaže, da je povečano tveganje povezano s stopnjo in trajanjem imunosupresivnega zdravljenja. Poročali so, da prekinitvev imunosupresivnega zdravljenja lahko povzroči delno regresijo limfoproliferativne bolezni.

Zato je treba shemo zdravljenja z več imunosupresivnimi zdravili (vključno s tiopurini) uporabljati previdno, saj lahko privede do limfoproliferativnih bolezni, pri čemer so poročali tudi o smrtnih izidih. Kombinacija več imunosupresivnih zdravil, ki se dajejo sočasno, poveča tveganje za limfoproliferativne bolezni, povezane z virusom Epstein-Barr (EBV).

V perifernih limfocitih bolnikov z levkemijo, pri bolnikih s karcinomom ledvičnih celic, ki so prejeli nedoločen odmerek 6-merkaptopurina, in pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic, ki so bili zdravljeni z odmerkom 0,4 - 1,0 mg/kg/dan, je bilo opaženo večje število kromosomskih aberacij.

Ker 6-merkaptopurin deluje na celično deoksiribonukleinsko kislino (DNA), je potencialno kancerogen, pri zdravljenju pa je treba upoštevati tudi možno teoretično tveganje za kancerogenezo.

Pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo\*, zdravljenih z azatioprinom (predzdravilo 6-merkaptopurina) ali 6-merkaptopurinom, bodisi s sočasnim zdravljenjem s protitelesi proti TNF alfa ali brez njega, so poročali o jetnovrancičnem T-celičnem limfomu. Ta redka oblika T-celičnega limfoma ima agresiven potek bolezni in je navadno smrtna (glejte tudi poglavje 4.8).

\*vnetna črevesna bolezen je indikacija, ki ni odobrena

### Sindrom aktivacije makrofagov.

Sindrom aktivacije makrofagov je znana, življenjsko nevarna motnja, ki se lahko pojavi pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi, zlasti pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo (neodobrena indikacija). Pri uporabi merkaptopurina se dovzetnost za pojav tega stanja lahko poveča. Če se pojavi sindrom aktivacije makrofagov, je treba čim prej začeti z oceno in zdravljenjem, zdravljenje z merkaptopurinom pa je treba prekiniti. Zdravniki morajo biti pozorni na simptome okužb, kot sta okužba z EBV in citomegalovirusom (CMV), saj sta znana sprožilca sindroma aktivacije makrofagov.

### Okužbe

Pri bolnikih, ki se zdravijo s samostojnim 6-merkaptopurinom ali njegovo kombinacijo z drugimi imunosupresivi, vključno s kortikosteroidi, se je pokazala povečana dovzetnost za virusne, glivične in bakterijske okužbe, vključno s hudo ali atipično okužbo, ter virusno reaktivacijo. Pri teh bolnikih so lahko okužbe in zapleti hujši kot pri nezdravljenih bolnikih.

Pred začetkom zdravljenja je treba preveriti predhodno izpostavljenost virusu varicella zoster ali okužbo z njim. Upoštevate lahko lokalne smernice, vključno s profilakso po potrebi. Pred zdravljenjem je treba razmisliti o serološkem testiranju za hepatitis B. Upoštevate lahko lokalne smernice, vključno s profilakso pri bolnikih, pri katerih je bilo serološko testiranje pozitivno. Pri bolnikih z ALL, ki so prejeli 6-merkaptopurin, so poročali o primerih nevtropenične sepse.

### Bolniki z varianto NUDT15

Bolniki s podedovanim mutiranim genom NUDT15 so ob konvencionalnih odmerkih tiopurina izpostavljeni povečanemu tveganju za hudo toksičnost zaradi 6-merkaptopurina, kot sta zgodnja levkopenija in alopecija. Običajno je potrebno zmanjšanje odmerka, predvsem pri bolnikih s homozigotnimi variantami NUDT15 (glejte poglavje 4.2). Pogostnost NUDT15 c.415C>T je odvisna od etnične pripadnosti, približno 10 % pri bolnikih iz Vzhodne Azije, 4 % pri Latinoameričanih, 0,2 % pri Evropejcih in 0 % pri Afričanih. V vsakem primeru je potrebno pozorno spremljanje števila krvnih celic.

### Pediatrična populacija

Pri otrocih z ALL, ki so prejeli 6-merkaptopurin, so poročali o primerih simptomatske hipoglikemije (glejte poglavje 4.8). Večina poročenih primerov je bila povezana z otroci, mlajšimi od šest let, z majhnim indeksom telesne mase.

### Medsebojno delovanje

Če se sočasno s 6-merkaptopurinom dajejo peroralni antikoagulanti, je priporočljivo okrepljeno spremljanje INR (mednarodno normalizirano razmerje) (glejte poglavje 4.5).

### Pomožne snovi:

Zdravilo vsebuje aspartam (E951), vir fenilalanina. Škoduje lahko ljudem s fenilketonurijo. Za oceno uporabe aspartama pri dojenčkih, mlajših od 12 tednov, ni na voljo niti nekliničnih niti kliničnih podatkov.

Vsebuje tudi natrijev metilparahidroksibenzoat in natrijev etilparahidroksibenzoat, ki lahko povzročata alergijske reakcije (lahko tudi zapoznele).

To zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. Dolgotrajna uporaba poveča tveganje za zobni karies, zato je treba vzdrževati ustrezno zobno higieno.

### Varno ravnanje s suspenzijo

Starši in negovalci se morajo izogibat stiku zdravila Xaluprine s kožo ali sluznico. Če suspenzija pride v stik s kožo ali sluznico, jo je treba takoj temeljito izprati z milom in vodo (glejte poglavje 6.6).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Uporaba 6-merkaptopurina skupaj s hrano lahko nekoliko zmanjša sistemsko izpostavljenost, vendar pa ni verjetno, da bi bilo zmanjšanje klinično pomembno. Zato se lahko zdravilo Xaluprine jemlje s hrano ali na tešče, bolniki pa naj način uporabe poenotijo. Odmerek se ne sme jemati z mlekom ali mlečnimi izdelki, saj ti vsebujejo ksantin-oksidozo, encim, ki presnavlja 6-merkaptopurin in lahko zato povzroča manjšo koncentracijo merkaptopurina v plazmi.

### Učinki merkaptopurina na druga zdravila

Sočasna uporaba s cepivom proti rumeni mrzlici je kontraindicirana zaradi tveganja za smrtno bolezen pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.3).

Cepljenja z drugimi živimi cepivi pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom niso priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o zaviranju antikoagulantnega učinka varfarina pri uporabi s 6-merkaptopurinom. Med sočasno uporabo s peroralnimi antikoagulanti se priporoča spremljanje vrednosti INR (mednarodno normalizirano razmerje).

Citotoksična zdravila lahko zmanjšajo absorpcijo fenitoina v prebavilih. Priporoča se pozorno spremljanje ravni fenitoina v serumu. Možno je, da se spremenijo tudi ravni drugih antiepileptikov. Med zdravljenjem z zdravilom Xaluprine je treba pozorno spremljati ravni antiepileptikov v serumu in po potrebi prilagajati odmerke teh zdravil.

### Učinki drugih zdravil na merkaptopurin

Pri sočasni uporabi alopurinola in zdravila Xaluprine je zelo pomembno, da se uporablja le četrtina siceršnjega odmerka zdravila Xaluprine, saj alopurinol zmanjšuje hitrost presnavljanja 6-merkaptopurina prek ksantin-oksidoaze. Tudi drugi zaviralci ksantin-oksidoaze, kot je feboksostat, lahko upočasnijo presnavljanje merkaptopurina, in kadar razpoložljivi podatki ne omogočajo določitve ustreznega zmanjšanja odmerka, se odsvetuje sočasna uporaba.

Ker obstajajo dokazi *in vitro*, da derivati aminosalicilatov (npr. olsalazin, mesalazin ali sulfalazin) zavirajo encim TPMT, ki presnavlja 6-merkaptopurin, je potrebna posebna previdnosti pri njihovi sočasni uporabi pri bolnikih, ki prejemajo tudi zdravilo Xaluprine (glejte poglavje 4.4).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Kontracepcija pri moških in ženskah

Dokazi o teratogenosti 6-merkaptopurina pri ljudeh niso zanesljivi. Spolno aktivne ženske in moški morajo med zdravljenjem in še najmanj tri mesece po prejemu zadnjega odmerka zdravila uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Raziskave pri živalih kažejo na embriotoksične učinke in smrt zarodka (glejte poglavje 5. 3).

##### Nosečnost

Zdravila Xaluprine ne smejo uporabljati bolnice, ki so noseče ali bodo verjetno zanosile, ne da bi se skrbno ocenilo razmerje med tveganji in koristmi.

Poročali so o prezgodnjem rojstvu in nizki porodni teži po izpostavljenosti matere 6-merkaptopurinu. Obstajajo tudi poročila o prirojnih nepravilnostih in spontanah splavih po izpostavljenosti matere ali očeta. Pri materah, ki so se zdravile s 6-merkaptopurinom v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, so poročali o več prirojnih nepravilnostih.

Nedavno epidemiološko poročilo kaže, da ni povečanega tveganja za prezgodnji porod, nizko porodno težo ob predvidenem roku ali prirojene nepravilnosti pri ženskah, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene merkaptopurinu.

Priporoča se, da se pri novorojenčkih mater, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene merkaptopurinu, spremljajo hematološke motnje in motnje imunskega sistema.

##### Dojenje

6-merkaptopurin so našli v kolostrumu in v mleku žensk, ki so jemale azatioprin, zato ženske, ki se zdravijo z zdravilom Xaluprine, ne smejo dojiti.

##### Plodnost

Učinek 6-merkaptopurina na plodnost pri človeku ni znan, obstajajo pa poročila o uspešnem očetovstvu/materinstvu po zdravljenju v otroštvu ali v obdobju mladostništva. Po izpostavljenosti 6-merkaptopurinu v kombinaciji s kortikosteroidi so poročali o prehodni močni oligospermiji.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvajali. Škodljivega vpliva na tovrstne aktivnosti ni mogoče predvideti na podlagi farmakologije učinkovine.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

Glavni neželeni učinek pri zdravljenju s 6-merkaptopurinom je supresija kostnega mozga, ki vodi v levkopenijo in trombocitopenijo.

Za merkaptopurin ni zadostne sodobne klinične dokumentacije, ki bi lahko podprla natančno določanje pogostnosti neželenih učinkov.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Naslednji dogodki so bili ugotovljeni kot neželeni učinki. Neželeni učinki so navedeni po organskem sistemu in pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni



( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	Bakterijske in virusne okužbe, z nevtropenijo povezane okužbe
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Redki	Novotvorbe, vključno z limfoproliferativnimi boleznimi, kožnim rakom (melanomskim in nemelanomskim), sarkomom (Kaposijevim in ne-Kaposijevim) in rakom materničnega vratu in situ (glejte poglavje 4.4)
	Zelo redki	Sekundarna levkemija in mielodisplazija
	Neznana pogostnost	Jetrnovranični T-celični limfom* (glejte poglavje 4.4)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	Supresija kostnega mozga, levkopenija in trombocitopenija
	Pogosti	Anemija
Bolezni imunskega sistema	Občasni	Artralgija, kožni izpuščaji, povišana telesna temperatura zaradi zdravila
	Redki	Edem obraza
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	Anoreksija
	Neznana	Hipoglikemija <sup>†</sup>
Bolezni prebavil	Pogosti	Stomatitis, driska, bruhanje, navzea
	Občasni	Pankreatitis, razjede v ustih
	Zelo redki	Razjede v prebavilih
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	Zastoj žolča, hepatotoksičnost
	Občasni	Nekroza jeter
	Neznana pogostnost	Portalna hipertenzija*, nodularna regenerativna hiperplazija*, sindrom sinusne obstrukcije*
Bolezni kože in podkožja	Redki	Alopecija
	Neznana	Občutljivostna reakcija na svetlobo, nodozni eritem
Motnje reprodukcije in dojk	Redki	Prehodna oligospermija

\*Pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo, ki je neodobrena indikacija.

<sup>†</sup> Pri pediatrični populaciji.

## Opis izbranih neželenih učinkov

6-merkaptopurin je hepatotoksičen za živali in ljudi. Histološke ugotovitve pri ljudeh so pokazale nekrozo jeter in zastoj žolča.

Pojavnost hepatotoksičnosti se bistveno razlikuje in se lahko pojavi pri katerem koli odmerku, vendar je pogostejša ob prekoračitvi priporočenega odmerka.

Spremljanje delovanja jeter lahko omogoča zgodnje odkritje hepatotoksičnosti. Ta je običajno reverzibilna, če se zdravljenje s 6-merkaptopurinom prekine dovolj zgodaj, vendar pa že pride do jetrne okvare s smrtnim izidom.

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi in znaki

Učinki na prebavila, vključno z navzeo, bruhanjem in drisko ter anoreksijo so lahko zgodnji simptomi, da je prišlo do prevelikega odmerjanja. Glavni toksični učinek je na kostni mozeg in povzroča mielosupresijo. Verjetno je, da do izrazitejše hematološke toksičnosti pride pri kroničnem prevelikem odmerjanju in ne pri enkratnem zaužitju zdravila Xaluprine. Pojavita se lahko tudi nepravilno delovanje jeter in gastroenteritis.

Tveganje za preveliko odmerjanje je povečano tudi pri sočasni uporabi zaviralcev ksantin-oksidade in 6-merkaptopurina (glejte poglavje 4.5).

### Ukrepi

Ker ni znanega antidota, je treba pozorno spremljati krvno sliko in po potrebi začeti z izvajanjem splošnih podpornih ukrepov skupaj z ustrežno transfuzijo krvi. Aktivni ukrepi (kot so uporaba aktivnega oglja ali izpiranje želodca) morda ne bodo učinkoviti v primeru prevelikega odmerjanja 6-merkaptopurina, razen če se ukrep lahko izvede v 60 minutah po zaužitju.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antineoplastiki, antimetaboliti, analogi purinskih baz, oznaka ATC: L01BB02

### Mehanizem delovanja

6-merkaptopurin je neaktivno predzdravilo, ki deluje kot antagonist purina, vendar je potreben celični privzem in znotrajcelični anabolizem v nukleotide tiogvanina za citotoksičnost.

Presnovki 6-merkaptopurina zavirajo *de novo* sintezo purina in interkonverzijo purinskih nukleotidov. Nukleotidi tiogvanina so tudi vgrajeni v nukleinske kisline, kar vpliva na citotoksične učinke učinkovine.

Med 6-merkaptopurinom in 6-tiogvaninom običajno obstaja navzkrižna odpornost.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Biološka uporabnost peroralnega 6-merkaptopurina kaže pomembno variabilnost med posamezniki, kar je verjetno posledica presnove prvega prehoda. Pri peroralni uporabi odmerka 75 mg/m<sup>2</sup> pri

sedmih pediatričnih bolnikih je bila povprečna biološka uporabnost uporabljenega odmerka 16 %, z razponom od 5 do 37 %.

V primerjalni študiji biološke uporabnosti pri odraslih prostovoljcih (n = 60) se je pokazalo, da je 50 mg zdravila Xaluprine v obliki peroralne suspenzije biološko enakovredno referenčni 50-miligramski tableti glede AUC, ne pa tudi glede vrednosti  $C_{max}$ . Povprečna (90-odstotni IZ) vrednost  $C_{max}$  pri peroralni suspenziji je bila 39 % (22 % - 58 %) večja kot pri tableti, čeprav je bilo manj variabilnosti med posamezniki (% C.V) pri uporabi peroralne suspenzije (46 %) kot pri uporabi tablet (69 %).

#### Biotransformacija

Znotrajcelični anabolizem 6-merkaptopurina se katalizira z več encimi, ki ga v končni fazi pretvorijo v 6-tiogvanin nukleotide (TGN), vendar se v postopku do oblikovanja končnih TGN oblikuje več vmesnih TGN. Prvi korak katalizira hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaza, ki tvori tioinozin monofosfat (TIMP). 6-merkaptopurin se presnavlja tudi s S-metilacijo encima tiopurin S-metiltransferaza (TPMT), pri čemer se tvori metilmerkaptopurin, ki pa je neaktiven. Vendar pa TPMT katalizira tudi S-metilacijo glavnega presnovka nukleotida TIMP v metiltioinozin monofosfat (mTIMP). Tako TIMP kot mTIMP sta zaviralca fosforibozil-pirofosfat-amidottransferaze, encima, ki je pomemben pri *de novo* sintezi purina. Ksantin-oksidadaza je glavni katabolni encim in pretvarja 6-merkaptopurin v neaktivni presnovek, 6-tiosečninsko kislino. Ta se izloča z urinom. Približno 7 % peroralnega odmerka se izloča kot nespremenjen 6-merkaptopurin v 12 urah po uporabi.

#### Izločanje

Razpolovni čas izločanja 6-merkaptopurina je  $90 \pm 30$  minut, vendar je pri aktivnih presnovkih razpolovni čas daljši (približno 5 ur) kot pri matični spojini. Navidezni telesni očistek je  $4832 \pm 2562$  ml/min/m<sup>2</sup>. Vnos 6-merkaptopurina v likvor je majhen.

Glavna pot izločanja 6-merkaptopurina je s presnavljanjem.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Genotoksičnost

6-merkaptopurin je podobno kot drugi antimetaboliti mutagen in povzroča kromosomske aberacije *in vitro* in *in vivo* pri miših in podganah.

#### Kancerogenost

Ob upoštevanju genotoksičnega potenciala 6-merkaptopurina je le-ta potencialno kancerogen.

#### Teratogenost

6-merkaptopurin povzroča smrtnost zarodkov in hude teratogene učinke pri miših, podganah, hrčkih in zajcih pri odmerkkih, ki za mater niso toksični. Pri vseh vrstah je stopnja embriotoksičnosti in vrsta nepravilnosti odvisna od odmerka in stopnje gestacije v času uporabe zdravila.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

ksantanski gumi  
aspartam (E951)  
koncentriran malinov sok  
saharoza  
natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219)  
natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215)  
kalijev sorbat (E 202)  
natrijev hidroksid  
prečiščena voda

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev

Po prvem odprtju: 56 dni.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Steklenico shranjujte tesno zaprto (glejte poglavje 6.6).

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Rjava steklenica, ki vsebuje 100 ml peroralne suspenzije, iz stekla tipa III z zaporko, ki je varna za otroke in omogoča evidentiranje odpiranja (HDPE z razširjenim polietilenskim vložkom).

V vsakem pakiranju je ena steklenica, nastavek LDPE za steklenico in 2 brizgi za odmerjanje (brizga z merilno skalo do 1 ml in brizga z merilno skalo do 5 ml).

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

### Varno ravnanje

Pred uporabo odmerka zdravila Xaluprine in po njem je potrebno umivanje rok. Za zmanjšanje tveganja izpostavljenosti naj starši in negovalci pri uporabi zdravila Xaluprine uporabljajo rokavice za enkratno uporabo.

Izogibajte se stiku zdravila Xaluprine s kožo ali sluznico. Če pride zdravilo Xaluprine v stik s kožo ali sluznico, jo je treba takoj temeljito izprati z milom in vodo. Razlito suspenzijo nemudoma obrišite.

Ženske, ki so noseče, načrtujejo nosečnost ali dojijo, ne smejo ravnati z zdravilom Xaluprine.

Staršem/negovalcem in bolnikom je treba svetovati, da naj zdravilo Xaluprine shranjujejo nedosegljivo otrokom, po možnosti v zaklenjeni omari. Nenamerno zaužitje je lahko za otroke smrtno.

Steklenica naj bo tesno zaprta, da je zagotovljena integriteta zdravila in se zmanjša tveganje nenamerne razlitja.

Steklenico pred uporabo močno pretresajte vsaj 30 sekund, da zagotovite, da bo peroralna suspenzija dobro premešana.

### Odstranjevanje zdravila

Zdravilo Xaluprin je citotoksično. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Nova Laboratories Ireland Limited  
3<sup>rd</sup> Floor, Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Irska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/11/727/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 09. Marec 2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 18. November 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ŠKATLA

#### 1. IME ZDRAVILA

Xaluprine 20 mg/ml peroralna suspenzija  
merkaptopurin

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml suspenzije vsebuje 20 mg merkaptopurina (v obliki monohidrata).

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219), natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215), kalijev sorbat (E 202), natrijev hidroksid, aspartam (E951) in saharozo. Za podrobnejše informacije glejte navodilo za uporabo.

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna suspenzija

100 ml steklenica  
nastavek za steklenico  
1 ml in 5 ml brizga za odmerjanje

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Jemljite po zdravnikovih navodilih z uporabo priloženih brizg za odmerjanje.

Pred uporabo močno pretresajte vsaj 30 sekund.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Citotoksično zdravilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

56 dni po prvem odprtju zdravilo zavržite.

Datum odprtja:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Steklenico shranjujte tesno zaprto.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Nova Laboratories Ireland Limited

3<sup>rd</sup> Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Irsha

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/11/727/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Xaluprine 20 mg/ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA STIČNI OVOJNINI****NALEPKA NA STEKLENICI****1. IME ZDRAVILA**

Xaluprine 20 mg/ml peroralna suspenzija  
merkaptopurin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml suspenzije vsebuje 20 mg merkaptopurina (v obliki monohidrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219), natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215), kalijev sorbat (E 202), natrijev hidroksid, aspartam (E951) in saharozo. Za podrobnejše informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna suspenzija

100 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Jemljite po zdravnikovih navodilih z uporabo priloženih brizg za odmerjanje.

Pred uporabo močno pretresajte vsaj 30 sekund.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Citotoksično zdravilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

56 dni po prvem odprtju zdravilo zavržite.

Datum odprtja:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Steklenico shranjujte tesno zaprto.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Nova Laboratories Ireland Limited

3<sup>rd</sup> Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Irsha

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/11/727/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Xaluprine 20 mg/ml peroralna suspenzija merkaptopurin

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Xaluprine in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xaluprine
3. Kako jemati zdravilo Xaluprine
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xaluprine
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Xaluprine in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Xaluprine vsebuje merkaptopurin. Ta sodi v skupino zdravil, imenovanih citotoksična zdravila (kemoterapija).

Zdravilo Xaluprine se uporablja za akutno limfoblastno levkemijo (imenovano tudi akutna limfocitna levkemija ali ALL). To je hitro razvijajoča se bolezen, pri kateri se povečuje število novih belih krvnih celic. Nove bele krvne celice niso zrele (niso popolnoma razvite) ter ne morejo pravilno rasti in delovati. Zato se ne morejo boriti proti okužbam in lahko povzročajo krvavitve.

Če želite podrobnejšo razlago o bolezni, se pogovorite z zdravnikom.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xaluprine**

- **Ne jemljite zdravila Xaluprine**, če ste alergični na merkaptopurin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Med jemanjem zdravila Xaluprine **ne smete prejeti cepiva** proti rumeni mrzlici, saj je lahko to smrtno nevarno.

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Xaluprine se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste bili cepljeni s cepivom proti rumeni mrzlici;
- če imate težave z ledvicami ali jetri – v tem primeru bo moral zdravnik preveriti, ali pravilno delujejo;
- če imate bolezen, pri kateri vaše telo proizvaja premalo encima TPMT (tiopurin metiltransferaza) – v tem primeru bo moral zdravnik prilagoditi odmere;
- če načrtujete nosečnost. To velja za moške in ženske. Zdravilo Xaluprine lahko škoduje vaši spermi ali jajčecem (glejte poglavje „Nosečnost, dojenje in plodnost“).



Če prejimate imunosupresivno terapijo, se lahko zaradi jemanja zdravila Xaluprine poveča tveganje za:

- pojav tumorjev, tudi za pojav kožnega raka. Zato se med jemanjem zdravila Xaluprine čim bolj izogibajte izpostavljenosti sončnim žarkom, nosite zaščitna oblačila in uporabljajte zaščitna sredstva za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.
- limfoproliferativne bolezni
  - o zdravljenje z zdravilom Xaluprine poveča tveganje za raka, imenovanega limfoproliferativna bolezen. Pri shemi zdravljenja z več imunosupresivnimi zdravili (vključno s tiopurini) to lahko povzroči smrt.
  - o Kombinacija več imunosupresivnih zdravil, ki se dajejo sočasno, poveča tveganje za bolezen limfnega sistema zaradi virusne okužbe (limfoproliferativne bolezni, povezane z virusom Epstein-Barr (EBV)).

Zaradi jemanja zdravila Xaluprine se poveča tveganje za:

- pojav resnega stanja, imenovanega sindrom aktivacije makrofagov (čezmerna aktivacija belih krvničk, povezana z vnetjem), kar se običajno pojavi pri osebah, ki imajo določene vrste artritisa.

Pri nekaterih bolnikih z vnetno črevesno boleznijo, ki so prejeli 6-merkaptopurin, se je razvila redka in agresivna oblika raka, imenovana hepatosplenični limfom celic T (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki).

#### *Okužbe*

Med zdravljenjem z zdravilom Xaluprine se lahko poveča tveganje virusnih, glivičnih in bakterijskih okužb, ki so lahko resnejše. Glejte tudi poglavje 4.

Pred začetkom zdravljenja zdravniku povejte, če ste preboleli norice, herpes zoster (pasovec) ali hepatitis B (jetrno bolezen, ki jo povzroča virus).

#### *Mutacija gena NUDT15*

Če imate podedovano mutacijo gena NUDT15 (gena, vključenega v razgradnjo zdravila Xaluprine v telesu), ste izpostavljeni povečanemu tveganju za okužbe in izgubo las, zato vam lahko zdravnik v tem primeru predpiše manjši odmerek.

Pazite, da zdravilo Xaluprine ne pride v stik s kožo, očmi ali nosom. Če nekaj zdravila kljub temu pride v oči ali nos, predel izperite z vodo.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred jemanjem zdravila Xaluprine posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

#### **Otroci in mladostniki**

Pri otrocih so včasih opazili nizke ravni sladkorja v krvi, predvsem pri otrocih, mlajših od šest let, z majhnim indeksom telesne mase. Če se to zgodi, se posvetujte z otrokovim zdravnikom.

#### **Druga zdravila in zdravilo Xaluprine**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta obvestiti, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- druga citotoksična zdravila (kemoterapija) – pri sočasni uporabi z zdravilom Xaluprine obstaja večja možnost za pojav neželenih učinkov, kot je anemija;
- alopurinol ali febuksostat (uporabljata se za zdravljenje protina);
- peroralne antikoagulate (uporabljajo se za redčenje krvi);
- olsalazin ali mesalazin (uporabljata se pri bolezni črevesja, imenovani ulcerozni kolitis)
- sulfasalazin (uporablja se pri revmatoidnem artritisu ali ulceroznem kolitisu);

- zdravila proti epilepsiji, kot sta fenitoin in karbamazepin. Morda bo treba spremljati ravni zdravil proti epilepsiji v krvi in po potrebi prilagoditi odmerek.

### **Cepljenje med jemanjem zdravila Xaluprine**

Če se boste cepili, se morate pred cepljenjem posvetovati z zdravnikom ali medicinsko sestro. Cepljenje z živimi cepivi (npr. proti otroški paralizi, ošpicam, mumpsu in rdečkam) ni priporočljivo, saj lahko ta cepiva pri sočasni uporabi z zdravilom Xaluprine povzročajo okužbe.

### **Zdravilo Xaluprine skupaj s hrano in pijačo**

Zdravilo Xaluprine se lahko vzame skupaj s hrano ali na tešče. Vendar pa mora biti način jemanja zdravila ves čas enak.

Ne jemljite zdravila Xaluprine skupaj z mlekom ali mlečnimi izdelki, saj je lahko zaradi njih zdravilo manj učinkovito. Zdravilo Xaluprine morate vzeti vsaj eno uro pred zaužitjem mleka ali mlečnih izdelkov ali dve uri po njem.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Ne jemljite zdravila Xaluprine, če načrtujete nosečnost, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom. To velja za moške in ženske. Zdravilo Xaluprine lahko škoduje vaši spermi ali jajčecem. Med jemanjem zdravila Xaluprine morate vi in vaš partner uporabljati zanesljivo kontracepcijo za preprečitev zanositve. Tako moški kot ženske naj nadaljujejo z uporabo učinkovite kontracepcije vsaj tri mesece po prenehanju zdravljenja. Če ste že noseči, se morate pred jemanjem zdravila Xaluprine posvetovati z zdravnikom.

Z zdravilom Xaluprine ne smejo rokovati ženske, ki so noseče, načrtujejo nosečnost ali dojijo.

Med jemanjem zdravila Xaluprine ne smete dojeti. Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali babico.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Za zdravilo Xaluprine ni verjetno, da vpliva na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev, vendar pa niso bile izvedene nobene študije, ki bi to potrdile.

### **Zdravilo Xaluprine vsebuje aspartam, natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219), natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215) in saharozo**

1 ml tega zdravila vsebuje 3 mg aspartama (E951). Aspartam je vir fenilalanina. Lahko vam škoduje, če imate fenilketonurijo, redko genetsko bolezen, pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa.

Zdravilo Xaluprine vsebuje tudi natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219) in natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215), ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko tudi zapoznele).

Zdravilo Xaluprine vsebuje saharozo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom. Lahko škoduje zobem.

## **3. Kako jemati zdravilo Xaluprine**

Zdravilo Xaluprine vam lahko da samo zdravnik specialist, ki ima izkušnje z zdravljenjem krvnih bolezni.

- Med zdravljenjem z zdravilom Xaluprine bo zdravnik opravljal redne krvne preiskave. Tako bo preveril število in vrsto celic v krvi ter preveril, ali vaša jetra pravilno delujejo.
- Zdravnik bo morda opravil tudi druge preiskave krvi in urina, s katerimi bo spremljal raven sečne kisline. Sečna kislina je naravna kemična snov v telesu, raven katere se lahko med jemanjem zdravila Xaluprine poveča.
- Na podlagi izvidov teh testov lahko zdravnik občasno spremeni odmerek zdravila Xaluprine.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Običajni začetni odmerek pri odraslih, mladostnikih in otrocih je med 25 in 75 mg/m<sup>2</sup> telesne površine na dan. Zdravnik vam bo predpisal primeren odmerek. Zdravnik lahko vaš odmerek zdravila Xaluprine spremeni, na primer na podlagi izvidov različnih testov. Če niste prepričani, kakšen odmerek zdravila morate vzeti, vprašajte svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Pomembno je, da zdravilo Xaluprine jemljete zvečer, saj je tako učinkovitejše.

Zdravilo se lahko vzame skupaj s hrano ali na tešče, vendar pa mora biti način uporabe zdravila ves čas enak. Zdravilo morate vzeti vsaj eno uro pred zaužitjem mleka ali mlečnih izdelkov ali dve uri po njem.

Vaše pakiranje zdravila Xaluprine vsebuje steklenico zdravila, zaporko, nastavek za steklenico in dve brizgi za odmerjanje (1 ml brizga in 5 ml brizga). Za jemanje zdravila vedno uporabite priloženi brizgi.

Pomembno je, da za jemanje zdravila uporabite pravilno brizgo za odmerjanje. Glede na odmerek, ki vam je bil predpisan, vam bo zdravnik ali farmacevt svetoval, katero brizgo morate uporabiti.

**Manjša** 1 ml brizga je označena z lestvico od 0,1 do 1 ml in je namenjena odmerjanju odmerkov, manjših ali enakih 1 ml. To brizgo uporabite, če je odmerek, ki ga morate vzeti, manjši ali enak 1 ml (vsaka merilna oznaka 0,1 ml pomeni 2 mg merkaptopurina).

**Večja** 5 ml brizga je označena z lestvico od 1 ml do 5 ml in je namenjena odmerjanju odmerkov, večjih od 1 ml. To brizgo uporabite, če je odmerek, ki ga morate vzeti, večji kot 1 ml (vsaka merilna oznaka 0,2 ml pomeni 4 mg merkaptopurina).

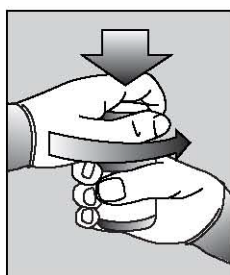
Če ste starši ali negovalec, ki daje zdravilo, si pred dajanjem zdravila in po njem vedno umijte roke. Razlitje zdravila nemudoma obrišite. Za zmanjšanje tveganja izpostavljenosti pri uporabi zdravila Xaluprine vedno uporabljajte rokavice za enkratno uporabo.

Če pride zdravilo Xaluprine v stik s kožo, očmi ali nosom, ga morate takoj temeljito izprati z milom in vodo.

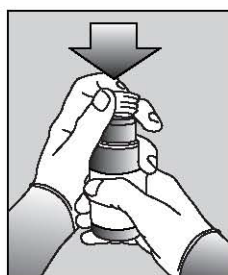
Pri uporabi zdravila upoštevajte naslednja navodila:



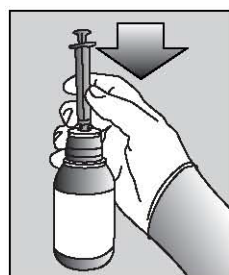
Slika 1



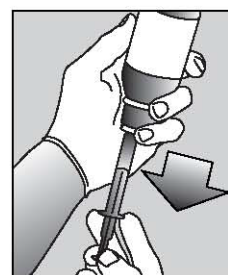
Slika 2



Slika 3



Slika 4



Slika 5

1. Pred ravnanjem z zdravilom Xaluprine si nadenite rokavice za enkratno uporabo.
2. **Steklenico pred uporabo močno pretresajte vsaj 30 sekund**, da se zdravilo dobro premeša (Slika 1).
3. Odstranite zaporko steklenice (Slika 2) in v zgornji del steklenice močno potisnite nastavek ter ga pustite nameščenega za naslednje odmerke (Slika 3).
4. Konico brizge za odmerjanje potisnite v luknjo v nastavku (Slika 4). **Zdravnik ali farmacevt vam bo svetoval, katero brizgo morate uporabljati, 1 ml ali 5 ml, da boste vzeli pravilen odmerek.**
5. Steklenico obrnite na glavo (Slika 5).

6. Bat brizge povlecite navzdol, tako da zdravilo povlečete iz steklenice v brizgo. Nato bat brizge potisnite na položaj na merilni lestvic, ki ustreza vašemu predpisanemu odmerku (**Slika 5**). Če niste prepričani, koliko zdravila morate povleči v brizgo, se o tem posvetujete z zdravnikom ali medicinsko sestro.
7. Steklenico ponovno postavite v pokončni položaj in previdno odstranite brizgo iz nastavka, tako da držite brizgo in ne bata.
8. Konico brizge nežno položite v usta, proti notranji strani lica.
9. Počasi in nežno potisnite bat navzdol ter nežno iztisnite zdravilo v usta proti notranji strani lic in ga pogoltnite. Bata NE pritisnite s silo in ne iztisnite zdravila proti zadnji strani ust ali grlu, saj bi se lahko začeli dušiti.
10. Brizgo vzemite iz ust.
11. Pogoltnite odmerek peroralne suspenzije in nato popijte malo vode, tako da zdravilo ne bo ostalo v vaših ustih.
12. Nastavek pustite na steklenici in jo zaprite z zaporko. Prepričajte se, da je zaporka tesno zaprta.
13. Brizgo operite s toplo vodo in jo dobro sperite. Brizgo držite pod vodo in večkrat premaknite bat navzgor in navzdol, da zagotovite, da bo notranjost brizge čista. Brizga naj se pred naslednjo uporabo popolnoma posuši. Ne posušite je z brisanjem. Brizgo shranjujete na čistem mestu skupaj z zdravilom.

Zgornji postopek ponovite pri vsakem jemanju odmerka v skladu z navodili zdravnika ali farmacevta.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xaluprine, kot bi smeli**

Če ste vzeli večjo količino zdravila Xaluprine, kot bi smeli, nemudoma pokličite zdravnika ali pojdite v bolnišnico. Morda vam bo slabo, boste bruhal ali dobili drisko. Ovojnino zdravila in navodilo za uporabo vzemite s seboj.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Xaluprine**

Obvestite zdravnika. **Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.**

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Xaluprine**

Ne prenehajte jemati zdravila, razen če vam je tako naročil zdravnik, saj se lahko bolezen ponovi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### **Če se pri vas pojavijo navedeni neželeni učinki, se nemudoma posvetujte z zdravnikom specialistom ali pojdite v bolnišnico:**

Alergijske reakcije, ki imajo lahko naslednje znake:

- kožni izpuščaj
- visoka telesna temperatura
- bolečine v sklepih
- otečen obraz
- kožni vozlički (nodozni eritem) (pogostnost ni znana)

Kateri koli znaki povišane telesne temperature ali okužbe (vneto grlo, vneti ustna sluznica ali težave s sečili)

Kakršne koli **nepričakovane** modrice ali krvavitve, ki bi lahko pomenile, da se ne tvori zadostno število določene vrste krvnih celic

**Nenadno** slabo počutje (čeprav imate normalno telesno temperaturo), bolečine v trebuhu in slabost, kar je lahko znak vnetja trebušne slinavke

Porumenelost očesne beločnice ali kože (zlatenica)

Driska

Posvetujte se z zdravnikom, če se pri vas pojavijo navedeni neželeni učinki, ki so lahko tudi posledica jemanja tega zdravila:

**Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- zmanjšanje števila belih krvnih celic in trombocitov (lahko se pokaže pri krvnih preiskavah)

**Pogosti (pojavi se pri manj kot 1 od 10 bolnikov)**

- občutek slabosti (navzea) ali bruhanje
- poškodba jeter – lahko se pokaže pri krvnih preiskavah
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, zaradi česar ste lahko utrujeni, slabotni ali zasopli (imenovano anemija)
- izguba apetita
- driska
- vnetje ustne sluznice (stomatitis)

**Občasni (pojavi se pri manj kot 1 od 100 bolnikov)**

- razjede v ustih
- vnetje trebušne slinavke
- bolečine v sklepih
- kožni izpuščaj
- povišana telesna temperatura
- trajne poškodbe jeter (nekroza jeter)

**Redki (pojavi se pri manj kot 1 od 1 000 bolnikov)**

- izpadanje las
- pri moških: začasno majhno število semenčic
- otečen obraz
- različne vrste raka, vključno s krvnim, limfnim in kožnim rakom

**Zelo redki (pojavi se pri manj kot 1 od 10 000 bolnikov)**

- druga vrsta levkemije, ki se razlikuje od zdravljene levkemije
- razjede v črevesju

**Drugi neželeni učinki (z neznano pogostostjo)**

- redka vrsta raka (jetnopranični T-celični limfom) (glejte poglavje 2, Opozorila in previdnostni ukrepi)
- občutljivost na sončno svetlobo, ki povzroča kožne reakcije

**Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih**

Nizka raven sladkorja v krvi (hipoglikemija) - pogostnost ni znana

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Xaluprine

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom, po možnosti v zaklenjeni omari. Nenamerno zaužitje je lahko za otroke smrtno.
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in steklenici poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi pod 25 °C.
- Steklenica naj bo tesno zaprta, da ne pride do razlitja zdravila in da zmanjšate tveganje nenamernega razlitja.
- 56 dni po prvem odprtju steklenice zavrzite neuporabljeno vsebino.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Xaluprine

Učinkovina je merkaptopurin (v obliki monohidrata). En ml suspenzije vsebuje 20 mg merkaptopurin monohidrata.

Druge sestavine so ksantanski gumi, aspartam (E951), koncentriran malinov sok, saharoza, natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219), natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215), kalijev sorbat (E 202), natrijev hidroksid in prečiščena voda (glejte poglavje 2 za dodatne informacije o aspartamu, natrijevem metilparahidroksibenzoatu (E 219), natrijevem etilparahidroksibenzoatu (E 215) in saharozi).

### Izgled zdravila Xaluprine in vsebina pakiranja

Zdravilo Xaluprine je rožnata do rjava peroralna suspenzija. Na voljo je v 100 ml steklenici, ki je zaprta z zaporko, varno za otroke. V vsakem pakiranju je ena steklenica, nastavek za steklenico in dve brizgi za odmerjanje (brizga z merilno skalo do 1 ml in brizga z merilno skalo do 5 ml). Glede na odmerek, ki vam je bil predpisan, vam bo zdravnik ali farmacevt svetoval, katero brizgo morate uporabiti.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Nova Laboratories Ireland Limited  
3<sup>rd</sup> Floor, Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Irska

### Proizvajalec

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

### Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>