

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xaluprine 20 mg/ml sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di sospensione contiene 20 mg di mercaptopurina monoidrato.

Eccipiente(i) con effetti noti:

1 ml di sospensione contiene 3 mg di aspartame, 1 mg di metilparaidrossibenzoato (come sale di sodio), 0,5 mg di etilparaidrossibenzoato (come sale di sodio) e saccarosio (tracce).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale.

La sospensione è di colore da rosa a marrone.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xaluprine è indicata per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta (ALL) in adulti, adolescenti e bambini.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Xaluprine deve essere somministrata sotto il controllo di un medico o altri professionisti sanitari esperti nella gestione di pazienti affetti da ALL.

Posologia

La dose è determinata in base a un attento monitoraggio della tossicità ematologica e deve essere attentamente adattata al singolo paziente in conformità del protocollo di trattamento applicato. A seconda della fase di trattamento, le dosi di partenza o di arrivo variano generalmente tra 25 e 75 mg/m² di area di superficie corporea (BSA) al giorno, ma devono essere inferiori in pazienti con una ridotta o assente attività dell'enzima tiopurina metiltransferasi (TPMT) o nudix idrolasi-15 (NUDT15) (vedere paragrafo 4.4).

25 mg/m ²			50 mg/m ²			75 mg/m ²		
BSA (m ²)	Dose (mg)	Volume (ml)	BSA (m ²)	Dose (mg)	Volume (ml)	BSA (m ²)	Dose (mg)	Volume (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

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono stati condotti studi specifici su pazienti anziani. È comunque raccomandabile monitorare la funzione renale ed epatica in questi pazienti, e in caso di scompensi si deve considerare l'opportunità di ridurre la dose di Xaluprine.

Insufficienza renale

Poiché la farmacocinetica della mercaptopurina non è stata studiata formalmente nell'insufficienza renale, non sono possibili raccomandazioni specifiche in merito alla dose. Poiché una funzionalità renale compromessa può avere come conseguenza una più lenta eliminazione della mercaptopurina e dei suoi metaboliti e quindi un maggiore effetto cumulativo, si devono considerare dosi iniziali ridotte in pazienti con una ridotta funzionalità renale. È necessario monitorare con attenzione i pazienti per rilevare reazioni avverse connesse alla dose.

Insufficienza epatica

Poiché la farmacocinetica della mercaptopurina non è stata studiata formalmente nell'insufficienza epatica, non sono possibili raccomandazioni specifiche in merito alla dose. Data la possibilità di una ridotta eliminazione della mercaptopurina, si devono considerare dosi iniziali ridotte in pazienti con una ridotta funzionalità epatica. È necessario monitorare con attenzione i pazienti per rilevare reazioni avverse connesse alla dose (vedere paragrafo 4.4).

Sostituzione delle compresse con la sospensione orale e viceversa

La mercaptopurina è disponibile anche in compresse. La sospensione orale e le compresse di mercaptopurina non sono bioequivalenti rispetto alla concentrazione di picco nel plasma e si raccomanda quindi un monitoraggio ematologico intensificato del paziente in caso di sostituzione delle formulazioni (vedere paragrafo 5.2).

Associazione con inibitori della xantina ossidasi

L'allopurinolo e altri inibitori della xantina ossidasi diminuiscono la velocità del catabolismo della mercaptopurina. In caso di somministrazione concomitante di allopurinolo e mercaptopurina è essenziale che la dose normale di mercaptopurina sia ridotta a un quarto. Altri inibitori della xantina ossidasi devono essere evitati (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con variante di TPMT

La mercaptopurina è metabolizzata dall'enzima TPMT che presenta polimorfismo. I pazienti con attività del TPMT scarsa o non ereditaria sono a maggior rischio di tossicità severa derivante da dosi convenzionali di mercaptopurina e richiedono di norma una sostanziale riduzione della dose. La genotipizzazione o la fenotipizzazione del TPMT possono essere impiegate per individuare i pazienti con attività di TPMT ridotta o assente. Il test del TPMT non può sostituire il monitoraggio ematologico nei pazienti trattati con Xaluprine. La dose iniziale ottimale per pazienti con una deficienza omozigote non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con variante di NUDT15

I pazienti che hanno ereditato la variante del gene NUDT15 sono a maggiore rischio di tossicità severa da mercaptopurina (vedere paragrafo 4.4). Questi pazienti richiedono in genere una riduzione della dose, in particolare quelli omozigoti per la variante di NUDT15 (vedere paragrafo 4.4). È possibile valutare l'opportunità di eseguire test genotipici delle varianti di NUDT15 prima di iniziare la terapia con mercaptopurina. In ogni caso, è necessario l'attento monitoraggio dell'emocromo.

Modo di somministrazione

Xaluprine deve essere somministrata per via orale e richiede il ripristino della sospensione (agitando vigorosamente per almeno 30 secondi) prima di preparare la dose.

Sono fornite due siringhe dosatrici (una 1 ml e una 5 ml) per la misurazione precisa della dose prescritta della sospensione orale. Si raccomanda al professionista sanitario di indicare al paziente o alla persona che lo assiste quale siringa utilizzare per somministrare il volume corretto.

Xaluprine può essere assunta con il cibo o a stomaco vuoto, ma i pazienti devono standardizzare il modo di somministrazione. La dose non deve essere assunta con latte o latticini (vedere paragrafo 4.5). L'assunzione di Xaluprine deve avvenire almeno un'ora prima o due ore dopo l'assunzione di latte o latticini.

La mercaptopurina presenta una variazione diurna della farmacocinetica e dell'efficacia. La somministrazione serale può ridurre il rischio di recidive rispetto alla somministrazione mattutina. La dose giornaliera di Xaluprine deve quindi essere assunta nelle ore serali.

Al fine di far giungere allo stomaco una dose adeguata è necessario assumere acqua dopo ogni dose di Xaluprine.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante con vaccino contro la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Citotossicità e monitoraggio ematologico

Il trattamento con mercaptopurina causa mielosoppressione, che induce leucopenia, trombocitopenia e, meno frequentemente, anemia. È necessario un attento monitoraggio dei parametri ematologici durante la terapia. Poiché il numero di leucociti e piastrine continua a ridursi dopo aver sospeso la somministrazione, si deve interrompere immediatamente il trattamento al primo segnale di un forte calo anomalo di tale numero. La mielosoppressione è reversibile purché la mercaptopurina sia sospesa tempestivamente.

Pazienti con variante di TPMT

I pazienti che hanno ereditato la variante del gene TPMT che comporta deficienza o assenza dell'enzima TPMT sono molto sensibili all'effetto mielosoppressivo della mercaptopurina e sono portati a sviluppare rapidamente una mielodepressione a seguito all'avvio del trattamento con mercaptopurina. Tale problema potrebbe essere aggravato dalla somministrazione concomitante di sostanze attive che inibiscono il TPMT, quali olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. In alcuni laboratori è possibile eseguire un test della deficienza di TPMT, sebbene tali test non abbiano dimostrato di individuare tutti i pazienti a rischio di grave tossicità. È pertanto necessario un attento monitoraggio delle conte delle cellule ematiche. Per i pazienti con una deficienza omozigote di TPMT sono necessarie di norma riduzioni sostanziali della dose per evitare l'insorgenza di una mielosoppressione pericolosa per la sopravvivenza.

È stata riferita una possibile associazione tra una diminuita attività del TPMT e l'insorgenza di leucemie secondarie e mielodisplasie in individui trattati con mercaptopurina in combinazione con altri farmaci citotossici (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con variante di NUDT15

I pazienti che hanno ereditato la variante del gene NUDT15 sono a maggiore rischio di tossicità severa da mercaptopurina, come leucopenia precoce e alopecia, con le dosi convenzionali della terapia con tiopurine. Questi pazienti richiedono in genere una riduzione della dose, in particolare quelli omozigoti per la variante di NUDT15 (vedere paragrafo 4.2). La frequenza di NUDT15 c.415C>T presenta una variabilità etnica pari a circa il 10% nelle persone originarie dell'Asia orientale, al 4% negli ispanici, allo 0,2% negli europei e allo 0% negli africani. In ogni caso, è necessario l'attento monitoraggio dell'emocromo.

Immunosoppressione

L'immunizzazione effettuata con vaccino derivante da organismo vivo può potenzialmente causare infezione nei pazienti immunocompromessi. Pertanto, l'immunizzazione con vaccini vivi non è raccomandata.

In tutti i casi, i pazienti in fase di guarigione non dovrebbero ricevere vaccini vivi fino a quando non si ritenga che il paziente sia in grado di reagire al vaccino. L'intervallo tra la sospensione della chemioterapia e il recupero da parte del paziente della capacità di reagire al vaccino dipende dall'intensità dell'effetto e dalla tipologia dei medicinali causanti immunosoppressione utilizzati, dalla malattia presente e da altri fattori.

Può essere necessario ridurre il dosaggio della mercaptopurina quando questo principio attivo viene combinato ad altri medicinali la cui tossicità principale o secondaria è la mielosoppressione (vedere paragrafo 4.5).

Epatotossicità

Xaluprine è epatotossica ed è necessario un monitoraggio settimanale della funzionalità epatica durante la terapia. Nei pazienti con patologie epatiche preesistenti o trattati con altri farmaci potenzialmente epatotossici può essere consigliabile un monitoraggio più frequente. Si deve avvertire il paziente di sospendere immediatamente Xaluprine nel caso si renda evidente un ittero (vedere paragrafo 4.8).

Tossicità renale

Durante l'induzione della remissione, la rapida lisi cellulare può provocare iperuricemia e/o iperuricosuria, col rischio di nefropatia uratica; quindi devono essere monitorati i livelli di acido urico nel plasma e nell'urina. Idratazione e alcalinizzazione dell'urina possono ridurre al minimo le potenziali complicazioni renali.

Pancreatite nel trattamento off-label di pazienti con malattie infiammatorie intestinali

È stata riferita l'insorgenza di pancreatite con una frequenza da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ("comune") in pazienti trattati per l'indicazione non approvata di malattie infiammatorie intestinali.

Mutagenesi e cancerogenesi

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva, fra cui mercaptopurina hanno un rischio aumentato di sviluppare disordini linfoproliferativi e altreneoplasie maligne, in particolare tumori della pelle (melanoma e non melanoma), sarcomi (di Kaposi e non di Kaposi) e tumore della cervice uterina in situ. L'aumento del rischio sembra essere correlato al grado e alla durata dell'immunosoppressione. È stato segnalato che la sospensione dell'immunosoppressione può favorire la regressione parziale dei disordini linfoproliferativi.

Di conseguenza, si raccomanda cautela nella somministrazione di un regime di trattamento a base di immunosoppressori multipli (comprese le tiopurine), poiché potrebbe causare disordini linfoproliferativi alcuni con decessi. La somministrazione simultanea di una combinazione di immunosoppressori multipli aumenta il rischio di disordini linfoproliferativi associati al virus di Epstein-Barr (EBV).

Sono stati osservati incrementi delle aberrazioni cromosomiche nei linfociti periferici di pazienti leucemici, in un paziente con ipernefroma che riceveva una dose non stabilita di mercaptopurina e in pazienti con malattia cronica renale trattati con dosi di 0,4 - 1,0 mg/kg/al giorno.

In considerazione della sua azione sull'acido desossiribonucleico cellulare (DNA), la mercaptopurina è potenzialmente cancerogena e si deve tener conto del rischio teorico di cancerogenesi con il trattamento.

È stato riportato linfoma epatosplenico a cellule T in pazienti con malattia infiammatoria intestinale* trattati con azatioprina (il profarmaco di mercaptopurina) o mercaptopurina, con o senza trattamento concomitante con anticorpo anti-TNF alfa. Questo raro tipo di linfoma a cellule T ha un decorso aggressivo ed è generalmente fatale (vedere anche il paragrafo 4.8).

*la malattia infiammatoria intestinale (IBD) è un'indicazione non approvata.

Sindrome da attivazione macrofagica.

La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è un disturbo noto e potenzialmente letale che può svilupparsi in pazienti con malattie autoimmuni, in particolare la malattia infiammatoria intestinale (IBD) (indicazione non autorizzata), e la somministrazione di mercaptopurina potrebbe aumentare la suscettibilità allo sviluppo di questa patologia. In caso di MAS certa o sospetta la valutazione e il trattamento del paziente devono iniziare il prima possibile e la terapia con mercaptopurina deve essere sospesa. I medici devono prestare particolare attenzione ai sintomi d'infezione, ad esempio da EBV e citomegalovirus (CMV), in quanto sono noti fattori scatenanti della MAS.

Infezioni

I pazienti trattati con mercaptopurina da sola o in combinazione con altri agenti immunosoppressori, come i corticosteroidi, hanno mostrato una maggiore sensibilità a infezioni virali, micotiche e batteriche, compresa infezione severa o atipica e riattivazione virale. La malattia infettiva e le complicazioni possono essere più gravi in questi pazienti rispetto a quelli non trattati.

Prima di iniziare il trattamento dovrebbero essere tenute in considerazione precedenti esposizioni o infezioni da virus varicella zoster. Considerare eventualmente le linee guida locali, compresa la terapia profilattica, se necessaria. Valutare l'opportunità di eseguire test sierologici per l'epatite B prima di iniziare il trattamento. Considerare eventualmente le linee guida locali, compresa la terapia profilattica, nei casi confermati positivi dai test sierologici. Nei pazienti che ricevono mercaptopurina per l'ALL sono stati segnalati casi di sepsi neutropenica.

Esposizione ai raggi UV

I pazienti trattati con mercaptopurina sono più sensibili alla luce del sole. L'esposizione alla luce del sole e ai raggi UV deve essere limitata, e ai pazienti deve essere raccomandato l'utilizzo di indumenti protettivi e di crema solare con un fattore di protezione elevato.

Disturbi metabolici e nutrizionali

Analogni delle purine (azatioprina e mercaptopurina) possono interferire con il percorso della niacina, portando potenzialmente a una carenza di acido nicotinico (pellagra). Sono stati segnalati casi di pellagra con l'uso di analoghi delle purine, in particolare in pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale. La diagnosi di pellagra deve essere presa in considerazione nei pazienti con rash pigmentato localizzato (dermatite), gastroenterite o deficit neurologici, compreso deterioramento cognitivo. Si deve essere iniziare un'appropriata assistenza medica con integrazione di niacina/nicotinamide.

Popolazione pediatrica

Sono stati riferiti casi di ipoglicemia sintomatica in bambini con ALL che ricevevano mercaptopurina (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi riferiti hanno riguardato bambini di età inferiore a sei anni o con basso indice di massa corporea.

Interazioni

In caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti orali con la mercaptopurina, si raccomanda un monitoraggio rafforzato del rapporto normalizzato internazionale (INR) (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Questo medicinale contiene aspartame (E951), fonte di fenilalanina. Può essere dannoso per i pazienti affetti da fenilchetonuria. Non sono disponibili né dati non-clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.

Inoltre contiene metilparaidrossibenzoato di sodio ed etilparaidrossibenzoato di sodio, che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrasi-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. Si raccomanda di rispettare un'adeguata igiene orale in quanto l'utilizzo a lungo termine aumenta il rischio di carie dentaria.

Manipolazione sicura della sospensione

I familiari e le persone incaricate dell'assistenza devono evitare il contatto di Xaluprine con la pelle e le mucose. In caso di contatto accidentale della sospensione con la pelle o le mucose, la parte deve essere lavata immediatamente e accuratamente con acqua e sapone (vedere paragrafo 6.6).

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti del cibo sulla mercaptopurina

La somministrazione di mercaptopurina con il cibo potrebbe ridurre lievemente l'esposizione sistemica, ma è improbabile che ciò abbia una rilevanza dal punto di vista clinico. Xaluprine può quindi essere assunta con il cibo o a stomaco vuoto, ma i pazienti devono standardizzare il modo di somministrazione. La dose non deve essere assunta con latte o latticini poiché questi contengono xantina ossidasi, un enzima che metabolizza la mercaptopurina e potrebbe quindi causare una riduzione delle concentrazioni di mercaptopurina nel plasma.

Effetti della mercaptopurina su altri medicinali

Vaccini

La somministrazione concomitante del vaccino contro la febbre gialla è controindicata, a causa del rischio di malattia fatale nei pazienti immunocompromessi (vedere paragrafo 4.3).

L'immunizzazione con altri vaccini derivanti da organismo vivo non è raccomandata nei soggetti immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti

È stata riferita inibizione dell'effetto anticoagulante del warfarin in concomitanza all'assunzione della mercaptopurina. In caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti orali si raccomanda il monitoraggio del rapporto normalizzato internazionale (INR).

Antiepilettici

Gli agenti citotossici possono ridurre l'assorbimento intestinale di fenitoina. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di fenitoina. È possibile anche un'alterazione dei livelli di altri medicinali antiepilettici. I livelli sierici di antiepilettici devono essere attentamente monitorati durante la terapia con Xaluprine, provvedendo agli aggiustamenti della dose eventualmente necessari.

Effetti di altri medicinali sulla mercaptopurina

Allopurinolo/ossipurinolo/tiopurinolo e altri inibitori della xantina ossidasi

L'attività della xantina ossidasi viene inibita da allopurinolo, ossipurinolo e tiopurinolo, causando una conversione ridotta dell'acido 6-tioinosinico biologicamente attivo in acido 6-tiourico biologicamente inattivo.

Quando Xaluprine viene somministrata in concomitanza con l'allopurinolo è essenziale ridurre la dose di Xaluprine a un quarto rispetto a quella abituale, perché l'allopurinolo riduce la velocità di metabolismo della mercaptopurina tramite xantina ossidasi. Anche altri inibitori della xantina ossidasi, quale il febuxostat, possono ridurre il metabolismo della mercaptopurina e la somministrazione concomitante non è raccomandata in quanto i dati sono insufficienti per determinare una adeguata riduzione della dose.

Aminosalicilati

Poiché vi sono evidenze *in vitro* che i derivati aminosalicilati (per esempio olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inibiscono l'enzima TPMT, che metabolizza la mercaptopurina, questi devono essere somministrati con cautela ai pazienti che sono contemporaneamente in terapia con Xaluprine (vedere paragrafo 4.4).

Infliximab

Sono state osservate interazioni tra azatioprina, un profarmaco della mercaptopurina, e infliximab. I pazienti trattati con azatioprina hanno manifestato aumenti transitori dei livelli di 6-TGN (nucleotide 6-tioguanina, un metabolita attivo dell'azatioprina) e diminuzioni della conta media dei leucociti nelle prime settimane successive all'infusione di infliximab, che sono tornati ai livelli precedenti dopo 3 mesi.

Metotrexato

Il metotrexato (20 mg/m^2 per via orale) ha aumentato l'esposizione alla mercaptopurina (area sotto la curva, AUC) di circa il 31% e il metotrexato ($2 \text{ o } 5 \text{ g/m}^2$ per via endovenosa) ha aumentato l'AUC della mercaptopurina rispettivamente del 69% e del 93%. Quando somministrata in concomitanza con metotrexato ad alte dosi, può essere necessario un adeguamento della dose di mercaptopurina.

Ribavirina

La ribavirina inibisce l'enzima inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH), portando a una produzione inferiore dei nucleotidi della tioguanina (TGN) attivi. Sono stati segnalati casi di mielosoppressione severa a seguito dalla somministrazione concomitante di un profarmaco composto da mercaptopurina e ribavirina; pertanto si sconsiglia la somministrazione concomitante di ribavirina e mercaptopurina (vedere paragrafo 5.2).

Agenti mielosoppressori

Quando la mercaptopurina è combinata ad altri agenti mielosoppressori, è necessario prestare attenzione; potrebbero essere necessarie riduzioni delle dosi in base al monitoraggio ematologico (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione in uomini e donne

Le prove della teratogenicità della mercaptopurina nell'uomo sono incerte. Uomini e donne sessualmente attivi devono usare metodi contraccettivi efficaci, durante il trattamento e per rispettivamente almeno tre e sei mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose. Studi nell'animale indicano effetti embriotossici ed embriofetali (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Xaluprine non deve essere somministrata a pazienti in gravidanza o con probabilità di essere in gravidanza senza un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Sono stati riferiti nascite premature e basso peso alla nascita in seguito a esposizione materna alla mercaptopurina. Sono stati riportati anche anomalie congenite e aborti spontanei a seguito di esposizione materna o paterna. A seguito del trattamento della madre con mercaptopurina in associazione con altri agenti chemioterapici sono state riferite anomalie congenite multiple.

Uno studio epidemiologico più recente indica che non vi è un rischio aumentato di nascite premature, basso peso alla nascita a termine o anomalie congenite nelle donne esposte alla mercaptopurina durante la gravidanza.

Si raccomanda di monitorare i neonati delle donne esposte alla mercaptopurina durante la gravidanza per eventuali disturbi ematologici e del sistema immunitario.

Occasionalmente è stata segnalata colestasi gravidica in associazione alla terapia con azatioprina (un profarmaco della mercaptopurina). Se viene confermata la colestasi gravidica, deve essere effettuata un'attenta valutazione del beneficio per la madre e dell'impatto sul feto.

Allattamento

La mercaptopurina è stata rilevata nel colostro e nel latte di donne in trattamento con azatioprina; pertanto, le donne che assumono Xaluprine non devono allattare al seno.

Fertilità

Non è noto l'effetto della mercaptopurina sulla fertilità nell'uomo, ma sono state riferite gravidanze portate a termine con successo dopo il trattamento della madre o del padre durante l'infanzia o l'adolescenza. Una oligospermia transitoria profonda è stata riferita a seguito di esposizione alla mercaptopurina in associazione con corticosteroidi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Sulla base della farmacologia del principio attivo non è possibile prevedere un effetto negativo su tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il principale effetto indesiderato della terapia con mercaptopurina è la mielosoppressione che induce leucopenia e trombocitopenia.

Per la mercaptopurina c'è una carenza di documentazione clinica moderna che possa servire a supporto per la determinazione accurata della frequenza degli effetti indesiderati.

Elenco in forma di tabella delle reazioni avverse

I seguenti eventi sono stati individuati quali reazioni avverse. Le reazioni avverse sono riportate per classe di organi e sistemi e per frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classe di organi e sistemi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Infezioni batteriche e virali, infezioni associate a neutropenia
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	Raro	Neoplasie, fra cui disordini linfoproliferativi, tumori della pelle (melanomi e non melanomi), sarcomi (di Kaposi e non di Kaposi) e tumore della cervice uterina in situ (vedere paragrafo 4.4).
	Molto raro	Leucemia secondaria e mielodisplasia
	Non nota	Linfoma epatosplenico a cellule T* (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Mielosoppressione; leucopenia e trombocitopenia
	Comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Artralgia; rash cutaneo; febbre da farmaco
	Raro	Edema facciale
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia
	Non nota	Ipoglicemia [†] , pellagra (vedere paragrafo 4.4)

Classe di organi e sistemi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, vomito, nausea, pancreatite*
	Non comune	Ulcerazioni del cavo orale
	Raro	Pancreatite
	Molto raro	Ulcere a livello intestinale
	Non nota	Stomatite, cheilite
Patologie epatobiliari	Comune	Stasi biliare, epatotossicità
	Non comune	Necrosi epatica
	Non nota	Ipertensione portale*, iperplasia rigenerativa nodulare*, sindrome ostruttiva sinusoidale*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Alopecia
	Non nota	Reazione di fotosensibilità, eritema nodoso
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	Oligospermia transitoria
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota	Infiammazione della mucosa
Esami diagnostici	Non nota	Fattori di coagulazione diminuiti

* In pazienti con malattia infiammatoria intestinale (IBD), un'indicazione non approvata.

† Nella popolazione pediatrica.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La mercaptopurina è epatotossica negli animali e nell'uomo. I reperti istologici nell'uomo hanno mostrato necrosi epatica e stasi biliare.

L'incidenza di fenomeni tossici a carico del fegato è molto variabile e può verificarsi a qualsiasi dose, ma più frequentemente quando si supera la dose raccomandata.

Il monitoraggio della funzionalità epatica può permettere di scoprire precocemente l'insorgenza di tossicità epatica, che è comunque reversibile se viene subito sospesa la somministrazione della mercaptopurina. Si sono tuttavia verificati casi di danno epatico irreversibile con esito letale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

I primi sintomi di avvenuto sovradosaggio possono essere effetti gastrointestinali, comprendenti nausea, vomito e diarrea, e anoressia. L'effetto tossico principale è sul midollo osseo, che comporta mielosoppressione. La tossicità ematica è probabilmente più intensa per il sovradosaggio cronico che non dopo somministrazione singola di Xaluprine. Possono anche comparire disfunzione epatica e gastroenterite.

Il rischio di sovradosaggio aumenta anche quando la mercaptopurina si somministra insieme a inibitori della xantina ossidasi (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento

Non essendo conosciuto alcun antidoto, si deve monitorare attentamente il quadro ematico ed attuare misure di supporto generali insieme a opportune trasfusioni ematiche se ritenute necessarie. Nel caso di sovradosaggio con mercaptopurina, misure attive (quali l'uso di carbone attivato o lavanda gastrica) possono non essere efficaci, a meno che le procedure non siano iniziate entro 60 minuti dalla ingestione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, antimetaboliti, analoghi della purina; codice ATC: L01BB02

Meccanismo d'azione

La mercaptopurina è un pro-farmaco inattivo che agisce come antagonista della purina, ma per dar luogo a citotossicità richiede l'uptake cellulare e l'anabolismo intracellulare ai nucleotidi della tioguanina. I metaboliti della mercaptopurina inibiscono la sintesi de novo delle purine e le interconversioni dei nucleotidi purinici. I nucleotidi della tioguanina sono anche incorporati negli acidi nucleici e questo contribuisce agli effetti citotossici del principio attivo.

Generalmente esiste una resistenza crociata tra la mercaptopurina e la 6-tioguanina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità della mercaptopurina orale mostra una considerevole variabilità inter-individuale, che probabilmente deriva dal suo metabolismo di first-pass (primo passaggio). In seguito alla somministrazione orale di una dose di 75 mg/m² a 7 pazienti pediatrici, la biodisponibilità è stata in media il 16% della dose somministrata, con un range dal 5 al 37%.

In uno studio comparativo di biodisponibilità in volontari adulti sani (n=60), 50 mg di Xaluprine sospensione orale si sono dimostrati bioequivalenti alla compressa da 50 mg di riferimento per AUC, ma non per C_{max}. La media (90% CI) della C_{max} con la sospensione orale era più alta del 39% (22% - 58%) rispetto alla compressa, sebbene vi fosse una minore variabilità inter-individuale (%C.V) con la sospensione orale (46%) che con la compressa (69%).

Biotrasformazione

L'anabolismo intracellulare della mercaptopurina è catalizzato da vari enzimi, che formano nucleotidi della tioguanina (TGN), con la formazione di vari TGN intermedi. La prima fase è una reazione catabolica avviata dall'ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi, che porta alla formazione della tiosinosina monofosfato (TIMP). Nelle fasi successive vengono coinvolti gli enzimi inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH) e guanosina monofosfato sintetasi. La mercaptopurina è anche soggetta a S-metilazione catalizzata dall'enzima tiopurina S-metiltransferasi (TPMT), che porta alla formazione della metilmmercaptopurina, che è inattiva. L'enzima TPMT catalizza anche la S-metilazione del principale metabolita nucleotidico TIMP, a formare la metiltiosinosina monofosfato(mTIMP). TIMP e mTIMP sono entrambi inibitori della fosforibosilpirofosfato amidotransferasi, un enzima importante nella sintesi de novo delle purine. La xantina ossidasi è il principale enzima catabolico e converte la mercaptopurina nel metabolita inattivo, l'acido 6-tiourico, che viene escreto nelle urine. Approssimativamente il 7% della dose orale viene eliminato come mercaptopurina inalterata entro 12 ore dalla somministrazione del farmaco.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della mercaptopurina è di 90 ± 30 minuti, ma i metaboliti attivi hanno una emivita più lunga (approssimativamente 5 ore) rispetto al composto precursore. La clearance apparente totale è di 4832 ± 2562 ml/min/m². Il passaggio della mercaptopurina nel liquido cerebrospinale è scarso.

La principale via di eliminazione della mercaptopurina è la trasformazione metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Genotossicità

Come altri metaboliti, la mercaptopurina è mutagena e causa aberrazioni cromosomiche *in vitro* e *in vivo* nel topo e nel ratto.

Cancerogenicità

In considerazione del suo potenziale genotossico, la mercaptopurina è potenzialmente cancerogena.

Teratogenicità

La mercaptopurina, a dosi non tossiche per la madre, causa embriofetalità e gravi effetti teratogeni nel topo, ratto, criceto e coniglio. In tutte le specie il grado di embriotossicità e il tipo di malformazioni dipendono dalla dose e dal periodo di gestazione al momento della somministrazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gomma xanthan

Aspartame (E951)

Succo di lampone concentrato

Saccarosio

Metilparaidrossibenzoato di sodio (E219)

Etilparaidrossibenzoato di sodio (E215)

Potassio sorbato (E202)

Sodio idrossido (regolatore di pH)

Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

Dopo la prima apertura: 56 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il flacone ben chiuso (vedere paragrafo 6).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato di tipo III con sigillo antimannomissione e chiusura a prova di bambino (polietilene ad alta densità con rivestimento in polietilene espanso) contenente 100 ml di sospensione orale.

Ogni confezione contiene un flacone, un adattatore per flacone in polietilene a bassa densità e 2 siringhe dosatrici (una siringa graduata da 1 ml e una graduata da 5 ml).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione sicura

Per la manipolazione di Xaluprine è necessario lavarsi le mani prima e dopo la somministrazione di una dose. Al fine di ridurre il rischio di esposizione, i genitori e le persone incaricate dell'assistenza devono indossare guanti monouso ognqualvolta maneggiano Xaluprine.

Evitare il contatto di Xaluprine con la pelle e le mucose. In caso di contatto accidentale di Xaluprine con la pelle o le mucose, la parte deve essere lavata immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Eventuali fuoriuscite devono essere pulite immediatamente.

Le donne in stato di gravidanza, in allattamento o che pianificano una gravidanza non devono maneggiare Xaluprine.

Si devono avvertire i genitori, le persone incaricate dell'assistenza e i pazienti di tenere Xaluprine fuori dalla portata e dalla vista dei bambini, preferibilmente sotto chiave. L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere l'integrità del prodotto e ridurre al minimo il rischio di fuoriuscite accidentali.

Agitare vigorosamente il flacone per almeno 30 secondi per assicurarsi che la sospensione orale sia ben miscelata.

Smaltimento

Xaluprine è citotossico. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/727/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 marzo 2012
Data del rinnovo più recente: 18 novembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xaluprine 20 mg/ml sospensione orale
mercaptopurina monoidrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml di sospensione contiene 20 mg di mercaptopurina monoidrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: metilparaidrossibenzoato di sodio (E219), etilparaidrossibenzoato di sodio (E215), potassio sorbato (E202), sodio idrossido, aspartame (E951) e saccarosio. Per maggiori informazioni, vedere foglietto illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione orale.

Flacone in vetro da 100 ml

Adattatore del flacone

Siringhe dosatrici da 1 ml e da 5 ml.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Assumere secondo le indicazioni del medico utilizzando le siringhe fornite.

Agitare vigorosamente per almeno 30 secondi prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.

8. DATA DI SCADENZA

Scad:

Eliminare 56 giorni dopo la prima apertura.

Data di apertura

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/727/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Xaluprine 20 mg/ml

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xaluprine 20 mg/ml sospensione orale
mercaptopurina monoidrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml di sospensione contiene 20 mg di mercaptopurina monoidrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: metilparaidrossibenzoato di sodio (E219), etilparaidrossibenzoato di sodio (E215), potassio sorbato (E202), sodio idrossido, aspartame (E951) e saccarosio. Per maggiori informazioni, vedere foglietto illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione orale.

100 ml.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Assumere secondo le indicazioni del medico utilizzando le siringhe dosatrici fornite.

Agitare vigorosamente prima dell'uso per almeno 30 secondi.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad:

Eliminare 56 giorni dopo la prima apertura.

Data di apertura

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/727/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Xaluprine 20 mg/ml sospensione orale mercaptopurina monoidrato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Xaluprine e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xaluprine
3. Come prendere Xaluprine
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xaluprine
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Xaluprine e a cosa serve

Xaluprine contiene mercaptopurina monoidrato. Appartiene a una categoria di medicinali definiti citotossici (indicati anche come chemioterapici).

Xaluprine è usata per la leucemia linfoblastica acuta (chiamata anche leucemia linfocitica acuta o ALL). Si tratta di una malattia caratterizzata da un'evoluzione rapida, che comporta un aumento del numero di nuovi globuli bianchi. Queste nuove cellule leucocitarie sono immature (non completamente formate) e incapaci di crescere e funzionare correttamente. Non sono quindi in grado di combattere le infezioni e possono causare emorragie.

Si rivolga al medico se desidera ulteriori spiegazioni riguardo a questa malattia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Xaluprine

- **Non prenda Xaluprine** se è allergico alla mercaptopurina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- **Non si faccia vaccinare** contro la febbre gialla mentre sta assumendo Xaluprine perché potrebbe essere fatale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Xaluprine

- se di recente ha ricevuto o deve ricevere una vaccinazione (vaccino).
- se è stato vaccinato con un vaccino contro la febbre gialla.
- se ha problemi ai reni o al fegato, poiché il medico dovrà controllare la funzionalità di tali organi.
- se ha una patologia per cui il suo organismo produce in misura insufficiente l'enzima TPMT (tiopurina metiltransferasi) o NUDT15 (nudix idrolasi-15), poiché potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose da parte del medico.
- se sta pianificando di avere un figlio. Ciò vale sia per l'uomo sia per la donna. Xaluprine potrebbe danneggiare lo sperma o gli ovuli (vedere più avanti "Gravidanza, allattamento e fertilità").

Se sta ricevendo una terapia immunosoppressiva, l'assunzione di Xaluprine potrebbe aumentare il rischio di sviluppare:

- tumori, compreso il tumore della pelle. Pertanto, se sta assumendo Xaluprine dovrà evitare l'eccessiva esposizione alla luce del sole, indossare indumenti protettivi e utilizzare una crema solare con un elevato fattore di protezione.
- disordini linfoproliferativi
 - o il trattamento con Xaluprine aumenta il rischio di sviluppare un tipo di tumore denominato disordine linfoproliferativo. Un regime di trattamento a base di immunosoppressori multipli (comprese le tiopurine) può provocare la morte.
 - o la somministrazione simultanea di una combinazione di immunosoppressori multipli aumenta il rischio di sviluppare disordini del sistema linfatico causati da un'infezione virale (disordini linfoproliferativi associati al virus di Epstein-Barr (EBV)).

L'assunzione di Xaluprine potrebbe aumentare il rischio di:

- sviluppare una grave patologia denominata sindrome da attivazione macrofagica (eccessiva attivazione dei globuli bianchi associati all'infiammazione) che, solitamente, si manifesta nelle persone con alcuni tipi di artrite

Alcuni pazienti con malattia infiammatoria intestinale che hanno ricevuto mercaptopurina hanno sviluppato un tipo di cancro raro e aggressivo chiamato linfoma epatosplenico a cellule T (vedere paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati).

Infекции

Durante il trattamento con Xaluprine il rischio di infezioni virali, micotiche e batteriche è aumentato e le infezioni possono essere più gravi. Vedere anche il paragrafo 4.

Prima di iniziare il trattamento, dica al medico se ha avuto la varicella, il fuoco di sant'Antonio o l'epatite B (una malattia del fegato causata da un virus).

Esami del sangue

Il trattamento con mercaptopurina può avere effetti sul midollo osseo. Potrebbe pertanto presentare un numero ridotto di globuli bianchi, piastrine e (meno frequentemente) globuli rossi nel sangue. Il suo medico condurrà esami del sangue frequenti e regolari durante il trattamento. Questo per monitorare i livelli di tali cellule nel suo sangue. Se il trattamento viene interrotto con tempestività sufficiente, le sue cellule del sangue torneranno allo stato normale.

Funzionalità epatica

La mercaptopurina è tossica per il fegato. Pertanto, il suo medico condurrà esami della funzionalità epatica frequenti e regolari durante il trattamento con mercaptopurina. Se presenta già patologie epatiche o sta assumendo altri medicinali che potrebbero avere effetto sul fegato, il suo medico condurrà degli esami più frequenti. Se nota che la sclera degli occhi o la pelle assume un colorito giallastro (ittero), informi immediatamente il suo medico in quanto potrebbe essere necessario sospendere immediatamente il trattamento.

Varianti dei geni TPMT e NUDT15

Se ha una variante ereditaria del gene TPMT e/o del gene NUDT15 (geni coinvolti nella trasformazione di Xaluprine nell'organismo), lei corre un rischio maggiore di infezioni e perdita dei capelli, e in questo caso il suo medico può somministrargli una dose inferiore.

Carenza di vitamina B3 (pellagra)

Informi immediatamente il medico in caso di diarrea, rash cutaneo pigmentato localizzato (dermatite) o deterioramento della memoria, del ragionamento e delle capacità di pensiero (demenza), poiché tali sintomi possono indicare una carenza di vitamina B3. Il medico prescriverà integratori vitaminici (niacina/nicotinamide) per migliorare la sua condizione.

Evitare il contatto di Xaluprine con la pelle, gli occhi e il naso. In caso di contatto accidentale con gli occhi o il naso, lavare con abbondante acqua.

Se ha dubbi sulla possibilità che una delle situazioni sopra descritte la riguardi, ne parli al medico o farmacista prima di prendere Xaluprine.

Bambini e adolescenti

Talvolta è stato osservato nei bambini un basso livello di zuccheri nel sangue, prevalentemente in bambini di età inferiore ai sei anni o con basso indice di massa corporea. Parli con il pediatra di suo figlio se ciò si verifica.

Altri medicinali e Xaluprine

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo una qualsiasi delle seguenti sostanze:

- ribavirina (impiegata per il trattamento di virus)
- altri medicinali citotossici (chemioterapia) - quando usati con Xaluprine vi sono maggiori probabilità di effetti indesiderati, quali l'anemia
- allopurinolo, tiopurinolo, ossipurinolo o febusostat (impiegati per il trattamento della gotta)
- anticoagulanti orali (impiegati per fluidificare il sangue)
- olsalazina o mesalazina (impiegati per una patologia intestinale denominata colite ulcerosa)
- sulfasalazina (impiegata per l'artrite reumatoide o la colite ulcerosa)
- metotrexato (utilizzato per il trattamento del cancro, dell'artrite reumatoide o malattie cutanee (psoriasi grave))
- medicinali antiepilettici come fenitoina, carbamazepina. Potrebbe essere necessario monitorare i livelli ematici dei medicinali antiepilettici e aggiustare opportunamente le dosi
- infliximab (utilizzato per il trattamento di determinate malattie intestinali (malattia di Crohn e colite ulcerosa), artrite reumatoide, spondilite anchilosante o malattie cutanee (psoriasi grave))

Somministrazione di vaccini durante l'assunzione di Xaluprine

È importante informare il medico o l'infermiere prima di sottoporsi a una vaccinazione. La vaccinazione con vaccini vivi (per esempio contro poliomielite, morbillo, parotite e rosolia) non è raccomandata, poiché questi vaccini possono causare un'infezione se inoculati durante l'assunzione di Xaluprine.

Xaluprine con cibi e bevande

Xaluprine può essere assunto con il cibo o a stomaco vuoto. Tuttavia, il modo scelto deve essere mantenuto costante di giorno in giorno.

Non prenda Xaluprine contemporaneamente a latte o latticini, perché possono compromettere l'efficacia del medicinale. L'assunzione di Xaluprine deve avvenire almeno un'ora prima o due ore dopo l'assunzione di latte o latticini.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Non prenda Xaluprine se sta pianificando di avere un figlio senza prima aver chiesto consiglio al medico. Ciò vale sia per l'uomo sia per la donna. Xaluprine potrebbe danneggiare lo sperma o gli ovuli. Deve essere impiegato un metodo contraccettivo efficace per evitare gravidanze mentre uno dei partner sta assumendo Xaluprine. Uomini e donne devono continuare a usare metodi contraccettivi efficaci per rispettivamente almeno tre mesi e sei mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose. Chieda consiglio al medico. Se è già in gravidanza, deve consultarsi con il medico prima di prendere Xaluprine.

L'assunzione di Xaluprine durante la gravidanza può causare prurito grave ed eccessivo senza eruzione cutanea. Potrebbero anche verificarsi nausea e perdita di appetito allo stesso tempo, il che potrebbe indicare una condizione denominata colestasi gravidica (una malattia del fegato durante la gravidanza). Consulti immediatamente il medico, poiché questa condizione può causare danni al feto.

Xaluprine non deve essere maneggiata da donne in stato di gravidanza, in allattamento o che pianificano una gravidanza.

Non allattare mentre si assume Xaluprine. Chieda consiglio al medico, al farmacista o all'ostetrica.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si conoscono effetti di Xaluprine sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari, ma non sono stati condotti studi a conferma di questo aspetto.

Xaluprine contiene aspartame, metilparaidrossibenzoato di sodio (E219), etilparaidrossibenzoato di sodio (E215) e saccarosio

Questo medicinale contiene 3 mg di aspartame (E951) per 1 ml. Aspartame è una fonte di fenilalanina. Può esserle dannoso se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.

Xaluprine contiene inoltre metilparaidrossibenzoato di sodio (E219) ed etilparaidrossibenzoato di sodio (E215), che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Xaluprine contiene saccarosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale. Può essere dannoso per i denti.

3. Come prendere Xaluprine

Xaluprine le deve essere prescritta da un medico specialista esperto in malattie del sangue.

- Durante la terapia con Xaluprine il medico la sottoporrà a regolari esami del sangue per controllare il numero e il tipo di cellule nel sangue e per verificare che il fegato funzioni correttamente.
- Il medico potrebbe anche richiedere altri esami del sangue e delle urine per monitorare i suoi livelli di acido urico. L'acido urico è un agente chimico organico naturale, i cui livelli possono aumentare durante la terapia con Xaluprine.
- Il medico potrebbe talvolta modificare la sua dose di Xaluprine in seguito a tali esami.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. La dose abituale iniziale per adulti, adolescenti e bambini varia tra 25 e 75 mg/m² di area di superficie corporea al giorno. Il medico le prescriverà la dose corretta per lei. Controllare attentamente la dose prescritta ed il dosaggio della sospensione orale per garantire l'assunzione della corretta quantità di medicinale, come mostrato nelle tabelle seguenti. Il medico potrebbe talvolta modificare la sua dose di Xaluprine, per esempio in seguito a vari esami. Se ha dubbi sulla quantità di medicinale da prendere, chieda sempre al medico o all'infermiere.

È importante assumere Xaluprine nelle ore serali per potenziarne l'efficacia.

Può assumere il medicinale con il cibo o a stomaco vuoto, ma il modo scelto deve essere mantenuto costante di giorno in giorno. L'assunzione del medicinale deve avvenire almeno un'ora prima o due ore dopo l'assunzione di latte o latticini.

La confezione di Xaluprine contiene un flacone di medicinale, un tappo, un adattatore per il flacone e due siringhe dosatrici (una siringa da 1 ml e una da 5 ml). Usi sempre le siringhe fornite per prendere il medicinale.

È importante usare la siringa dosatrice corretta per il medicinale. Il medico o farmacista le indicherà quale siringa usare secondo la dose che le è stata prescritta.

La siringa **più piccola** da 1 ml, graduata da 0,1 ml a 1 ml, è per la misurazione di dosi pari o inferiori a 1 ml. Deve usare questa siringa se la quantità totale da assumere è pari o inferiore a 1 ml (0,1 ml contiene 2 mg di mercaptopurina). La tabella seguente mostra la conversione da dose (mg) a volume (ml) per la siringa da 1 ml.

Dose (mg)	Volume (ml)
6	0,3
8	0,4
10	0,5
12	0,6
14	0,7
16	0,8
18	0,9
20	1,0

La siringa **più grande** da 5 ml, graduata da 1 ml a 5 ml, serve a misurare dosi superiori a 1 ml. Deve usare questa siringa se la quantità totale da assumere è superiore a 1 ml (0,2 ml contengono 4 mg di mercaptopurina). La tabella seguente mostra la conversione da dose (mg) a volume (ml) per la siringa da 5 ml.

Dose (mg)	Volume (ml)
24	1,2
28	1,4
32	1,6
36	1,8
40	2,0
44	2,2
48	2,4
52	2,6
56	2,8
60	3,0
64	3,2
68	3,4
72	3,6
76	3,8

Dose (mg)	Volume (ml)
80	4,0
84	4,2
88	4,4
92	4,6
96	4,8
100	5,0
104	5,2
108	5,4
112	5,6
116	5,8
120	6,0
124	6,2
128	6,4

I genitori o gli incaricati dell'assistenza che somministrano il medicinale devono lavarsi le mani prima e dopo aver somministrato la dose. Pulire immediatamente le eventuali fuoriuscite. Per ridurre il rischio di esposizione, per la manipolazione di Xaluprine devono essere usati guanti monouso.

In caso di contatto accidentale di Xaluprine con la pelle, gli occhi o il naso, la parte deve essere lavata immediatamente e accuratamente con acqua e sapone.

Attenersi alle istruzioni seguenti per l'uso del medicinale:



Figura 1

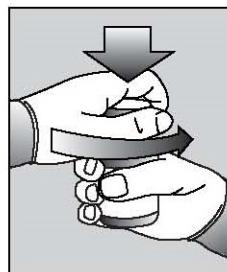


Figura 2

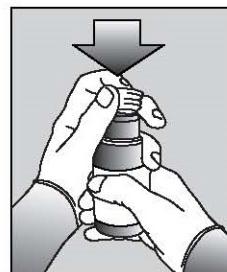


Figura 3

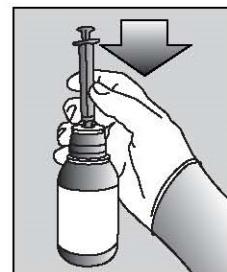


Figura 4

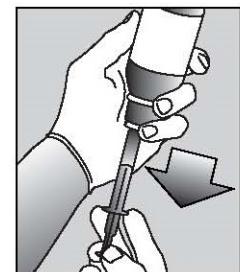


Figura 5

1. Indossare guanti monouso prima di manipolare Xaluprine.
2. **Agitare vigorosamente il flacone per almeno 30 secondi** per assicurarsi che il medicinale sia ben miscelato (**Figura 1**).
3. Togliere il tappo del flacone (**Figura 2**), posizionare l'adattatore inserendolo saldamente nell'apertura del flacone e lasciarlo così posizionato per le future dosi (**Figura 3**).
4. Introdurre a fondo la punta della siringa dosatrice nel foro dell'adattatore (**Figura 4**). **Il medico o farmacista le indicherà la siringa corretta da usare, quella da 1 ml o quella da 5 ml, per somministrare la dose corretta.**
5. Capovolgere il flacone (**Figura 5**).
6. Tirare lo stantuffo della siringa facendo defluire il medicinale dal flacone alla siringa. Tirare lo stantuffo fino alla tacca corrispondente alla dose prescritta (**Figura 5**). Se ha dubbi sulla quantità di medicinale da aspirare con la siringa, chieda sempre consiglio al medico o all'infermiere.
7. Rimettere il flacone in posizione verticale e rimuovere delicatamente la siringa dall'adattatore, tenendola per il corpo piuttosto che per lo stantuffo.
8. Introdurre con delicatezza la punta della siringa in bocca, all'interno della guancia.
9. Spingere lentamente e delicatamente lo stantuffo per far defluire il medicinale all'interno della guancia e degluttirlo. **NON** spingere lo stantuffo con forza né spruzzare il medicinale in fondo al cavo orale o in gola, perché potrebbe andare di traverso.
10. Togliere la siringa dalla bocca.
11. Deglutire la dose di sospensione orale e bere un po' d'acqua, assicurandosi che non rimanga alcuna parte del medicinale in bocca.
12. Rimettere il tappo al flacone lasciando l'adattatore nella sua sede. Controllare che il tappo sia ben chiuso.
13. Lavare la siringa con acqua tiepida e risciacquare bene. Mantenere la siringa sotto l'acqua e muovere lo stantuffo su e giù alcune volte per assicurarsi che l'interno della siringa sia pulito. Lasciare asciugare completamente la siringa all'aria prima di riutilizzarla. Non asciugarla con un panno. Conservare la siringa in un luogo igienico insieme al medicinale.

Ripetere le operazioni sopra indicate per ciascuna dose, secondo le istruzioni del medico o farmacista.

Se prende più Xaluprine di quanto deve

Se prende più Xaluprine di quanto deve, avverte il medico o vada immediatamente in ospedale. Potrebbe sentirsi male, vomitare o avere diarrea. Porti con sé la confezione del medicinale e il presente foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Xaluprine

Avverte il medico. **Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.**

Se interrompe il trattamento con Xaluprine

Non interrompa l'assunzione del medicinale a meno che non sia il medico a ordinarglielo, perché potrebbe avere una ricaduta.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se nota la comparsa dei seguenti effetti indesiderati, informi il medico specialista o vada immediatamente in ospedale:

- Reazione allergica, i cui segni possono comprendere:
 - o eruzioni cutanee
 - o febbre alta
 - o dolori alle articolazioni
 - o gonfiore al viso
 - o noduli cutanei (eritema nodoso) (la frequenza è sconosciuta)
- Qualsiasi segno di febbre o infezione (gola/bocca infiammate o problemi urinari)
- Qualsiasi livido o sanguinamento **inaspettato**, poiché ciò potrebbe significare che vi è una produzione insufficiente di cellule di un tipo particolare
- Qualsiasi malessere **improvviso** (anche con temperatura normale) accompagnato da dolore addominale e nausea/vomito, poiché potrebbe essere un segno di infiammazione del pancreas
- Qualsiasi ingiallimento del bianco dell'occhio o della pelle (ittero)
- In caso di diarrea

Informi il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, che potrebbero altresì essere causati da questo medicinale:

Molto comune (colpisce più di una persona su 10)

- calo del numero di leucociti e piastrine (che può risultare dagli esami del sangue)

Comune (colpisce meno di una persona su 10)

- Nausea o vomito
- Danno epatico (che può risultare dagli esami del sangue)
- Calo degli eritrociti, che può causare stanchezza, debolezza o mancanza di respiro - denominato anemia
- perdita di appetito
- diarrea
- infiammazione del pancreas (pancreatite) in pazienti con malattia infiammatoria intestinale

Non comune (colpisce meno di una persona su 100)

- ulcerazioni del cavo orale
- dolori alle articolazioni
- eruzioni cutanee
- febbre
- danno epatico permanente (necrosi epatica)

Raro (colpisce meno di una persona su 1 000)

- perdita dei capelli
- nell'uomo: calo temporaneo del numero di spermatozoi
- reazione allergica che porta a gonfiore al viso
- vari tipi di tumori tra cui tumori del sangue, dei linfonodi e della pelle
- infiammazione del pancreas (pancreatite) in pazienti con leucemia (tumore del sangue)

Molto raro (colpisce meno di una persona su 10 000)

- un tipo di leucemia diverso da quello in cura
- ulcere intestinali

Altri effetti indesiderati (di frequenza sconosciuta)

- un raro tipo di cancro (linfoma epatosplenico a cellule T, in pazienti con una malattia nota come malattia infiammatoria intestinale) (vedere paragrafo 2, Avvertenze e precauzioni)
- sensazione di bruciore o formicolio alla bocca o alle labbra (infiammazione della mucosa, stomatite)
- labbra screpolate o gonfie (cheilite)
- carenza di vitamina B3 (pellagra) associata a rash cutaneo pigmentato localizzato, diarrea o diminuzione della memoria, del ragionamento o di altre capacità di pensiero
- sensibilità alla luce solare che causa reazioni cutanee
- una diminuzione dei fattori di coagulazione

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti

Basso livello di zuccheri nel sangue (ipoglicemia) – la frequenza è sconosciuta.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xaluprine

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente sotto chiave. L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul flacone dopo "scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
- Tenere il flacone ben chiuso per evitare il deterioramento del medicinale e ridurre il rischio di fuoriuscite accidentali.
- Il medicinale non utilizzato deve essere eliminato dopo 56 giorni dalla prima apertura del flacone.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xaluprine

Il principio attivo è la mercaptopurina (come monoidrato). 1 ml di sospensione contiene 20 mg di mercaptopurina monoidrato.

Gli eccipienti sono gomma xanthan, aspartame (E951), succo di lampone concentrato, saccarosio, metilparaidrossibenzoato di sodio (E219), etilparaidrossibenzoato di sodio (E215), potassio sorbato (E202), sodio idrossido e acqua depurata (vedere il paragrafo 2: Xaluprine contiene aspartame, metilparaidrossibenzoato di sodio (E219), etilparaidrossibenzoato di sodio (E215) e saccarosio).

Descrizione dell'aspetto di Xaluprine e contenuto della confezione

Xaluprine è una sospensione orale di colore da rosa a marrone. È confezionato in flaconi di vetro da 100 ml con chiusura a prova di bambino. Ogni confezione contiene un flacone, un adattatore per flacone e due siringhe dosatrici (una siringa graduata da 1 ml e una graduata da 5 ml). Il medico o farmacista le indicherà quale siringa usare secondo la dose che le è stata prescritta.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Germania

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>