Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Xaluprine, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMA/T/0000287233).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xaluprine

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xaluprine 20 mg/ml suspensie orală

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Un ml de suspensie conţine mercaptopurină monohidrat 20 mg.

Excipient(ţi) cu efect cunoscut:

Un ml de suspensie conţine aspartam 3 mg, metil-parahidroxibenzoat 1 mg (sub formă de sare de sodiu), etil-parahidroxibenzoat 0,5 mg (sub formă de sare de sodiu) şi sucroză (zahăr) (cantităţi neglijabile).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Suspensie orală

Suspensia are culoare roz până la brun.

**4. Date clinice**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Xaluprine este indicat pentru tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA) la adulţi, adolescenţi şi copii.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu Xaluprine trebuie monitorizat de către un medic sau alți profesioniști din domeniul sănătăţii, cu experienţă în tratamentul pacienţilor cu LLA.

Doze

Doza este determinată de hematotoxicitatea monitorizată cu prudenţă şi trebuie ajustată cu atenţie în funcţie de fiecare pacient în parte, în conformitate cu protocolul terapeutic utilizat. În funcţie de faza de tratament, dozele iniţiale sau ţintă variază, în general, între 25 şi 75 mg/m2 suprafaţă corporală (ASC) pe zi, dar trebuie să fie mai mici la pacienţii cu activitate redusă sau absentă a enzimei tiopurin‑metil-transferază (TPMT) sau nudix hidrolază 15 (NUDT15) (vezi pct. 4.4).

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

*Grupe speciale de pacienţi*

*Vârstnici*

Nu au fost efectuate studii specifice la vârstnici. Cu toate acestea, se recomandă monitorizarea funcţiei renale şi hepatice la aceşti pacienţi şi, în cazul în care există insuficienţă, trebuie să se aibă în vedere reducerea dozei de Xaluprine.

*Insuficienţă renală*

Deoarece farmacocinetica mercaptopurinei nu a fost studiată specific la pacienţi cu insuficienţă renală, nu se pot formula recomandări de dozare specifice. Având în vedere că insuficienţa renală poate determina eliminarea mai lentă a mercaptopurinei şi a metaboliţilor acesteia şi, prin urmare, un efect cumulativ mai accentuat, trebuie avută în vedere administrarea unor doze iniţiale reduse la pacienţii cu insuficienţă renală. Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru depistarea reacţiilor adverse asociate dozei.

*Insuficienţă hepatică*

Deoarece farmacocinetica mercaptopurinei nu a fost studiată specific la pacienţi cu insuficienţă hepatică, nu se pot formula recomandări de dozare specifice. Având în vedere că există posibilitatea eliminării scăzute a mercaptopurinei, trebuie avute în vedere doze iniţiale reduse la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru depistarea reacţiilor adverse asociate dozei (vezi pct. 4.4).

*Trecerea de la administrarea de comprimate la suspensia orală şi invers*

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

*Administrarea concomitentă cu inhibitori ai xantinoxidazei*

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

*Pacienții cu variantă a TPMT*

Mercaptopurina este metabolizată de enzima TPMT polimorfă. Pacienţii cu activitate TPMT congenitală limitată sau absentă prezintă un risc crescut de toxicitate severă la doze uzuale de mercaptopurină şi necesită, în general, o reducere substanţială a dozei. Genotiparea sau fenotiparea TPMT poate fi utilizată pentru a identifica pacienţii cu activitate TPMT absentă sau redusă. Testarea TPMT nu poate înlocui monitorizarea hematologică la pacienţii trataţi cu Xaluprine. Doza de iniţiere optimă pentru pacienţii cu deficit homozigot nu a fost stabilită (vezi pct. 4.4).

*Pacienții cu variantă a NUDT15*

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

Mod de administrare

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

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

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

Mercaptopurina prezintă o variaţie diurnă a farmacocineticii şi eficacităţii. Administrarea seara, comparativ cu administrarea dimineaţa, poate scădea riscul de recidivă. Prin urmare, doza zilnică de Xaluprine trebuie administrată seara.

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

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

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

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Citotoxicitate şi monitorizare hematologică

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

Pacienții cu variantă a TPMT

Pacienții cu varianta moștenită în gena TPMT care rezultă într-un deficit sau o absență a enzimei TPMT, sunt foarte sensibili la efectul mielosupresiv al mercaptopurinei şi predispuși la apariţia rapidă a supresiei măduvei hematogene după iniţierea tratamentului cu mercaptopurină. Această problemă ar putea fi exacerbată de administrarea concomitentă de substanţe active care inhibă TPMT, cum sunt olsalazina, mesalazina sau sulfasalazina. Unele laboratoare oferă posibilitatea screening-ului deficitului TPMT, deşi nu s-a demonstrat că aceste teste identifică toţi pacienţii cu risc de toxicitate severă. Prin urmare, este necesară monitorizarea atentă a hemoleucogramei. În general, sunt necesare reduceri substanţiale ale dozei la pacienţii cu deficit homozigot de TPMT pentru a evita apariţia mielosupresiei care poate pune viaţa în pericol.

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

Pacienții cu variantă a NUDT15

Pacienții care prezintă varianta moștenită în gena NUDT15 sunt expuși unui risc crescut de toxicitate severă cauzată de mercaptopurină, cum ar fi leucopenie și alopecie în stadiu incipient, în urma unor doze convenționale de tratament cu tiopurine. Aceștia au nevoie, în general, de o reducere a dozei, în special cei cu varianta NUDT15 homozigotă (vezi pct. 4.2). Frecvența NUDT15 c.415C>T are o variabilitate etnică de aproximativ 10% la persoanele din Asia de Est, 4% la hispanici, 0,2% la europeni și 0% la africani. În orice caz, este necesară monitorizarea atentă a hemoleucogramei.

Imunosupresie

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

În toate cazurile, pacienții aflați în remisie nu trebuie să primească vaccinuri vii până când pacientul nu este considerat capabil să răspundă la vaccin. Intervalul dintre întreruperea chimioterapiei și restabilirea capacității pacientului de a răspunde la vaccin depinde de intensitatea și tipul medicamentelor cauzatoare de imunosupresie utilizate, de afecțiunea subiacentă și de alți factori.

Este posibil să fie necesară reducerea dozei de mercaptopurină atunci când acest agent este asociat cu alte medicamente a căror toxicitate primară sau secundară este mielosupresia (vezi pct. 4.5).

Hepatotoxicitate

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

Toxicitate renală

În timpul inducţiei remisiei, când se produce liza celulară rapidă, trebuie monitorizate concentraţiile de acid uric din sânge şi urină deoarece pot apărea hiperuricemie şi/sau hiperuricozurie, cu risc de nefropatie urică. Hidratarea şi alcalinizarea urinei pot reduce la minimum potenţialele complicaţii renale.

Pancreatită în tratamentul în afara indicaţiilor al pacienţilor cu boală inflamatorie intestinală

Pancreatita a fost raportată cu o frecvenţă ≥ 1/100 şi < 1/10 („frecventă”) la pacienţii trataţi pentru indicația neautorizată de boală inflamatorie intestinală.

Mutagenitate şi carcinogenitate

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

Prin urmare, utilizarea unei scheme de tratament care conţine mai multe substanţe imunosupresive (inclusiv tiopurine) trebuie făcută cu atenţie, deoarece poate duce la apariţia de tulburări limfoproliferative, unele ducând chiar la decese raportate. Administrarea concomitentă a unei asocieri de mai multe substanţe imunosupresive creşte riscul de tulburări limfoproliferative asociate cu virusul Epstein‑Barr (VEB).

Au fost observate creşteri ale numărului de aberaţii cromozomiale în limfocitele periferice ale pacienţilor cu leucemie, la un pacient cu carcinom cu celule renale la care s-a administrat o doză nemenţionată de mercaptopurină şi la pacienţii cu boală renală cronică trataţi cu doze de 0,4 ‑ 1,0 mg/kg şi zi.

Având în vederea acţiunea acesteia asupra acidului dezoxiribonucleic (ADN) celular, mercaptopurina este potenţial cancerigenă şi trebuie să se acorde atenţie riscului teoretic de carcinogeneză asociat cu acest tratament.

Limfomul hepatosplenic cu celule T a fost raportat la pacienţi cu boală intestinală inflamatorie\* trataţi cu azatioprină (precursorul medicamentos al mercaptopurinei) sau mercaptopurină, cu sau fără tratament concomitent cu anticorpi anti‑TNF alfa. Acest tip rar de limfom cu celule T are o evoluţie agresivă şi este, de obicei, letal (vezi şi pct. 4.8).

\*boala intestinală inflamatorie (BII) este o indicaţie neautorizată.

Sindrom de activare macrofagică.

Sindromul de activare macrofagică este o afecţiune cunoscută, care poate pune în pericol viaţa şi care poate apărea în asociere cu bolile autoimune, în special cu boala inflamatorie intestinală (BII) (indicaţie neautorizată); ar putea exista o posibilă susceptibilitate crescută de dezvoltare a acestei afecţiuni în asociere cu utilizarea mercaptopurinei. Dacă apare sindromul de activare macrofagică sau dacă este suspectat, evaluarea şi terapia trebuie începute cât mai curând posibil, iar tratamentul cu mercaptopurină trebuie oprit. Medicii trebuie să fie atenţi la simptomele de infecţie, cum sunt infecţiile cu VEB şi citomegalovirus (CMV), întrucât aceştia sunt factori declanşatori cunoscuţi pentru sindromul de activare macrofagică.

Infecții

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

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

Expunerea la UV

Pacienții tratați cu mercaptopurină sunt mai sensibili la soare. Expunerea la soare și la lumina UV trebuie limitată, iar pacienților trebuie să li se recomande să poarte îmbrăcăminte de protecție și să utilizeze o cremă de protecție solară cu un factor de protecție ridicat.

Tulburări metabolice și de nutriție

Analogii purinici (azatioprină și mercaptopurină) pot interfera cu calea niacinei, putând duce la deficit de acid nicotinic (pelagră). Au fost raportate cazuri de pelagră în asociere cu utilizarea analogilor purinici, în special la pacienți cu boală intestinală inflamatorie cronică. Diagnosticul de pelagră trebuie avut în vedere la pacienții cu o erupție cutanată pigmentară localizată (dermatită), gastroenterită sau deficite neurologice incluzând deteriorarea funcțiilor cognitive. Trebuie inițiată asistență medicală adecvată prin suplimentarea cu niacină/nicotinamidă.

Copii şi adolescenţi

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

Interacţiuni

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

Excipienţi

Acest medicament conţine aspartam (E 951), o sursă de fenilalanină. Poate dăuna persoanelor cu fenilcetonurie. Nu există date non-clinice sau clinice privind administrarea aspartamului la sugari cu vârsta sub 12 săptămâni.

De asemenea, conţine metil-parahidroxibenzoat de sodiu şi etil-parahidroxibenzoat de sodiu, care poate provoca reacţii alergice (chiar întârziate).

Acest medicament conţine sucroză (zahăr). Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la fructoză, sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament. Utilizarea de lungă durată creşte riscul de apariţie a cariilor dentare; ca urmare, este esenţială menţinerea unei igiene dentare corespunzătoare.

Manipularea în siguranţă a suspensiei

Părinţii şi însoţitorii trebuie să evite contactul tegumentelor sau mucoaselor cu Xaluprine. Dacă suspensia intră în contact cu pielea sau mucoasele, zona expusă trebuie spălată imediat cu apă şi săpun din abundenţă (vezi pct. 6.6).

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Efectele alimentelor asupra mercaptopurinei

Administrarea mercaptopurinei împreună cu alimente poate scădea uşor expunerea sistemică, dar este puţin probabil ca aceasta să prezinte semnificaţie clinică. Prin urmare, Xaluprine poate fi administrat cu alimente sau în condiţii de repaus alimentar, dar pacienţii trebuie să îşi standardizeze modul de administrare. Doza nu trebuie administrată cu lapte sau produse lactate deoarece acestea conţin xantinoxidază, o enzimă care metabolizează mercaptopurina şi, ca urmare, ar putea determina concentraţii plasmatice reduse de mercaptopurină.

Efecte ale mercaptopurineiasupra altor medicamente

*Vaccinuri*

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

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

*Anticoagulante*

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

*Antiepileptice*

Medicamentele citotoxice pot scădea absorbţia intestinală a fenitoinei. Se recomandă monitorizarea atentă a concentraţiilor serice de fenitoină. Este posibil să fie modificate, de asemenea, concentraţiile serice ale altor medicamente antiepileptice. Concentraţiile serice ale medicamentelor antiepileptice trebuie monitorizate atent în timpul tratamentului cu Xaluprine, cu efectuarea ajustărilor dozei, în funcţie de necesităţi.

Efecte ale altor medicamente asupra mercaptopurinei

*Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol și alți inhibitori de xantinoxidază*

Activitatea xantinoxidazei este inhibată de alopurinol, oxipurinol și tiopurinol, ceea ce duce la reducerea conversiei acidului 6-tioinosinic activ biologic în acid 6-tiouric biologic inactiv.

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

*Aminosalicilați*

Deoarece există dovezi *in vitro* potrivit cărora derivaţii de acid aminosalicilic (de exemplu olsalazină, mesalazină sau sulfasalazină) inhibă enzima TPMT care metabolizează mercaptopurina, aceştia trebuie administraţi cu prudenţă la pacienţii trataţi concomitent cu Xaluprine (vezi pct. 4.4).

*Infliximab*

Au fost observate interacțiuni între azatioprină, un pro-medicament al mercaptopurinei, și infliximab. Pacienții tratați cu azatioprină au prezentat creșteri tranzitorii ale nivelurilor de 6‑TGN (6‑tioguanin nucleotidă, un metabolit activ al azatioprinei) și scăderi ale numărului mediu de leucocite în săptămânile inițiale ulterioare perfuziei cu infliximab, care au revenit la valorile anterioare după 3 luni.

*Metotrexat*

Metotrexat (20 mg/m2 pe cale orală) a crescut expunerea la mercaptopurină (aria de sub curbă, ASC) cu aproximativ 31% și metotrexat (2 sau 5 g/m2 pe cale intravenoasă) a crescut ASC a mercaptopurinei cu 69% și, respectiv, 93%. Când se administrează concomitent cu metotrexat în doze mari, poate fi necesară ajustarea dozei de mercaptopurină.

*Ribavirină*

Ribavirina inhibă enzima inozin monofosfat dehidrogenază (IMPDH), ducând la o producție mai scăzută de nucleotide tioguanine active (TGN). S-a raportat mielosupresia severă în urma administrării concomitente a unui promedicament de mercaptopurină și ribavirină; prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de ribavirină și mercaptopurină (vezi pct. 5.2).

*Medicamente mielosupresive*

Atunci când mercaptopurina este asociată cu alte medicamente mielosupresive trebuie manifestată prudență; pot fi necesare reduceri de doză în funcție de analizele de sânge (vezi pct. 4.4).

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Contracepţia la bărbaţi şi femei

Dovezile privind teratogenitatea mercaptopurinei la om sunt neclare. Atât bărbaţii, cât şi femeile cu viaţă sexuală activă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului şi timp de cel puţin trei sau respectiv, șase luni de la administrarea ultimei doze. Studiile la animale indică efecte embriotoxice şi embrioletale (vezi pct. 5.3).

Sarcina

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

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

Un raport epidemiologic mai recent sugerează că nu există niciun risc crescut de naşteri înainte de termen, greutate redusă a nou-născuţilor la termen sau malformaţii congenitale la nou-născuţii proveniţi din femei expuse la mercaptopurină în timpul sarcinii.

Se recomandă ca nou-născuţii proveniţi din femei expuse la mercaptopurină în timpul sarcinii să fie monitorizaţi pentru depistarea tulburărilor hematologice şi ale sistemului imunitar.

Colestaza de sarcină a fost raportată rar în asociere cu terapia cu azatioprină (un pro-medicament al mercaptopurinei). Trebuie efectuată o evaluare atentă a beneficiului pentru mamă și a impactului asupra fătului în cazul în care se confirmă colestaza de sarcină.

Alăptarea

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

Fertilitatea

Efectul terapiei cu mercaptopurină asupra fertilităţii la om nu este cunoscut, dar s-au raportat cazuri reuşite de concepţie paternă/maternă tratamentul în copilărie sau adolescenţă. S‑a raportat oligospermie profundă tranzitorie după expunerea la mercaptopurină în asociere cu corticosteroizi.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Nu se pot anticipa efectele adverse asupra acestor activităţi pe baza farmacologiei substanţei active.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranță

Principala reacţie adversă a tratamentului cu mercaptopurină este supresia măduvei hematogene, care determină leucopenie şi trombocitopenie.

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele evenimente adverse au fost identificate drept reacţii adverse. Reacţiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţa de apariţie: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1 000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000), foarte rare (< 1/10000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

| **Clasificare pe aparate, sisteme şi organe** | **Frecvenţă** | **Reacţie adversă** | |
| --- | --- | --- | --- |
| Infecții și infestări | Mai puțin frecvente | Infecții bacteriene și virale, infecții asociate cu neutropenia | |
| Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi) | Rare | Tumori, inclusiv tulburări limfoproliferative, neoplasm cutanat (melanom și non-melanom), sarcoame (Kaposi și non-Kaposi) și neoplasm cervical uterin *in situ* (vezi pct. 4.4). | |
| Foarte rare | Leucemie secundară şi mielodisplazie | |
| Cu frecvenţă necunoscută | Limfom hepatosplenic cu celule T\* (vezi pct. 4.4) | |
| Tulburări hematologice şi limfatice | Foarte frecvente | Supresie a măduvei hematogene, leucopenie şi trombocitopenie | |
| Frecvente | Anemie | |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Mai puţin frecvente | Artralgie, erupţii cutanate, febră medicamentoasă | |
| Rare | Edem facial | |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Frecvente | Anorexie | |
| Cu frecvenţă necunoscută | Hipoglicemie†, pelagră (vezi pct. 4.4) | |
| Tulburări gastro-intestinale | Frecvente | Diaree, vărsături, greaţă, pancreatită\* | |
| Mai puţin frecvente | ulceraţie orală | |
| Rare | Pancreatită |
| Foarte rare | Ulceraţie intestinală | |
| Cu frecvenţă necunoscută | Stomatită, cheilită | |
| Tulburări hepatobiliare | Frecvente | Stază biliară, hepatotoxicitate | |
| Mai puţin frecvente | Necroză hepatică | |
| Cu frecvență necunoscută | Hipertensiune portală\*, hiperplazie regenerativă nodulară\*, sindrom de obstrucție sinusoidală\* | |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Rare | Alopecie | |
| Cu frecvenţă necunoscută | Reacţie de fotosensibilitate, eritem nodos | |
| Tulburări ale aparatului genital şi sânului | Rare | Oligospermie tranzitorie | |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Cu frecvenţă necunoscută | Inflamație la nivelul mucoasei | |
| Investigaţii diagnostice | Cu frecvenţă necunoscută | Scăderea valorilor factorilor de coagulare | |

\* La pacienţi cu boală intestinală inflamatorie (BII), o indicaţie neautorizată.

† La copii şi adolescenţi.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Mercaptopurina este hepatotoxică la animale şi om. Constatările histologice la om au indicat necroză hepatică şi stază biliară.

Incidenţa hepatotoxicităţii variază considerabil şi se poate produce la orice doză, dar mai frecvent atunci când se depăşeşte doza recomandată.

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

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.dochttp:/www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Simptome şi semne

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

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

Abordare terapeutică

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

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

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

Mecanism de acţiune

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

De regulă, există o rezistenţă încrucişată între mercaptopurină şi 6‑tioguanină.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

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

Într-un studiu de biodisponibilitate comparativ la voluntari adulţi sănătoşi (n = 60), s-a demonstrat că o doză de 50 mg de Xaluprine suspensie orală este bioechivalentă cu comprimatul corespunzător de 50 mg pentru ASC, dar nu şi pentru Cmax. Valoarea medie a Cmax (IÎ 90%) în cazul suspensiei orale a fost cu 39% (22% ‑ 58%) mai mare decât a comprimatului, deşi a existat o mai mică variabilitate între subiecţi (%C.V) în cazul suspensiei orale (46%) decât în cazul comprimatului (69%).

Metabolizare

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

Eliminare

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

Principala cale de eliminare a mercaptopurinei este prin metabolizare.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Genotoxicitate

Similar altor antimetaboliţi, mercaptopurina este mutagenă şi cauzează aberaţii cromozomiale *in vitro* şi *in vivo* la şoareci şi şobolani.

Carcinogenitate

Având în vedere potenţialul său genotoxic, mercaptopurina este posibil cancerigenă.

Teratogenitate

Mercaptopurina cauzează embrioletalitate şi efecte teratogene severe la şoarece, şobolan, hamster şi iepure la doze care nu sunt maternotoxice. La toate speciile, gradul de embriotoxicitate şi tipul de malformaţii depind de doză şi de stadiul de gestaţie în momentul administrării.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Gumă xantan

Aspartam (E 951)

Suc de zmeură concentrat

Sucroză (zahăr)

Metil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 219)

Etil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 215)

Sorbat de potasiu (E 202)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă purificată

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni

După prima deschidere: 56 zile.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Păstraţi flaconul închis etanş (vezi pct. 6.6).

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

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

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Manipularea în siguranţă

Persoanele care manipulează Xaluprine trebuie să se spele pe mâini înainte şi după administrarea unei doze. Pentru a reduce riscul de expunere, părinţii şi însoţitorii trebuie să poarte mănuşi de unică folosinţă atunci când manipulează Xaluprine.

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

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

Părinţii/însoţitorii şi pacienţii trebuie sfătuiţi să nu lase Xaluprine la îndemâna şi vederea copiilor şi să păstreze medicamentul într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

Păstraţi flaconul închis etanş pentru a proteja integritate produsului şi reduce la minimum riscul de a‑l vărsa accidental.

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

Eliminarea reziduurilor

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

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/11/727/001

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 09 martie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 noiembrie 2016

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

**ANEXA II**

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

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

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

Numele şi adresa fabricantului(fabricanţilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Pronav Clinical Ltd.

Unit 5

Dublin Road Business Park

Carraroe, Sligo

F91 D439

Irlanda

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Germania

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

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

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

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

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

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

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

Nu este cazul.

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

**A. ETICHETAREA**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xaluprine 20 mg/ml suspensie orală

mercaptopurină monohidrat

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Un ml de suspensie conţine mercaptopurină monohidrat 20 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine şi: metil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 219), etil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 215), sorbat de potasiu (E 202), hidroxid de sodiu, aspartam (E 951) şi sucroză (zahăr). Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Suspensie orală.

Flacon din sticlă de 100 ml

Adaptor pentru flacon

Seringi dozatoare de 1 ml şi 5 ml.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

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

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

Medicament citotoxic.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

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

Data deschiderii

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra flaconul închis etanş.

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

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/11/727/001

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xaluprine 20 mg/ml

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xaluprine 20 mg/ml suspensie orală

mercaptopurină monohidrat

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Un ml de suspensie conţine mercaptopurină monohidrat 20 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine şi: metil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 219), etil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 215), sorbat de potasiu (E 202), hidroxid de sodiu, aspartam (E 951) şi sucroză (zahăr). Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Suspensie orală.

100 ml.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

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

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

Medicament citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

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

Data deschiderii

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C

A se păstra flaconul închis etanş.

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

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/11/727/001

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**B. PROSPECTUL**

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Xaluprine 20 mg/ml suspensie orală**

mercaptopurină monohidrat

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Xaluprine şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Xaluprine

3. Cum să luaţi Xaluprine

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Xaluprine

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Xaluprine şi pentru ce se utilizează**

Xaluprine conţine mercaptopurină monohidrat. Aceasta aparţine unei grupe de medicamente numite citotoxice (numite de asemenea şi chimioterapie).

Xaluprinese utilizează pentru tratamentul leucemiei limfoblastice acute (numită de asemenea şi leucemie limfocitară acută sau LLA). Aceasta este o boală cu evoluţie rapidă în care numărul de globule albe noi din sânge creşte. Aceste noi globule albe (leucocite) sunt imature (nu sunt formate complet) şi nu pot creşte şi funcţiona în mod corespunzător. Prin urmare, acestea nu pot lupta împotriva infecţiilor şi pot cauza sângerări.

Dacă doriţi mai multe explicaţii despre această boală, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Xaluprine**

1. **Nu luaţi Xaluprine** dacă sunteţi alergic la mercaptopurină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
2. **Nu vă vaccinaţi** cu vaccinul împotriva febrei galbene în timp ce luaţi Xaluprine deoarece acesta poate duce la deces.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Xaluprine, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

* dacă ați fost sau urmează să fiți vaccinat.
* dacă aţi fost vaccinat împotriva febrei galbene.
* dacă aveţi probleme cu rinichii sau ficatul, deoarece medicul dumneavoastră va trebui să verifice dacă aceste organe funcţionează corespunzător.
* dacă aveţi o afecţiune în care organismul dumneavoastră produce prea puţin din enzima numită TPMT (tiopurin-metiltransferază) sau NUDT15 (nudix hidrolază 15), deoarece poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza.
* dacă intenţionaţi să aveţi un copil. Acest lucru este valabil atât pentru bărbaţi, cât şi pentru femei. Xaluprine poate determina efecte nocive asupra spermei sau ovulelor dumneavoastră (vezi „Sarcina, alăptarea şi fertilitatea” mai jos).

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

* tumori, inclusiv cancer de piele. Prin urmare, atunci când luaţi Xaluprine, evitaţi expunerea excesivă la soare, purtaţi îmbrăcăminte de protecţie şi utilizaţi creme de protecţie solară cu un factor de protecţie mare.
* tulburări limfoproliferative
  + tratamentul cu Xaluprine vă expune unui risc crescut de dobândire a unui tip de cancer numit tulburare limfoproliferativă. În cazul utilizării unei scheme de tratament care conţine mai multe substanţe imunosupresive (inclusiv tiopurine), acesta poate duce la deces.
  + Administrarea concomitentă a unei asocieri formate din mai multe substanţe imunosupresive creşte riscul de tulburări ale sistemului limfatic induse de infecţii virale [tulburări limfoproliferative asociate cu virusul Epstein-Barr (VEB)].

Utilizarea Xaluprine vă poate expune unui risc crescut de:

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

Unii pacienţi cu boală intestinală inflamatorie care au utilizat mercaptopurină au dezvoltat un tip rar şi agresiv de cancer, numit limfom hepatosplenic cu celule T (vezi pct. 4, Reacţii adverse posibile).

*Infecții*

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

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

*Analize de sânge*

Tratamentul cu mercaptopurină vă poate afecta măduva osoasă. Aceasta înseamnă că este posibil să aveți un număr redus de leucocite, trombocite și (mai rar) eritrocite în sânge. Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge frecvente și regulate în timpul tratamentului, pentru a monitoriza nivelurile acestor celule din sângele dumneavoastră. Dacă tratamentul este întrerupt suficient de devreme, celulele dumneavoastră sanguine vor reveni la normal.

*Funcția hepatică*

Mercaptopurina este toxică pentru ficatul dumneavoastră. Prin urmare, medicul dumneavoastră va efectua teste frecvente și regulate ale funcției ficatului atunci când luați mercaptopurină. Dacă aveți deja afecțiuni hepatice sau dacă luați alte medicamente care vă pot afecta ficatul, medicul dumneavoastră va efectua teste mai frecvente. Dacă observați că albul ochilor sau pielea devin galbene (icter), spuneți imediat medicului dumneavoastră, deoarece este posibil să fie necesar să întrerupeți imediat tratamentul.

*Mutația variantelor genelor TMPT și NUDT15*

Dacă prezentați variante moștenite ale genelor TMPT și/sau NUDT15 (gene care sunt implicate în descompunerea Xaluprine în organism), aveți un risc mai mare de infecții și de cădere a părului și este posibil ca, în acest caz, medicul să vă administreze o doză mai mică.

*Deficitul de vitamină B3 (pelagră)*

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți diaree, erupție localizată la nivelul pielii, cu închiderea la culoare a pielii (dermatită) sau pierdere a memoriei, a capacității de înțelegere și gândire (demență), deoarece aceste simptome pot indica un deficit de vitamină B3. Medicul dumneavoastră vă va prescrie suplimente cu vitamine (niacină/nicotinamidă) pentru a vă ameliora starea.

Evitaţi contactul Xaluprine cu pielea, ochii sau nasul. Dacă, din greşeală, vă intră în ochi sau în nas, spălaţi zona cu apă.

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

**Copii şi adolescenţi**

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

**Xaluprine împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

În special, spuneţi medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă luaţi oricare dintre următoarele:

* ribavirină (utilizată pentru tratamentul virusurilor)
* alte medicamente citotoxice (chimioterapie) – când se utilizează împreună cu Xaluprine, există o probabilitate mai mare de apariţie a reacţiilor adverse, precum anemie
* alopurinol, tiopurinol, oxipurinol sau febuxostat (utilizat pentru tratamentul gutei)
* anticoagulante orale (utilizate pentru subţierea sângelui)
* olsalazină sau mesalazină (utilizată pentru tratamentul unei tulburări intestinale numită colită ulcerativă)
* sulfasalazină (utilizată pentru tratamentul artritei reumatoide sau colitei ulcerative).
* metotrexat (utilizat pentru tratamentul cancerului, al artritei reumatoide sau al unor boli de piele (psoriazis sever))
* medicamente antiepileptice precum fenitoină, carbamazepină. Este posibil să fie necesare monitorizarea concentraţiilor din sânge ale medicamentelor antiepileptice şi modificarea dozelor, dacă este cazul
* infliximab (utilizat pentru tratamentul anumitor boli intestinale (boală Crohn și colită ulcerativă) și în artrită reumatoidă, spondilită anchilozantă sau boli de piele (psoriazis sever))

**Administrarea de vaccinuri în timp ce luaţi Xaluprine**

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

**Xaluprine împreună cu alimente şi băuturi**

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

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

**Sarcina, alăptarea şi fertilitatea**

Nu luaţi Xaluprine dacă intenţionaţi să aveţi un copil fără a vă adresa mai întâi medicului dumneavoastră pentru recomandări. Acest lucru este valabil atât pentru bărbaţi, cât şi pentru femei. Xaluprine poate determina efecte nocive asupra spermei sau ovulelor dumneavoastră. Trebuie să utilizaţi o metodă de contracepţie sigură pentru a se evita sarcina în timp ce dumneavoastră sau partenerul/partenera dumneavoastră luaţi Xaluprine. Bărbații trebuie să continue să utilizeze o metodă de contracepţie eficace timp de cel puţin 3 luni, iar femeile trebuie să continue timp de cel puțin 6 luni de la oprirea tratamentului. Dacă sunteţi deja gravidă, trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Xaluprine.

Xaluprine luat în timpul sarcinii poate cauza mâncărime severă, insuportabilă, în lipsa erupției pe piele. De asemenea, în același timp puteți avea greață și pierdere a poftei de mâncare, ceea ce poate indica o afecțiune numită colestază de sarcină (o afectare a ficatului în timpul sarcinii). Discutați imediat cu medicul dumneavoastră deoarece această afecțiune poate fi dăunătoare fătului.

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

Nu alăptaţi în timp ce luaţi Xaluprine. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau moaşei pentru recomandări.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

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

**Xaluprine conţine aspartam, metil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 219), etil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 215) și sucroză (zahăr)**

Acest medicament conţine 3 mg aspartam (E 951) în fiecare 1 ml. Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător la persoanele cu fenilcetonurie, o afecțiune genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

De asemenea, Xaluprine conţine metil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 219) şi etil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 215), care pot provoca reacţii alergice (chiar întârziate).

Xaluprine conține sucroză (zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament. Poate dăuna dinţilor.

**3. Cum să luaţi Xaluprine**

Xaluprinetrebuie să vi se administreze doar de către un medic specialist cu experienţă în tratamentul afecţiunilor sângelui.

* Când luaţi Xaluprine, medicul dumneavoastră vă va efectua periodic analize ale sângelui. Scopul acestor analize este de a verifica numărul şi tipul de celule din sânge şi de a se asigura că ficatul dumneavoastră funcţionează corect.
* De asemenea, medicul dumneavoastră poate solicita analize de sânge şi urină pentru a vă monitoriza concentraţiile de acid uric. Acidul uric este o substanţă chimică naturală din organism, ale cărui concentraţii pot creşte în timpul tratamentului cu Xaluprine.
* Uneori, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza de Xaluprine ca urmare a rezultatelor acestor analize.

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur. Doza iniţială uzuală pentru adulţi, adolescenţi şi copii este cuprinsă între 25 şi 75 mg/m2 de suprafaţă corporală în fiecare zi. Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza corectă pentru dumneavoastră. Verificați cu grijă doza și concentrația suspensiei orale pentru a vă asigura că luați doza corectă, ca în tabelele de mai jos. Uneori, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza de Xaluprine, de exemplu ca urmare a rezultatelor diferitelor analize. Dacă nu sunteţi sigur ce cantitate de medicament să luaţi, întrebaţi întotdeauna medicul sau asistenta medicală.

Este important să luaţi Xaluprine seara, pentru a creşte eficacitatea medicamentului.

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

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

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

Seringa **mai mică**, de 1 ml , marcată de la 0,1 la 1 ml, se utilizează pentru măsurarea dozelor mai mici decât sau egale cu 1 ml. Trebuie să utilizaţi această seringă în cazul în care doza totală pe care trebuie să o luaţi este mai mică decât sau egală cu 1 ml (fiecare gradaţie de 0,1 ml conţine 2 mg de mercaptopurină). Tabelul de mai jos prezintă conversia dozei (mg) în volume (ml) pentru seringa de **1 ml**.

|  |  |
| --- | --- |
| **Doză (mg)** | **Volum (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 |

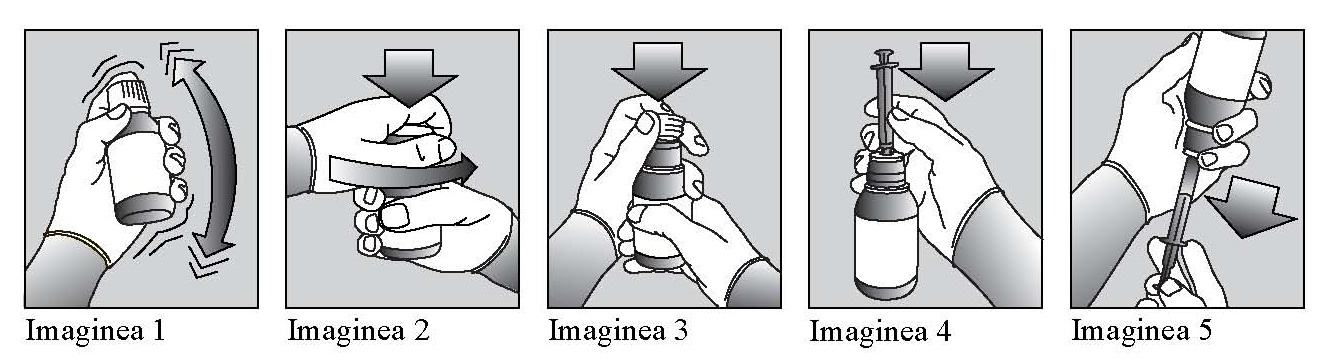
Seringa **mai mare**, de 5 ml , marcată de la 1 ml la 5 ml, se utilizează pentru măsurarea dozelor mai mari de 1 ml. Trebuie să utilizaţi această seringă în cazul în care doza totală pe care trebuie să o luaţi este mai mare decât 1 ml (fiecare gradaţie de 0,2 ml conţine 4 mg de mercaptopurină). Tabelul de mai jos prezintă conversia dozei (mg) în volume (ml) pentru seringa de **5 ml**.

| **Doză (mg)** | **Volum (ml)** |  | **Doză (mg)** | **Volum (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 |  |  |  |

Dacă sunteţi părintele sau însoţitorul care administrează medicamentul, spălaţi-vă pe mâini înainte şi după administrarea unei doze. Curăţaţi imediat medicamentul vărsat. Pentru a reduce riscul de expunere, trebuie să purtaţi mănuşi de unică folosinţă atunci când manipulaţi Xaluprine.

Dacă Xaluprine intră în contact cu pielea, ochii sau nasul, trebuie să vă spălaţi imediat cu apă şi săpun din abundenţă.

Când utilizaţi medicamentul, urmaţi instrucţiunile de mai jos:



1. Puneţi-vă mănuşi de unică folosinţă înainte de a manipula Xaluprine.

2. **Agitaţi puternic flaconul timp de cel puţin 30 secunde** pentru a asigura că medicamentul este perfect omogenizat **(Imaginea 1)**.

3. Îndepărtaţi capacul flaconului **(Imaginea 2)** şi împingeţi adaptorul ferm în partea de sus a flaconului, lăsându-l pe loc pentru dozele viitoare **(Imaginea 3)**.

4. Împingeţi vârful seringii de dozare în orificiul adaptorului **(Imaginea 4)**. **Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va instrui cu privire la seringa corectă care trebuie utilizată, fie de 1 ml, fie de 5 ml, pentru a administra doza corectă.**

5. Răsturnaţi flaconul cu partea superioară în jos **(Imaginea 5)**.

6. Trageţi înapoi de pistonul seringii astfel încât medicamentul să fie extras din flacon în seringă. Trageţi de piston înapoi până la punctul de pe gradaţia seringii care corespunde dozei prescrise **(Imaginea 5)**. Dacă nu sunteţi sigur cât medicament să extrageţi în seringă, adresaţi-vă întotdeauna medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru recomandări.

7. Aduceţi din nou flaconul în poziţia normală şi retrageţi cu grijă seringa din adaptor, ţinând-o de cilindru şi nu de piston.

8. Introduceţi uşor vârful seringii în gură, orientată spre interiorul obrazului.

9. Apăsaţi încet şi cu grijă pistonul până la capăt pentru a lăsa medicamentul să se prelingă pe interiorul obrazului şi înghiţiţi-l. NU apăsaţi cu putere pistonul şi nu îndreptaţi jetul de medicament spre partea din spate a gurii sau gâtului, deoarece vă puteţi îneca.

10. Scoateţi seringa din gură.

11. Înghiţiţi doza de suspensie orală şi apoi beţi puţină apă, având grijă să nu fi rămas medicament în gură.

12. Puneţi la loc capacul flaconului, lăsând adaptorul pe loc. Asiguraţi-vă că aţi închis etanş capacul.

13. Spălaţi seringa cu apă caldă şi clătiţi bine. Ţineţi seringa sub un jet de apă şi deplasaţi pistonul în sus şi în jos de mai multe ori pentru a vă asigura că interiorul seringii este curat. Lăsaţi seringa să se usuce la aer complet înainte de a o utiliza din nou pentru administrare. Nu o ștergeți. Păstraţi seringa într-un loc igienic împreună cu medicamentul.

Repetaţi paşii de mai sus pentru fiecare doză, conform instrucţiunilor medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**Dacă luaţi mai mult Xaluprine decât trebuie**

Dacă luaţi mai mult Xaluprine decât trebuie, spuneţi medicului dumneavoastră sau mergeţi imediat la un spital. Este posibil să vă simţiţi rău, să prezentaţi vărsături sau diaree. Luaţi cu dumneavoastră ambalajul medicamentului şi acest prospect.

**Dacă uitaţi să luaţi Xaluprine**

Spuneţi medicului dumneavoastră. **Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.**

**Dacă încetaţi să luaţi Xaluprine**

Nu încetaţi să vă luaţi medicamentul decât dacă medicul vă spune să faceţi acest lucru; în caz contrar, afecţiunea dumneavoastră poate să reapară.

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

**4. Reacţii adverse posibile**

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

**Dacă prezentaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse, discutaţi cu medicul specialist sau mergeţi imediat la spital:**

- Reacţie alergică, ale cărei semne pot include:

* erupţii pe piele
* temperatură ridicată
* dureri ale articulaţiilor
* umflare a feţei
* noduli cutanați (eritem nodos) (cu frecvență necunoscută)

- Orice semne de febră sau infecţie (durere în gât, ulceraţie la nivelul gurii sau probleme urinare)

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

- Dacă **brusc** nu vă simţiţi bine (chiar şi în cazul unei temperaturi corporale normale) şi aveţi dureri abdominale şi greaţă, deoarece acest lucru ar putea fi un semn de inflamaţie a pancreasului

- Orice îngălbenire a albului ochilor sau a pielii (icter)

- Dacă aveţi diaree

Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă prezentaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse, care pot apărea, de asemenea, în asociere cu acest medicament:

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

* o scădere a numărului de globule albe (leucocite) şi trombocite (poate fi evidenţiată la analizele de sânge) din sânge

**Frecvente (afectează mai puţin de 1 din 10 persoane)**

* senzaţie sau stare de rău (greaţă sau vărsături)
* leziuni ale ficatului – acestea pot fi evidenţiate la analizele de sânge
* o scădere a numărului de globule roşii din sânge care vă poate face să vă simţiţi obosit, slăbit sau să aveţi senzaţie de lipsă de aer (numită anemie)
* pierdere a poftei de mâncare
* diaree
* inflamație a pancreasului (pancreatită) la pacienții cu boală inflamatorie intestinală

**Mai puţin frecvente (afectează mai puţin de 1 din 100 persoane)**

* ulceraţii la nivelul gurii
* dureri ale articulaţiilor
* erupţii pe piele
* febră
* leziuni permanente ale ficatului (necroză hepatică)

**Rare (afectează mai puţin de 1 din 1000 persoane)**

* cădere a părului
* la bărbaţi: reducere temporară a numărului de spermatozoizi
* reacție alergică ce duce la umflarea feței
* diferite tipuri de cancer, inclusiv cancer al sângelui, al limfei şi al pielii
* inflamație a pancreasului (pancreatită) la pacienții cu leucemie (cancer al sângelui)

**Foarte rare (afectează mai puţin de 1 din 10000 persoane)**

* un tip diferit de leucemie decât cea care este tratată
* ulceraţii la nivelul intestinelor

**Alte reacţii adverse (frecvenţa este necunoscută)**

* un tip rar de cancer (limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții cu o afecțiune denumită boală inflamatorie intestinală) (vezi pct. 2, Atenționări şi precauţii)
* senzație de arsură sau furnicături la nivelul gurii și buzelor (inflamație a mucoasei, stomatită)
* buze crăpate sau umflate (cheilită)
* deficit de vitamină B3 (pelagră) asociat cu o erupție localizată pe piele, de culoare închisă, diaree, pierdere a memoriei sau a capacitații de întelegere și gândire
* sensibilitate la lumina soarelui cauzând reacţii la nivelul pielii
* o scădere a valorilor factorilor de coagulare

**Reacţii adverse suplimentare la copii și adolescenți**

Glicemie scăzută (hipoglicemie) – frecvenţa este necunoscută.

Dacă vreuna dintre reacţiile adverse devine gravă sau dacă observaţi orice reacţie adversă nemenţionată în acest prospect, vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Xaluprine**

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor. Păstrați-l, de preferinţă, într-un dulap încuiat. Ingerarea accidentală poate fi letală pentru copii.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

- Păstraţi flaconul închis etanş pentru a preveni deteriorarea medicamentului şi pentru a reduce riscul de vărsare accidentală.

* După prima deschidere a flaconului, aruncaţi orice cantitate neutilizată după 56 de zile.

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

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Xaluprine**

Substanţa activă este mercaptopurina monohidrat. Un ml de suspensie conţine mercaptopurină monohidrat 20 mg.

Celelalte componente sunt gumă xantan, aspartam (E 951), suc concentrat de zmeură, sucroză (zahăr), metil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 219), etil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 215), sorbat de potasiu (E 202), hidroxid de sodiu şi apă purificată (vezi pct. 2, Xaluprine conține aspartam, metil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 219), etil-parahidroxibenzoat de sodiu (E 215) și sucroză (zahăr)).

**Cum arată Xaluprine şi conţinutul ambalajului**

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

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Germania

**Fabricantul**

Pronav Clinical Ltd.

Unit 5

Dublin Road Business Park

Carraroe, Sligo

F91 D439

Irlanda

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>