Ta dokument vsebuje odobrene informacije o zdravilu Xaluprine z označenimi spremembami v primerjavi s prejšnjim postopkom, ki je vplival na informacije o zdravilu (EMA/T/0000287233).

Več informacij je na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xaluprine

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

**1. IME ZDRAVILA**

Xaluprine 20 mg/ml peroralna suspenzija

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En ml suspenzije vsebuje 20 mg merkaptopurin monohidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

peroralna suspenzija

Suspenzija je rožnate do rjave barve.

**4. KLINIČNI PODATKI**

**4.1 Terapevtske indikacije**

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

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

Odmerjanje

Odmerek se določa z natančnim spremljanjem hematotoksičnosti in se mora previdno prilagajati, da ustreza potrebam posameznega bolnika v skladu z uporabljenim protokolom zdravljenja. Glede na fazo zdravljenja je začetni ali ciljni odmerek običajno med 25 in 75 mg/m2 telesne površine (TP) na dan, pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem encima tiopurin metiltransferaza (TPMT) ali nudiks hidrolaza 15 (NUDT15) ali brez delovanja teh encimov pa manjši (glejte poglavje 4.4).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **25 mg/m2** | | | **50 mg/m2** | | | **75 mg/m2** | | |
| TP (m2) | Odmerek (mg) | Prostornina (ml) | TP (m2) | Odmerek (mg) | Prostornina (ml) | TP (m2) | Odmerek (mg) | Prostornina (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 |

Posebne populacije

*Starejši:*

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

*Okvarjeno delovanje ledvic*

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

*Okvarjeno delovanje jeter*

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

*Prehod med tabletami in peroralno suspenzijo ter obratno*

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

*Kombiniranje z zaviralci ksantin-oksidaze*

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

*Bolniki z varianto TPMT*

Merkaptopurin se presnavlja s polimorfnim encimom TPMT. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ali dednim nedelovanjem TPMT obstaja povečano tveganje za hudo toksičnost pri uporabi običajnih odmerkov merkaptopurina, zaradi česar je treba običajno bistveno zmanjšati odmerek. Za ugotavljanje, ali pri bolnikih ni delovanja TPMT ali pa je zmanjšano, se lahko uporablja genotipizacija ali fenotipizacija TPMT. Preverjanje delovanja TPMT ne more nadomestiti hematološkega spremljanja bolnikov, ki prejemajo zdravilo Xaluprine. Optimalni začetni odmerek pri bolnikih s homozigotnim pomanjkanjem ni bil določen (glejte poglavje 4.4).

*Bolniki z varianto NUDT15*

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

Način uporabe

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

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

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

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

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

**4.3 Kontraindikacije**

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

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

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Citotoksičnost in hematološko spremljanje

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

Bolniki z varianto TPMT

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

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

Bolniki z varianto NUDT15

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

Imunosupresija

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

V vseh primerih bolniki v remisiji ne smejo prejemati živih cepiv, dokler se ne ugotovi, da se lahko odzovejo na cepivo. Časovni interval med prekinitvijo kemoterapije in ponovno vzpostavitvijo bolnikove zmožnosti odziva na cepivo je odvisen od intenzivnosti in vrste uporabljenih zdravil, ki povzročajo imunosupresijo, osnovne bolezni in drugih dejavnikov.

Odmerek merkaptopurina bo morda treba zmanjšati, kadar se to zdravilo kombinira z drugimi zdravili, katerih primarna ali sekundarna toksičnost je mielosupresija (glejte poglavje 4.5).

Hepatotoksičnost

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

Toksičnost za ledvice

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

Pankreatitis pri zdravljenju bolnikov zunaj obsega indikacij z vnetno boleznijo črevesja

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

Mutagenost in kancerogenost

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

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

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

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

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

\*vnetna črevesna bolezen je indikacija, ki ni odobrena.

Sindrom aktivacije makrofagov.

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

Okužbe

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

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

Izpostavljenost UV-žarkom

Bolniki, ki se zdravijo z merkaptopurinom, so bolj občutljivi na sonce. Izpostavljenost sončni svetlobi in UV-žarkom je treba omejiti, bolnikom pa priporočiti nošenje zaščitnih oblačil in uporabo kreme za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Presnovne in prehranske motnje

Purinski analogi (azatioprin in merkaptopurin) lahko motijo niacinsko pot, kar lahko povzroči pomanjkanje nikotinske kisline (pelagro). Pri uporabi purinskih analogov so poročali o primerih pelagre, zlasti pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo. O diagnozi pelagre je treba razmisliti pri bolnikih z lokalnim pigmentnim izpuščajem (dermatitisom), gastroenteritisom ali nevrološkimi motnjami, vključno s poslabšanjem kognitivnih sposobnosti. Začeti je treba ustrezno zdravstveno oskrbo z dodajanjem niacina/nikotinamida.

Pediatrična populacija

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

Medsebojno delovanje

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

Pomožne snovi:

Zdravilo vsebuje aspartam (E951), vir fenilalanina. Škoduje lahko ljudem s fenilketonurijo. Predkliničnih in kliničnih podatkov, s pomočjo katerih bi se ocenila uporaba aspartama pri dojenčkih mlajših od 12 tednov, ni.

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

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

Varno ravnanje s suspenzijo

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

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

Vpliv prehrane na merkaptopurin

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

Učinki merkaptopurina na druga zdravila

*Cepiva*

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

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

*Antikoagulanti*

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

*Antiepileptiki*

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

Učinki drugih zdravil na merkaptopurin

*Alopurinol/oksipurinol/tiopurinol in drugi zaviralci ksantin-oksidaze*

Alopurinol, oksipurinol in tiopurinol zavirajo aktivnost ksantin-oksidaze, kar povzroči zmanjšano pretvorbo biološko aktivne 6-tioinosinske kisline v biološko neaktivno 6-tioinosinsko kislino.

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

*Aminosalicilati*

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

*Infliksimab*

Opazili so medsebojni vpliv med azatioprinom, predzdravilom merkaptopurina, in infliksimabom. Pri bolnikih, ki so prejemali azatioprin, so se v prvih tednih po infuziji infliksimaba prehodno zvišale ravni 6‑TGN (6 tiogvaninskih nukleotidov, aktivni presnovek azatioprina), zmanjšalo pa se je tudi povprečno število levkocitov, ki se je po 3 mesecih povrnilo na prejšnje vrednosti.

*Metotreksat*

Metotreksat (20 mg/m2 peroralno) je povečal izpostavljenost merkaptopurinu (površina pod krivuljo, AUC) za približno 31 %, metotreksat (2 ali 5 g/m2 intravenozno) pa je povečal AUC merkaptopurina za 69 % oziroma 93 %. Pri sočasni uporabi z velikimi odmerki metotreksata bo morda treba odmerek merkaptopurina prilagoditi.

*Ribavirin*

Ribavirin zavira encim inozin monofosfat dehidrogenazo (IMPDH), zaradi česar se zmanjša proizvodnja aktivnih tioguaninskih nukleotidov (TGN). Po sočasnem jemanju predzdravila merkaptopurina in ribavirina so poročali o hudi mielosupresiji, zato sočasno jemanje ribavirina in merkaptopurina ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

*Mielosupresivna zdravila*

Pri kombinaciji merkaptopurina z drugimi mielosupresivnimi zdravili je potrebna previdnost; na podlagi hematološkega spremljanja je morda potrebno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.4).

**4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Kontracepcija pri moških in ženskah

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

Nosečnost

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

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

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

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

V povezavi z zdravljenjem z azatioprinom (predzdravilom merkaptopurina) so občasno poročali o holestazi med nosečnostjo. Če je holestaza v nosečnosti potrjena, je treba skrbno oceniti korist za mater in vpliv na plod.

Dojenje

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

Plodnost

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

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

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

**4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

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

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

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Naslednji dogodki so bili ugotovljeni kot neželeni učinki. Neželeni učinki so navedeni po organskem sistemu in pogostnosti: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1 000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), zelo redki (< 1/10 000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

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

† Pri pediatrični populaciji.

Opis izbranih neželenih učinkov

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

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Simptomi in znaki

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

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

Ukrepi

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

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

Mehanizem delovanja

Merkaptopurin je neaktivno predzdravilo, ki deluje kot antagonist purina, vendar je potreben celični privzem in znotrajcelični anabolizem v nukleotide tiogvanina za citotoksičnost. Presnovki merkaptopurina zavirajo *de novo* sintezo purina in interkonverzijo purinskih nukleotidov. Nukleotidi tiogvanina so tudi vgrajeni v nukleinske kisline, kar vpliva na citotoksične učinke učinkovine.

Med merkaptopurinom in 6‑tiogvaninom običajno obstaja navzkrižna odpornost.

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Absorpcija

Biološka uporabnost peroralnega merkaptopurina kaže pomembno variabilnost med posamezniki, kar je verjetno posledica presnove prvega prehoda. Pri peroralni uporabi odmerka 75 mg/m2 pri sedmih pediatričnih bolnikih je bila povprečna biološka uporabnost uporabljenega odmerka 16 %, z razponom od 5 do 37 %.

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

Biotransformacija

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

Izločanje

Razpolovni čas izločanja merkaptopurina je 90 ± 30 minut, vendar je pri aktivnih presnovkih razpolovni čas daljši (približno 5 ur) kot pri matični spojini. Navidezni telesni očistek je 4832 ± 2562 ml/min/m2. Vnos merkaptopurina v likvor je majhen.

Glavna pot izločanja merkaptopurina je s presnavljanjem.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Genotoksičnost

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

Kancerogenost

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

Teratogenost

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

**6. FARMACEVTSKI PODATKI**

**6.1 Seznam pomožnih snovi**

Ksantanski gumi

Aspartam (E951)

Koncentriran malinov sok

Saharoza

Natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219)

Natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215)

Kalijev sorbat (E 202)

Natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

Prečiščena voda

**6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

**6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev

Po prvem odprtju: 56 dni.

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Steklenico shranjujte tesno zaprto (glejte poglavje 6.6).

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

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

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

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

Varno ravnanje

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

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

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

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

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

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

Odstranjevanje zdravila

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

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

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Nemčija

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

EU/1/11/727/001

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

Datum prve odobritve: 09. Marec 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 18. November 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

**PRILOGA II**

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

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

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

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

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

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

Pronav Clinical Ltd.

Unit 5

Dublin Road Business Park

Carraroe, Sligo

F91 D439

Irska

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Nemčija

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

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

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

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

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

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

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

* **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PRILOGA III**

**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

**A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Xaluprine 20 mg/ml peroralna suspenzija

merkaptopurin monohidrat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml suspenzije vsebuje 20 mg merkaptopurin monohidrata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

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

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna suspenzija

100 ml steklenica

nastavek za steklenico

1 ml in 5 ml brizga za odmerjanje

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

Jemljite po zdravnikovih navodilih z uporabo priloženih brizg za odmerjanje.

Pred uporabo močno pretresajte vsaj 30 sekund.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Citotoksično zdravilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

56 dni po prvem odprtju zdravilo zavrzite.

Datum odprtja:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Steklenico shranjujte tesno zaprto.

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

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

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

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Nemčija

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

EU/1/11/727/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Xaluprine 20 mg/ml

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

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

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

PC

SN

NN

**PODATKI NA STIČNI OVOJNINI**

**NALEPKA NA STEKLENICI**

**1. IME ZDRAVILA**

Xaluprine 20 mg/ml peroralna suspenzija

merkaptopurin monohidrat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml suspenzije vsebuje 20 mg merkaptopurin monohidrata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

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

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna suspenzija

100 ml

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

Jemljite po zdravnikovih navodilih z uporabo priloženih brizg za odmerjanje.

Pred uporabo močno pretresajte vsaj 30 sekund.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Citotoksično zdravilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

56 dni po prvem odprtju zdravilo zavrzite.

Datum odprtja:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Steklenico shranjujte tesno zaprto.

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

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

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

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Nemčija

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

EU/1/11/727/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

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

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

**B. NAVODILO ZA UPORABO**

**Navodilo za uporabo**

**Xaluprine 20 mg/ml peroralna suspenzija**

merkaptopurin monohidrat

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

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

**Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Xaluprine in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xaluprine

3. Kako jemati zdravilo Xaluprine

4. Možni neželeni učinki

5. Shranjevanje zdravila Xaluprine

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

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

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

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

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

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

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

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

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

* če ste pred kratkim bili cepljeni ali boste cepljeni (cepivo);
* če ste bili cepljeni s cepivom proti rumeni mrzlici;
* če imate težave z ledvicami ali jetri – v tem primeru bo moral zdravnik preveriti, ali pravilno delujejo;
* če imate bolezen, pri kateri vaše telo proizvaja premalo encima TPMT (tiopurin metiltransferaza) ali NUDT15 (nudiks hidrolaza 15) – v tem primeru bo moral zdravnik prilagoditi odmerek;
* če načrtujete nosečnost. To velja za moške in ženske. Zdravilo Xaluprine lahko škoduje vaši spermi ali jajčecem (glejte poglavje „Nosečnost, dojenje in plodnost“).

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

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

Zaradi jemanja zdravila Xaluprine se poveča tveganje za:

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

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

*Okužbe*

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

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

*Krvni testi*

Zdravljenje z merkaptopurinom lahko vpliva na vaš kostni mozeg. To pomeni, da imate lahko v krvi manjše število belih krvnih celic, trombocitov in (redkeje) rdečih krvnih celic. Vaš zdravnik bo med zdravljenjem pogosto in redno opravljal krvne preiskave. Tako bo spremljal raven teh celic v vaši krvi. Če se zdravljenje prekini dovolj zgodaj, se bodo vaše krvne celice normalizirale.

*Delovanje jeter*

Merkaptopurin je za vaša jetra toksičen. Zato bo vaš zdravnik med jemanjem merkaptopurina pogosto in redno izvajal teste delovanja jeter. Če že imate bolezen jeter ali če jemljete druga zdravila, ki lahko vplivajo na vaša jetra, bo zdravnik teste izvajal pogosteje. Če opazite, da so beločnice vaših oči ali vaša koža postale rumene (zlatenica), o tem takoj obvestite svojega zdravnika, saj bo morda treba zdravljenje takoj prekiniti.

*Variante gena* *TPMT in NUDT15*

Če imate podedovani varianti genov TPMT in/ali NUDT15 (genov, vključenih v razgradnjo zdravila Xaluprine v telesu), ste izpostavljeni povečanemu tveganju za okužbe in izgubo las, zato vam lahko zdravnik v tem primeru predpiše manjši odmerek.

*Pomanjkanje vitamina B3 (pelagra)*

Takoj obvestite zdravnika, če imate drisko, lokaliziran pigmentni izpuščaj (dermatitis) ali poslabšanje spomina, sklepanja in razmišljanja (demenca), saj ti simptomi lahko kažejo na pomanjkanje vitamina B3. Zdravnik vam bo predpisal vitaminske dodatke (niacin/nikotinamid) za izboljšanje vašega stanja.

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

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

**Otroci in mladostniki**

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

**Druga zdravila in zdravilo Xaluprine**

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

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

* ribavirin (uporablja se za zdravljenje virusov);
* druga citotoksična zdravila (kemoterapija) – pri sočasni uporabi z zdravilom Xaluprine obstaja večja možnost za pojav neželenih učinkov, kot je anemija;
* alopurinol, tiopurinol, oksipurinol ali febuksostat (uporabljata se za zdravljenje protina);
* peroralne antikoagulante (uporabljajo se za redčenje krvi);
* olsalazin ali mesalazin (uporabljata se pri bolezni črevesja, imenovani ulcerozni kolitis)
* sulfasalazin (uporablja se pri revmatoidnem artritisu ali ulceroznem kolitisu);
* metotreksat (uporablja se za zdravljenje raka, revmatoidnega artritisa ali kožne bolezni (huda psoriaza));
* zdravila proti epilepsiji, kot sta fenitoin in karbamazepin. Morda bo treba spremljati ravni zdravil proti epilepsiji v krvi in po potrebi prilagoditi odmerek;
* infliksimab (uporablja se za zdravljenje nekaterih bolezni črevesja (Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis), revmatoidnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa ali kožne bolezni (huda psoriaza)).

**Cepljenje med jemanjem zdravila Xaluprine**

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

**Zdravilo Xaluprine skupaj s hrano in pijačo**

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

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

**Nosečnost, dojenje in plodnost**

Ne jemljite zdravila Xaluprine, če načrtujete nosečnost, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom. To velja za moške in ženske. Zdravilo Xaluprine lahko škoduje vaši spermi ali jajčecem. Med jemanjem zdravila Xaluprine morate vi in vaš partner uporabljati zanesljivo kontracepcijo za preprečitev zanositve. Moški kot ženske naj nadaljujejo z uporabo učinkovite kontracepcije vsaj tri mesece po prenehanju zdravljenja, ženske pa vsaj 6 mesecev. Če ste že noseči, se morate pred jemanjem zdravila Xaluprine posvetovati z zdravnikom.

Jemanje zdravila Xaluprine med nosečnostjo lahko povzroči hudo pretirano srbenje brez izpuščaja. Hkrati lahko občutite tudi slabost in izgubo apetita, kar lahko kaže na stanje, imenovano holestaza v nosečnosti (bolezen jeter med nosečnostjo). Takoj se posvetujte z zdravnikom, saj lahko to stanje škoduje vašemu nerojenemu otroku.

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

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

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

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

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

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

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

Zdravilo Xaluprine vsebuje saharozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom. Lahko škoduje zobem.

**3. Kako jemati zdravilo Xaluprine**

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

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

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Običajni začetni odmerek pri odraslih, mladostnikih in otrocih je med 25 in 75 mg/m2 telesne površine na dan. Zdravnik vam bo predpisal primeren odmerek. Pozorno preverite odmerek in jakost peroralne suspenzije ter se prepričajte, da ste vzeli pravilen odmerek, kot je navedeno v spodnjih preglednicah. Zdravnik lahko vaš odmerek zdravila Xaluprine spremeni, na primer na podlagi izvidov različnih testov. Če niste prepričani, kakšen odmerek zdravila morate vzeti, vprašajte svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

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

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

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Odmerek (mg)** | **Volumen (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 |

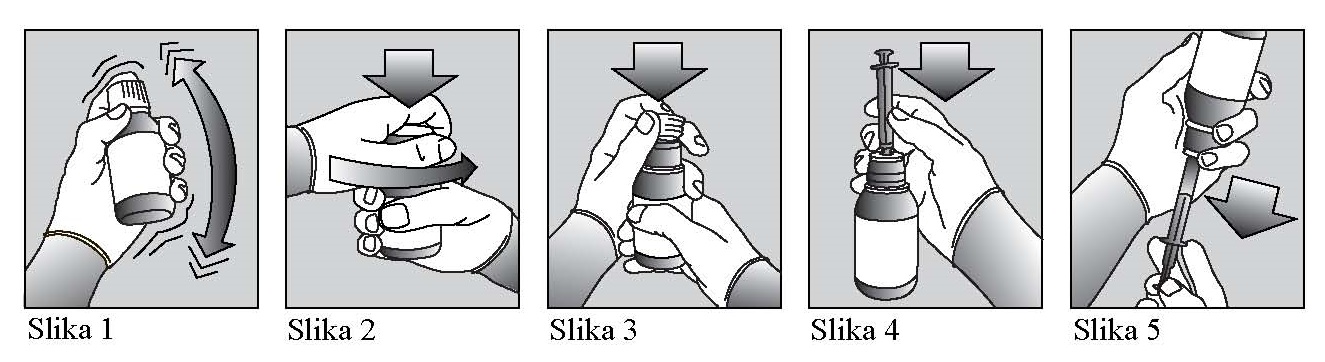
**Večja** 5 ml brizga je označena z lestvico od 1 ml do 5 ml in je namenjena odmerjanju odmerkov, večjih od 1 ml. To brizgo uporabite, če je odmerek, ki ga morate vzeti, večji kot 1 ml (vsaka merilna oznaka 0,2 ml pomeni 4 mg merkaptopurina). Spodnja preglednica prikazuje pretvorbo odmerka (mg) v volumen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

| **Odmerek (mg)** | **Volumen (ml)** |  | **Odmerek (mg)** | **Volumen (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 |  |  |  |

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

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

Pri uporabi zdravila upoštevajte naslednja navodila:



1. Pred ravnanjem z zdravilom Xaluprine si nadenite rokavice za enkratno uporabo.

2. **Steklenico pred uporabo močno pretresajte vsaj 30 sekund**, da se zdravilo dobro premeša (Slika 1).

3. Odstranite zaporko steklenice (**Slika 2**) in v zgornji del steklenice močno potisnite nastavek ter ga pustite nameščenega za naslednje odmerke (**Slika 3**).

4. Konico brizge za odmerjanje potisnite v luknjo v nastavku (**Slika 4**). **Zdravnik ali farmacevt vam bo svetoval, katero brizgo morate uporabljati, 1 ml ali 5 ml , da boste vzeli pravilen odmerek.**

5. Steklenico obrnite na glavo (**Slika 5**).

6. Bat brizge povlecite navzdol, tako da zdravilo povlečete iz steklenice v brizgo. Nato bat brizge potisnite na položaj na merilni lestvic, ki ustreza vašemu predpisanemu odmerku (**Slika 5**). Če niste prepričani, koliko zdravila morate povleči v brizgo, se o tem posvetujete z zdravnikom ali medicinsko sestro.

7. Steklenico ponovno postavite v pokončni položaj in previdno odstranite brizgo iz nastavka, tako da držite brizgo in ne bata.

8. Konico brizge nežno položite v usta, proti notranji strani lica.

9. Počasi in nežno potisnite bat navzdol ter nežno iztisnite zdravilo v usta proti notranji strani lic in ga pogoltnite. Bata NE pritisnite s silo in ne iztisnite zdravila proti zadnji strani ust ali grlu, saj bi se lahko začeli dušiti.

10. Brizgo vzemite iz ust.

11. Pogoltnite odmerek peroralne suspenzije in nato popijte malo vode, tako da zdravilo ne bo ostalo v vaših ustih.

12. Nastavek pustite na steklenici in jo zaprite z zaporko. Prepričajte se, da je zaporka tesno zaprta.

13. Brizgo operite s toplo vodo in jo dobro sperite. Brizgo držite pod vodo in večkrat premaknite bat navzgor in navzdol, da zagotovite, da bo notranjost brizge čista. Brizga naj se pred naslednjo uporabo popolnoma posuši. Ne posušite je z brisanjem. Brizgo shranjujete na čistem mestu skupaj z zdravilom.

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

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

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

**Če ste pozabili vzeti zdravilo Xaluprine**

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

**Če ste prenehali jemati zdravilo Xaluprine**

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

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

**4. Možni neželeni učinki**

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

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

- Alergijske reakcije, ki imajo lahko naslednje znake:

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

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

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

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

- Porumenelost očesne beločnice ali kože (zlatenica)

- Driska

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

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

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

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

* občutek slabosti (navzea) ali bruhanje
* poškodba jeter – lahko se pokaže pri krvnih preiskavah
* zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, zaradi česar ste lahko utrujeni, slabotni ali zasopli (imenovano anemija)
* izguba apetita
* driska
* vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo

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

* razjede v ustih
* bolečine v sklepih
* kožni izpuščaj
* povišana telesna temperatura
* trajne poškodbe jeter (nekroza jeter)

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

* izpadanje las
* pri moških: začasno majhno število semenčic
* alergijska reakcija, ki povzroči otečen obraz
* različne vrste raka, vključno s krvnim, limfnim in kožnim rakom
* vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) pri bolnikih z levkemijo (krvni rak)

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

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

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

* redka vrsta raka (jetrnovranični T‑celični limfom, pri bolnikih z boleznijo, imenovano vnetna črevesna bolezen) (glejte poglavje 2, Opozorila in previdnostni ukrepi)
* pekoč občutek ali mravljinčenje v ustih ali na ustnicah (vnetje sluznice, stomatitis)
* razpokane ali otekle ustnice (heilitis)
* pomanjkanje vitamina B3 (pelagra), povezano z lokalnim pigmentiranim kožnim izpuščajem, drisko ali slabšo sposobnostjo pomnjenja, sklepanja ali drugih miselnih procesov
* občutljivost na sončno svetlobo, ki povzroča kožne reakcije
* zmanjšanje faktorjev strjevanja krvi

**Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih**

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

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

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Xaluprine**

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

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

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo Xaluprine**

Učinkovina je merkaptopurin monohidrat. En ml suspenzije vsebuje 20 mg merkaptopurin monohidrata.

Druge sestavine so ksantanski gumi, aspartam (E951), koncentriran malinov sok, saharoza, natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219), natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215), kalijev sorbat (E 202), natrijev hidroksid in prečiščena voda (glejte poglavje 2 »Zdravilo Xaluprine vsebuje aspartam, natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219), natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215) in saharozo«).

**Izgled zdravila Xaluprine in vsebina pakiranja**

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

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Nemčija

**Proizvajalec**

Pronav Clinical Ltd.

Unit 5

Dublin Road Business Park

Carraroe, Sligo

F91 D439

Irska

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

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