Niniejszy dokument to zatwierdzone druki informacyjne produktu leczniczego Xaluprine z wyróżnionymi zmianami wprowadzonymi od czasu poprzedniej procedury, mającymi wpływ na druki informacyjne (EMA/T/0000287233).

Więcej informacji znajduje się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xaluprine

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xaluprine 20 mg/ml, zawiesina doustna

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jeden mililitr zawiesiny zawiera 20 mg merkaptopuryny jednowodnej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Zawiesina doustna.

Zawiesina ma barwę różową do brunatnej.

**4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

**4.1 Wskazania do stosowania**

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

**4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

Dawkowanie

Dawka jest ustalana na podstawie uważnej obserwacji hematotoksyczności i należy ją starannie dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta zgodnie z przyjętym schematem leczenia. W zależności od fazy leczenia dawka początkowa lub docelowa zazwyczaj waha się w zakresie 25‑75 mg/m2 powierzchni ciała (pc.) na dobę, ale u pacjentów z obniżoną aktywnością lub brakiem aktywności enzymu metylotransferazy tiopurynowej (TPMT) lub hydrolazy nudix 15 (NUDT15) dawki powinny być niższe (patrz punkt 4.4).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **25 mg/m2** | **50 mg/m2** | **75 mg/m2** |
| pc. (m2) | Dawka (mg) | Objętość (ml) | pc. (m2) | Dawka (mg) | Objętość (ml) | pc. (m2) | Dawka (mg) | Objętość (ml) |
| 0,20 ‑ 0,29 | 6 | 0,3 | 0,20 ‑ 0,23 | 10 | 0,5 | 0,20 ‑ 0,23 | 16 | 0,8 |
| 0,30 ‑ 0,36 | 8 | 0,4 | 0,24 ‑ 0,26 | 12 | 0,6 | 0,24 ‑ 0,26 | 20 | 1,0 |
| 0,37 ‑ 0,43 | 10 | 0,5 | 0,27 ‑ 0,29 | 14 | 0,7 | 0,27 ‑ 0,34 | 24 | 1,2 |
| 0,44 ‑ 0,51 | 12 | 0,6 | 0,30 ‑ 0,33 | 16 | 0,8 | 0,35 ‑ 0,39 | 28 | 1,4 |
| 0,52 ‑ 0,60 | 14 | 0,7 | 0,34 ‑ 0,37 | 18 | 0,9 | 0,40 ‑ 0,43 | 32 | 1,6 |
| 0,61 ‑ 0,68 | 16 | 0,8 | 0,40 ‑ 0,44 | 20 | 1,0 | 0,44 ‑ 0,49 | 36 | 1,8 |
| 0,69 ‑ 0,75 | 18 | 0,9 | 0,45 ‑ 0,50 | 24 | 1,2 | 0,50 ‑ 0,55 | 40 | 2,0 |
| 0,76 ‑ 0,84 | 20 | 1,0 | 0,51 ‑ 0,58 | 28 | 1,4 | 0,56 ‑ 0,60 | 44 | 2,2 |
| 0,85 ‑ 0,99 | 24 | 1,2 | 0,59 ‑ 0,66 | 32 | 1,6 | 0,61 ‑ 0,65 | 48 | 2,4 |
| 1,0 ‑ 1,16 | 28 | 1,4 | 0,67 ‑ 0,74 | 36 | 1,8 | 0,66 ‑ 0,70 | 52 | 2,6 |
| 1,17 ‑ 1,33 | 32 | 1,6 | 0,75 ‑ 0,82 | 40 | 2,0 | 0,71 ‑ 0,75 | 56 | 2,8 |
| 1,34 ‑ 1,49 | 36 | 1,8 | 0,83 ‑ 0,90 | 44 | 2,2 | 0,76 ‑ 0,81 | 60 | 3,0 |
| 1,50 ‑ 1,64 | 40 | 2,0 | 0,91 ‑ 0,98 | 48 | 2,4 | 0,82 ‑ 0,86 | 64 | 3,2 |
| 1,65 ‑ 1,73 | 44 | 2,2 | 0,99 ‑ 1,06 | 52 | 2,6 | 0,87 ‑ 0,92 | 68 | 3,4 |
|  |  |  | 1,07 ‑ 1,13 | 56 | 2,8 | 0,93 ‑ 0,97 | 72 | 3,6 |
|  |  |  | 1,14 ‑ 1,22 | 60 | 3,0 | 0,98 ‑ 1,03 | 76 | 3,8 |
|  |  |  | 1,23 ‑ 1,31 | 64 | 3,2 | 1,04 ‑ 1,08 | 80 | 4,0 |
|  |  |  | 1,32 ‑ 1,38 | 68 | 3,4 | 1,09 ‑ 1,13 | 84 | 4,2 |
|  |  |  | 1,39 ‑ 1,46 | 72 | 3,6 | 1,14 ‑ 1,18 | 88 | 4,4 |
|  |  |  | 1,47 ‑ 1,55 | 76 | 3,8 | 1,19 ‑ 1,24 | 92 | 4,6 |
|  |  |  | 1,56 ‑ 1,63 | 80 | 4,0 | 1,25 ‑ 1,29 | 96 | 4,8 |
|  |  |  | 1,64 ‑ 1,70 | 84 | 4,2 | 1,30 ‑ 1,35 | 100 | 5,0 |
|  |  |  | 1,71 ‑ 1,73 | 88 | 4,4 | 1,36 ‑ 1,40 | 104 | 5,2 |
|  |  |  |  |  |  | 1,41 ‑ 1,46 | 108 | 5,4 |
|  |  |  |  |  |  | 1,47 ‑ 1,51 | 112 | 5,6 |
|  |  |  |  |  |  | 1,52 ‑ 1,57 | 116 | 5,8 |
|  |  |  |  |  |  | 1,58 ‑ 1,62 | 120 | 6,0 |
|  |  |  |  |  |  | 1,63 ‑ 1,67 | 124 | 6,2 |
|  |  |  |  |  |  | 1,68 ‑ 1,73 | 128 | 6,4 |

Szczególne populacje

*Osoby w podeszłym wieku*

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

*Zaburzenia czynności nerek*

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

*Zaburzenia czynności wątroby*

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

*Zmiana zażywanej postaci produktu z tabletek na zawiesinę doustną i odwrotnie*

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

*Jednoczesne stosowanie z inhibitorami oksydazy ksantynowej*

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

*Pacjenci z wariantem genu TPMT*

Merkaptopuryna jest metabolizowana przez enzym ‑ polimorficzną metylotransferazę tiopurynową (TPMT). U pacjentów z małą aktywnością lub wrodzonym brakiem aktywności TPMT ryzyko ciężkiej toksyczności w następstwie stosowania zwykłych dawek merkaptopuryny jest większe i zazwyczaj ci pacjenci wymagają znacznej redukcji dawki. Pacjentów z zmniejszoną aktywnością TPMT lub jej brakiem określa się za pomocą genotypowania lub fenotypowania TPMT. Badanie TPMT nie może zastępować obserwacji hematologicznej pacjentów leczonych produktem Xaluprine. Nie ustalono optymalnej dawki początkowej u pacjentów homozygotycznych z niedoborem enzymu (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z wariantem genu NUDT15*

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

Sposób podawania

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

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

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

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

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

**4.3 Przeciwwskazania**

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

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

**4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Cytotoksyczność i obserwacja hematologiczna

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

Pacjenci z wariantem genu TPMT

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

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

Pacjenci z wariantami genu NUDT15

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

Immunosupresja

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

We wszystkich przypadkach pacjenci w remisji nie powinni otrzymywać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje do momentu uznania, że organizm pacjenta może zareagować na szczepionkę. Odstęp między przerwaniem chemioterapii a przywróceniem reakcji organizmu pacjenta na szczepionkę zależy od intensywności i rodzaju stosowanych leków immunosupresyjnych, choroby zasadniczej i innych czynników.

Może wystąpić konieczność zmniejszenia dawki merkaptopuryny w przypadku skojarzenia tego leku z innymi produktami leczniczymi, których pierwotną lub wtórną toksycznością jest mielosupresja (patrz punkt 4.5).

Hepatotoksyczność

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

Toksyczny wpływ na nerki

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

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

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

Mutagenność i działanie rakotwórcze

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

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

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

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

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

\* nieswoiste zapalenie jelit to wskazanie nieobjęte pozwoleniem na dopuszczenie.

Zespół aktywacji makrofagów

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

Zakażenia

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

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

Ekspozycja na promieniowanie UV

Pacjenci leczeni merkaptopuryną są bardziej wrażliwi na słońce. Należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie UV, a pacjentom należy zalecić noszenie odzieży ochronnej i stosowanie kremów z filtrem o wysokim współczynniku ochrony.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Analogi puryny (azatiopryna i merkaptopuryna) mogą zakłócać szlak niacynowy, co może prowadzić do niedoborów kwasu nikotynowego (pelagry). Zgłaszano przypadki pelagry związane ze stosowaniem analogów puryny, szczególnie u pacjentów z przewlekłym, nieswoistym zapaleniem jelit. Rozpoznanie pelagry należy rozważyć u pacjentów ze zlokalizowaną wysypką pigmentową (zapalenie skóry), zapaleniem żołądka i jelit lub zaburzeniami neurologicznymi, w tym z pogorszeniem czynności poznawczych. Należy wdrożyć odpowiednią opiekę medyczną z suplementacją niacyny/nikotynamidu.

Dzieci i młodzież

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

Interakcje

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

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera aspartam (E951), źródło fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla osób z fenyloketonurią. Brak klinicznych i nieklinicznych danych dotyczących stosowania aspartamu u niemowląt poniżej 12. tygodnia życia.

Produkt zawiera także sól sodową parahydroksybenzoesanu metylu i sól sodową parahydroksybenzoesanu etylu, które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Produkt ten zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy‑galaktozy lub niedoborem sacharazy‑izomaltazy nie powinni przyjmować produktu leczniczego. Długotrwałe stosowanie zwiększa ryzyko rozwoju próchnicy zębów, ważna jest zatem odpowiednia higiena jamy ustnej.

Samodzielne stosowanie zawiesiny

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

**4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Wpływ jedzenia na merkaptopurynę

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

Wpływ merkaptopuryny na inne produkty lecznicze

*Szczepionki*

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

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

*Leki przeciwzakrzepowe*

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

*Leki przeciwpadaczkowe*

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

Wpływ innych produktów leczniczych na merkaptopurynę

*Allopurynol/oksypurynol/tiopurinol i inne inhibitory oksydazy ksantynowej*

Allopurynol, oksypurynol i tiopurynol hamują aktywność oksydazy ksantynowej, co prowadzi do zahamowania konwersji biologicznie aktywnego kwasu 6-tioinozynowego do biologicznie nieaktywnego kwasu 6-tiomoczowego.Podczas jednoczesnego stosowania produktu Xaluprine z allopurynolem bardzo ważne jest obniżenie dawki produktu Xaluprine do jednej czwartej zwykłej dawki, ponieważ allopurynol zmniejsza szybkość metabolizowania merkaptopuryny poprzez oksydazę ksantynową. Także inne inhibitory oksydazy, takie jak febuksostat, mogą zmniejszać metabolizowanie merkaptopuryny, a ponieważ brak jest wystarczających danych, aby określić odpowiednie zmniejszenie dawki, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków.

*Pochodne aminosalicylanowe*

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

*Infliksymab*

Obserwowano interakcje między azatiopryną, prolekiem merkaptopuryny, a infliksymabem. U pacjentów przyjmujących azatioprynę wystąpiło przemijające podwyższenie poziomu 6‑TGN (nukleotydu 6‑tioguaniny, aktywnego metabolitu azatiopryny) oraz obniżenie średniej liczby leukocytów w pierwszych tygodniach po wlewie infliksymabu, które wróciły do poprzednich wartości po 3 miesiącach.

*Metotreksat*

Metotreksat (20 mg/m2, doustnie) zwiększał ekspozycję na merkaptopurynę (pole powierzchni pod krzywą, AUC) o mniej więcej 31%, zaś metotreksat (2 lub 5 g/m2, dożylnie) zwiększał AUC merkaptopuryny o, odpowiednio, 69% i 93%. W przypadku jednoczesnego podawania z wysokimi dawkami metotreksatu może być konieczne dostosowanie dawki merkaptopuryny.

*Rybawiryna*

Rybawiryna hamuje dehydrogenazę inozynomonofosforanową (IMPDH), co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania aktywnych nukleotydów tioguaninowych (TGN). Zgłaszano przypadki ciężkiej mielosupresji po jednoczesnym podaniu proleku merkaptopuryny i rybawiryny; dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania rybawiryny i merkaptopuryny (patrz punkt 5.2).

*Leki mielosupresyjne*

Należy zachować ostrożność podczas stosowania merkaptopuryny w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi; może wystąpić konieczność zmniejszenia dawki w wyniku monitorowania hematologicznego (patrz punkt 4.4).

**4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Środki antykoncepcyjne u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

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

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

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

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

Okazjonalnie zgłaszano przypadki cholestazy ciążowej związane z leczeniem azatiopryną (prolekiem merkaptopuryny). W przypadku potwierdzenia cholestazy należy wykonać staranną ocenę korzyści dla matki oraz wpływu na płód.

Karmienie piersią

Merkaptopurynę wykryto w siarze i mleku matek leczonych azatiopryną, dlatego w czasie leczenia produktem Xaluprine karmienie piersią jest przeciwwskazane.

Płodność

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

**4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn**

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

**4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

† W przypadku populacji pediatrycznej

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Przedawkowanie**

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

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

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

Leczenie

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

**5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

**5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

Mechanizm działania

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

Pomiędzy merkaptopuryną a 6‑tioguaniną zazwyczaj występuje oporność krzyżowa.

**5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Wchłanianie

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

W badaniu porównawczym dotyczącym dostępności biologicznej z udziałem zdrowych dorosłych ochotników (n=60) wykazano, że 50 mg produktu Xaluprine w zawiesinie doustnej było równoważne biologicznie z referencyjną tabletką 50 mg pod względem AUC, ale nie Cmax. Średnie (90% CI) Cmax po podaniu zawiesiny doustnej było o 39% (22% ‑ 58%) wyższe niż w przypadku tabletki, choć obserwowano mniejszą zmienność międzyosobniczą (%C.V.) po podaniu zawiesiny doustnej (46%) niż tabletki (69%).

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Główną drogą eliminacji merkaptopuryny jest metabolizm.

**5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Genotoksyczność

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

Działanie rakotwórcze

Biorąc pod uwagę potencjał genotoksyczny, merkaptopuryna jest potencjalnie rakotwórcza.

Wpływ teratogenny

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

**6. DANE FARMACEUTYCZNE**

**6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Guma ksantanowa

Aspartam (E951)

Koncentrat soku malinowego

Sacharoza

Sól sodowa parahydroksybenzoesanu metylu (E219)

Sól sodowa parahydroksybenzoesanu etylu (E215)

Sorbinian potasu (E202)

Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)

Woda oczyszczona

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

18 miesięcy

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 56 dni.

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą (patrz punkt 6.6).

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

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

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

Bezpieczne postępowanie

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

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

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

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

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

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

Usuwanie odpadów

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Niemcy

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

EU/1/11/727/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 marca 2012.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 listopada 2016.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

**ANEKS II**

1. **WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
2. **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
3. **INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
4. **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Pronav Clinical Ltd.

Unit 5

Dublin Road Business Park

Carraroe, Sligo

F91 D439

Irlandia

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Niemcy

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

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

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

1. **INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
	* **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodicsafety update reports, PSURs )**

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

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

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

Nie dotyczy.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

**A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xaluprine 20 mg/ml, zawiesina doustna

merkaptopuryna jednowodna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jeden mililitr zawiesiny zawiera 20 mg merkaptopuryny jednowodnej.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina doustna.

Butelka szklana o pojemności 100 ml

Adapter do butelki

Strzykawki dozujące 1 ml i 5 ml

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

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

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

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Lek cytotoksyczny.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Usunąć w 56 dni po pierwszym otwarciu.

Data otwarcia

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

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

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Niemcy

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

EU/1/11/727/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Xaluprine 20 mg/ml

* 1. **NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

* 1. **NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC

SN

NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xaluprine 20 mg/ml, zawiesina doustna

merkaptopuryna jednowodna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jeden mililitr zawiesiny zawiera 20 mg merkaptopuryny jednowodnej.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina doustna.

100 ml.

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

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

Wstrząsnąć energicznie przed użyciem przez co najmniej 30 sekund.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Lek cytotoksyczny

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Usunąć w 56 dni po pierwszym otwarciu.

Data otwarcia

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

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

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Niemcy

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

EU/1/11/727/001

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

1. **NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**
2. **NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Xaluprine 20 mg/ml, zawiesina doustna**

merkaptopuryna jednowodna

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

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

**Spis treści ulotki:**

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xaluprine

3. Jak stosować Xaluprine

4. Możliwe działania niepożądane

1. Jak przechowywać Xaluprine
2. Zawartość opakowania i inne informacje

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

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

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

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

**2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xaluprine**

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

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

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

* jeśli pacjent niedawno otrzymał lub ma otrzymać szczepionkę;
* jeśli pacjent został zaszczepiony przeciwko żółtej febrze;
* jeśli u pacjenta występują choroby nerek lub wątroby, ponieważ lekarz będzie musiał sprawdzić, czy narządy te funkcjonują właściwie;
* jeśli u pacjenta występuje schorzenie, w którym organizm wytwarza za mało enzymu o nazwie TPMT (metylotransferaza tiopurynowa) lub NUDT15 (hydrolaza nudix 15), ponieważ może okazać się konieczne dostosowanie dawki leku;
* jeśli planowana jest ciąża. Dotyczy to zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Xaluprine może uszkodzić nasienie lub komórki jajowe (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność” poniżej).

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

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

Przyjmowanie leku Xaluprine może prowadzić do zwiększonego ryzyka:

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

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

*Zakażenia*

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

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

*Badania krwi*

Leczenie merkaptopuryną może wpływać na szpik kostny. Oznacza to, że u pacjenta może występować zmniejszona liczba krwinek białych, płytek krwi i (rzadziej) krwinek czerwonych. W trakcie terapii lekarz będzie zlecał częste i regularne badania krwi. Ma to na celu monitorowanie liczby tych komórek we krwi. Jeśli leczenie zostanie przerwane wystarczająco wcześnie, liczebność krwinek powraca do normy.

*Czynność wątroby*

Merkaptopuryna jest toksyczna dla wątroby. Dlatego podczas stosowania merkaptopuryny lekarz będzie często i regularnie zlecał badania czynności wątroby. Jeśli u pacjenta występuje już choroba wątroby lub jeśli pacjent przyjmuje inne leki mogące wpływać na wątrobę, lekarz będzie zlecał badania częściej. Jeśli pacjent zauważy, że białka oczu lub skóra zmieniają kolor na żółty (żółtaczka), należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ może być konieczne natychmiastowe przerwanie leczenia.

*Warianty genów TPMT i NUDT15*

Jeśli pacjent ma wrodzone warianty genów TPMT i (lub) NUDT15 (genach odpowiedzialnych za rozkład leku Xaluprine w organizmie), występuje u niego podwyższone ryzyko zakażań i utraty włosów, więc lekarz może w takim wypadku podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki.

*Niedobór witaminy B3 (pelagra)*

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi biegunka, zlokalizowana wysypka pigmentowa (zapalenie skóry) lub pogorszenie pamięci oraz umiejętności rozumowania i myślenia (demencja), ponieważ te objawy mogą wskazywać na niedobór witaminy B3. Lekarz przepisze pacjentowi suplementy witaminowe (niacynę/nikotynamid) w celu poprawy stanu.

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

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

**Dzieci i młodzież**

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

**Lek Xaluprine a inne leki**

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

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

* rybawiryna (stosowana w leczeniu infekcji wirusowych)
* inne leki cytotoksyczne (chemioterapeutyki) – kiedy są stosowane wraz z lekiem Xaluprine, istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, takich jak niedokrwistość
* allopurynol, tiopurynol, oksypurynol lub febuksostat (stosowane w leczeniu dny)
* doustne leki przeciwzakrzepowe (stosowane w celu rozrzedzenia krwi)
* olsalazyna lub mesalazyna (leki stosowane w leczeniu choroby jelit zwanej wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego)
* sulfasalazyna (lek stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego)
* metotreksat (stosowany w leczeniu nowotworów, reumatoidalnego zapalenia stawów lub chorób skóry (ciężkiej postaci łuszczycy))
* leki przeciwpadaczkowe takie jak fenytoina, karbamazepina. Może zaistnieć potrzeba monitorowania stężeń leków przeciwpadaczkowych we krwi i – w razie potrzeby – dostosowania dawek
* infliksymab (stosowany w leczeniu pewnych chorób jelit (choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelit), reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub chorób skóry (ciężkiej postaci łuszczycy)).

**Przyjmowanie szczepionek podczas stosowania leku Xaluprine**

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

**Stosowanie leku Xaluprine z jedzeniem i piciem**

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

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

**Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

W przypadku planowania ciąży nie należy stosować leku Xaluprine bez wcześniejszych konsultacji z lekarzem. Dotyczy to zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Xaluprine może uszkodzić nasienie lub komórki jajowe. Podczas przyjmowania przez kobietę lub jej partnera leku Xaluprine należy stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży. Mężczyźni powinni kontynuować stosowanie skutecznej metody zapobiegania ciąży przez co najmniej 3 miesiące, a kobiety powinny kontynuować stosowanie skutecznej metody zapobiegania ciąży przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. W przypadku ciąży przed rozpoczęciem stosowania leku Xaluprine należy zwrócić się do lekarza.

Przyjmowanie leku Xaluprine podczas ciąży może spowodować ciężki, nasilony świąd bez wysypki. Pacjentki mogą jednocześnie odczuwać nudności i utratę apetytu, co może wskazywać na schorzenie zwane cholestazą ciążową (choroba wątroby występująca w trakcie ciąży). Należy natychmiast porozmawiać o tym z lekarzem, ponieważ to schorzenie może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko.

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

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

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

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

Lek zawiera 3 mg aspartamu (E951) na 1 ml. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. Jest to rzadka choroba genetyczna, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, z powodu jej nieprawidłowego wydalania.

Xaluprine zawiera także sól sodową parahydroksybenzoesanu metylu (E219) i sól sodową parahydroksybenzoesanu etylu (E215), które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Produkt Xaluprine zawiera sacharozę. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku. Lek może wpływać szkodliwie na zęby.

**3. Jak stosować Xaluprine**

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

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

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Dawka początkowa u osób dorosłych, młodzieży i dzieci wynosi zazwyczaj 25 ‑ 75 mg/m2 powierzchni ciała, każdego dnia. Lekarz ustali odpowiednią dawkę leku. Należy dokładnie sprawdzić dawkę i moc zawiesiny doustnej, aby się upewnić, że przyjęto prawidłową dawkę, jak przedstawiono w tabelach poniżej. Czasem lekarz może zmienić dawkę leku Xaluprine, na przykład na podstawie wyników różnych badań. W przypadku wątpliwości dotyczących ilości leku, jaką należy przyjąć, należy zawsze zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

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

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

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Dawka (mg)** | **Objętość (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 |

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

| **Dose (mg)** | **Volume (ml)** |  | **Dose (mg)** | **Volume (ml)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 24 | 1,2 |  | 80 | 4,0 |
| 28 | 1,4 |  | 84 | 4,2 |
| 32 | 1,6 |  | 88 | 4,4 |
| 36 | 1,8 |  | 92 | 4,6 |
| 40 | 2,0 |  | 96 | 4,8 |
| 44 | 2,2 |  | 100 | 5,0 |
| 48 | 2,4 |  | 104 | 5,2 |
| 52 | 2,6 |  | 108 | 5,4 |
| 56 | 2,8 |  | 112 | 5,6 |
| 60 | 3,0 |  | 116 | 5,8 |
| 64 | 3,2 |  | 120 | 6,0 |
| 68 | 3,4 |  | 124 | 6,2 |
| 72 | 3,6 |  | 128 | 6,4 |
| 76 | 3,8 |  |  |  |

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

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

W czasie stosowania leku należy przestrzegać poniższych instrukcji:



1. Przed podaniem leku Xaluprine należy założyć rękawice jednorazowego użytku.

2. **Wstrząsać energicznie butelkę przez co najmniej 30 sekund,** aby dobrze wymieszać lek **(Rycina 1)**.

3. Zdjąć wieczko butelki **(Rycina 2),** wcisnąć mocno adapter do wnętrza szyjki butelki i tak pozostawić w celu dalszego odmierzania dawek **(Rycina 3)**.

4. Wcisnąć końcówkę strzykawki dozującej do otworu w adapterze **(Rycina 4)**. **Lekarz lub farmaceuta poradzi, której strzykawki – 1 ml czy 5 ml – należy użyć w celu odmierzenia właściwej dawki**.

5. Obrócić butelkę do góry dnem **(Rycina 5)**.

6. Odciągnąć tłok strzykawki, aby pobrać lek z butelki do strzykawki. Odciągnąć tłok do oznaczenia na podziałce odpowiadającego zaleconej dawce **(Rycina 5)**. W razie wątpliwości dotyczących odmierzania ilości leku należy zawsze zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

7. Obrócić butelkę z powrotem dnem do dołu i ostrożnie wysunąć strzykawkę z adaptera, przytrzymując ją za cylinder, a nie za tłok.

8. Delikatnie włożyć końcówkę strzykawki do ust, przy wewnętrznej stronie policzka.

9. Powoli i delikatnie wciskać tłok, aby łagodnie podać lek do ust przy wewnętrznej stronie policzka i połknąć go. NIE NALEŻY silnie wciskać tłoka ani podawać leku do tylnej ściany gardła lub krtani, ponieważ może dojść do zakrztuszenia.

10. Wyjąć strzykawkę z ust.

11. Połknąć dawkę zawiesiny doustnej, a następnie wypić trochę wody, upewniając się, że w ustach nie pozostała żadna ilość leku.

12. Założyć wieczko na butelkę z pozostawionym adapterem. Upewnić się, że wieczko jest szczelnie zamknięte.

13. Umyć strzykawkę ciepłą wodą i dobrze wypłukać. Trzymać strzykawkę pod wodą i wielokrotnie poruszać tłokiem do góry i do dołu, aby upewnić się, że wnętrze strzykawki jest czyste. Pozwolić strzykawce całkowicie wyschnąć na powietrzu, zanim zostanie ponownie użyta w celu odmierzenia dawki. Nie należy wycierać strzykawki. Strzykawkę przechowywać wraz z lekiem w czystym miejscu.

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

**Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Xaluprine**

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

**Pominięcie zastosowania leku Xaluprine**

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

**Przerwanie stosowania leku Xaluprine**

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

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

**4. Możliwe działania niepożądane**

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

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

- Reakcje alergiczne, w tym takie objawy jaki:

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

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

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

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

- Każde zażółcenie białkówek oka lub skóry (żółtaczka)

- Biegunka

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

**Bardzo często (występują u ponad 1 osoby na 10)**

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

**Często (występują u mniej niż 1 osoby na 10)**

* złe samopoczucie (nudności lub wymioty)
* uszkodzenie wątroby – mogą to ujawnić badania krwi
* zmniejszenie liczby krwinek czerwonych wywołujący zmęczenie, osłabienie i duszność (tzw. niedokrwistość)
* utrata apetytu
* biegunka
* zapalenie trzustki u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit

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

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

**Rzadko (występują u mniej niż 1 osoby na 1000)**

* wypadanie włosów
* u mężczyzn: przejściowe zmniejszenie liczby plemników
* reakcja alergiczna prowadząca do obrzęku twarzy
* różne rodzaje nowotworów, w tym nowotworów krwi, układu limfatycznego i raka skóry
* zapalenie trzustki u pacjentów z białaczką (nowotworem krwi)

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

* inny rodzaj białaczki niż akurat leczona
* owrzodzenia jelit

**Inne działania niepożądane (częstość nieznana)**

* rzadki rodzaj raka (chłoniak T‑komórkowy wątrobowo-śledzionowy u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit), (patrz punkt 2, Ostrzeżenia i środki ostrożności)
* pieczenie lub mrowienie jamy ustnej lub ust (zapalenie błony śluzowej, zapalenie jamy ustnej)
* pękanie lub obrzęk ust (zapalenie warg)
* niedobór witaminy B3 (pelagra) powiązany ze zlokalizowaną wysypką pigmentową, biegunką lub pogorszeniem pamięci, umiejętności rozumowania lub myślenia
* wrażliwość na światło słoneczne powodująca reakcję skórną
* obniżenie poziomu czynników krzepnięcia

**Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży**

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

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

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać Xaluprine**

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

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

**6. Zawartość opakowania i inne informacje**

**Co zawiera Xaluprine**

Substancją czynną leku jest merkaptopuryna jednowodna. Jeden mililitr zawiesiny zawiera 20 mg merkaptopuryny jednowodnej.

Inne składniki leku to: guma ksantanowa, aspartam (E951), koncentrat soku malinowego, sacharoza, sól sodowa parahydroksybenzoesanu metylu (E219), sól sodowa parahydroksybenzoesanu etylu (E215), sorbinian potasu (E202), wodorotlenek sodu i woda oczyszczona (patrz punkt 2. „Xaluprine zawiera aspartam, sól sodową parahydroksybenzoesanu metylu (E219), sól sodową parahydroksybenzoesanu etylu (E215) oraz sacharozę”).

**Jak wygląda Xaluprine i co zawiera opakowanie**

Xaluprine ma postać zawiesiny doustnej barwy różowej do brązowej. Występuje w szklanych butelkach o pojemności 100 ml z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. Każde opakowanie zawiera jedna butelkę, adapter do butelki i dwie strzykawki dozujące (wyskalowaną do 1 ml i, wyskalowaną do 5 ml). Lekarz lub farmaceuta udzieli porady, której strzykawki należy używać w zależności od zaleconej dawki.

**Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Niemcy

**Wytwórca**

Pronav Clinical Ltd.

Unit 5

Dublin Road Business Park

Carraroe, Sligo

F91 D439

Irlandia

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

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