

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xaluprine 20 mg/ml suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de suspensão contém 20 mg de mercaptopurina mono-hidratada.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Um ml de suspensão contém 3 mg de aspartame, 1 mg de hidroxibenzoato (como o sal de sódio) de metilo, 0,5 mg de hidroxibenzoato (como o sal de sódio) de etilo e sacarose (vestígios).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral.

A suspensão apresenta uma cor rosa a castanha.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xaluprine é indicado para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) em adultos, adolescentes e crianças.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Xaluprine deve ser monitorizado por um médico ou outros profissionais de saúde com experiência no tratamento de doentes com LLA.

Posologia

A dose é condicionada por uma hematotoxicidade cuidadosamente monitorizada e deve ser cuidadosamente ajustada com o intuito de se adequar a cada doente, de acordo com o protocolo de tratamento utilizado. Dependendo da fase de tratamento, as doses inicial ou final variam, de um modo geral, entre 25 e 75 mg/m² da área de superfície corporal (ASC) por dia, embora devam ser mais baixas nos doentes com uma actividade reduzida ou inexistente da enzima tiopurina metil transferase (TPMT) (ver secção 4.4).

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

A 6-mercaptopurina é metabolizada pela enzima TPMT polimórfica. Os doentes com pouca ou nenhuma actividade herdada da TPMT estão numa situação de risco mais elevado de toxicidade grave decorrente das doses convencionais de mercaptopurina e, de um modo geral, necessitam de uma redução substancial da dose. A genotipagem ou fenotipagem da TPMT pode ser utilizada para identificar doentes com uma actividade reduzida ou inexistente da TPMT. O teste da TPMT não pode

constituir um substituto da monitorização hematológica nos doentes que recebem Xaluprine. Não foi estabelecida a dose inicial óptima para os doentes com deficiência homozigótica (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos

Não foram realizados estudos específicos nos idosos. Contudo, é aconselhável monitorizar a função renal e hepática nestes doentes e, no caso de alguma situação de insuficiência, deve ser ponderada a possibilidade de redução da dose de Xaluprine.

Compromisso renal

Dado que a farmacocinética da 6-mercaptopurina não foi formalmente estudada no compromisso renal, não podem ser fornecidas recomendações específicas da dose. Como o compromisso renal pode resultar numa eliminação mais lenta da mercaptopurina e respectivos metabolitos e, por conseguinte, num maior efeito cumulativo, deve ser ponderada a possibilidade de reduzir as doses iniciais nos doentes com compromisso renal. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para a detecção de reacções adversas relacionadas com a dose.

Afecção hepática

Dado que a farmacocinética da 6-mercaptopurina não foi formalmente estudada na afecção hepática, não podem ser fornecidas recomendações específicas da dose. Dado que existe um potencial de eliminação reduzida da mercaptopurina, deve ser ponderada a possibilidade de reduzir as doses iniciais nos doentes com afecção hepática. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para a detecção de reacções adversas relacionadas com a dose (ver secção 4.4).

Mudar de comprimido para suspensão oral e vice-versa

Existe também disponível uma forma em comprimido da 6-mercaptopurina. As formas suspensão oral e comprimido da 6-mercaptopurina não são bioequivalentes em termos de concentração plasmática de pico e, por conseguinte, recomenda-se uma monitorização hematológica intensificada do doente quando se mudar de uma formulação para a outra (ver secção 5.2).

Associação com inibidores da xantina oxidase

O alopurinol e outros inibidores da xantina oxidase diminuem a velocidade de catabolismo da 6-mercaptopurina. Quando o alopurinol e a 6-mercaptopurina são administrados de forma concomitante, é essencial administrar apenas um quarto da dose habitual de 6-mercaptopurina. Devem ser evitados outros inibidores da xantina oxidase (ver secção 4.5).

Doentes com variante NUDT15

Os doentes que herdaram a mutação do gene NUDT15 estão numa situação de risco mais elevado de toxicidade grave da 6-mercaptopurina, (ver 4.4). Estes doentes, habitualmente, necessitam de uma redução da dose; particularmente os que são homozigotos da variante NUDT15 (ver 4.4). Pode ser considerado o teste genotípico das variantes NUDT15 antes de iniciar a terapia com 6-mercaptopurina. Em qualquer caso, é necessária uma monitorização regular do hemograma.

Modo de administração

Xaluprine destina-se a uso oral e requer a sua redispersão (agitando vigorosamente durante pelo menos 30 segundos) antes da administração.

Duas seringas doseadoras (uma seringa roxa graduada para 1 ml e uma seringa branca graduada para 5 ml) são fornecidas para uma medição precisa da dose prescrita da suspensão oral. Recomenda-se que o profissional de saúde indique ao doente ou ao prestador de cuidados qual a seringa a utilizar, para garantir que o volume correcto é administrado.

Xaluprine pode ser administrado com alimentos ou com o estômago vazio, mas os doentes devem uniformizar o modo de administração. A dose não deve ser tomada com leite ou produtos lácteos (ver

secção 4.5). Xaluprine deve ser tomado pelo menos 1 hora antes ou 2 horas depois da ingestão de leite ou produtos lácteos.

A 6-mercaptopurina apresenta uma variação diurna a nível da farmacocinética e eficácia. Em comparação com a administração de manhã, a administração à noite pode diminuir o risco de recidiva. Por conseguinte, a dose diária de Xaluprine deve ser tomada à noite.

Para assegurar uma administração precisa e consistente da dose no estômago, é necessário tomar água após cada dose de Xaluprine.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Utilização concomitante com a vacina contra a febre-amarela (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Citotoxicidade e monitorização hematológica

O tratamento com a 6-mercaptopurina causa supressão da medula óssea, o que provoca leucopenia e trombocitopenia e, com menos frequência, anemia. É necessário proceder a uma monitorização cuidadosa dos parâmetros hematológicos durante a terapêutica. As contagens de leucócitos e plaquetas continuam a diminuir após a paragem do tratamento. Assim, ao primeiro sinal de uma queda anormalmente grande das contagens, o tratamento deve ser interrompido de imediato. A supressão da medula óssea é reversível se a 6-mercaptopurina for retirada suficientemente cedo.

Existem indivíduos com uma deficiência herdada da actividade da enzima TPMT que são muito sensíveis ao efeito mielossupressor da 6-mercaptopurina e têm uma predisposição para o desenvolvimento de depressão rápida da medula óssea após o início do tratamento com a 6-mercaptopurina. Este problema pode ser exacerbado pela administração concomitante de substâncias activas que inibem a TPMT, como olsalazina, messalazina ou sulfassalazina. Alguns laboratórios disponibilizam a análise para a despistagem da deficiência de TPMT. Contudo, estas análises não conseguem identificar todos os doentes com risco de toxicidade grave. Por conseguinte, é necessária uma monitorização regular do hemograma. De um modo geral, são necessárias reduções substanciais da dose para os doentes com deficiência homozigótica de TPMT, para evitar o desenvolvimento da supressão da medula óssea potencialmente fatal.

Foi notificada uma associação possível entre a actividade diminuída da TPMT e leucemias e mielodisplasia secundárias em indivíduos a receber a 6-mercaptopurina em associação com outros citotóxicos (ver secção 4.8).

Imunossupressão

A imunização com uma vacina viva tem o potencial para causar infecção nos hospedeiros imunocomprometidos. Por conseguinte, não se recomendam imunizações com vacinas de organismos vivos.

Hepatotoxicidade

O Xaluprine é hepatotóxico e os testes da função hepática devem ser monitorizados semanalmente durante o tratamento. Pode ser aconselhável uma monitorização mais frequente nos indivíduos com uma doença hepática preexistente ou que estejam a receber outra terapêutica potencialmente hepatotóxica. O doente deve ser instruído a interromper de imediato o tratamento com Xaluprine se a icterícia se tornar visível (ver secção 4.8).

Toxicidade renal

Durante a indução da remissão, quando ocorre uma lise rápida das células, os níveis de ácido úrico no sangue e na urina devem ser monitorizados dada a possibilidade de desenvolvimento de hiperuricemia

e/ou hiperuricosúria, com o risco de nefropatia do ácido úrico. A hidratação e a alcalinização da urina podem minimizar as potenciais complicações renais.

Pancreatite em tratamento não conforme de doentes com doença inflamatória intestinal

Tem sido comunicada a ocorrência de pancreatite, a uma frequência de $\geq 1/100$ a $< 1/10$ (“frequente”) em doentes tratados para indicação sem licença da doença inflamatória intestinal.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Os doentes a receberem terapêutica imunossupressora, incluindo mercaptopurina, apresentam um maior risco de desenvolverem doenças linfoproliferativas e outras doenças malignas, principalmente cânceros da pele (melanoma e não melanoma), sarcomas (Kaposi e não Kaposi) e cancro do colo do útero *in situ*. O aumento do risco parece estar relacionado com a intensidade e duração da imunossupressão. Foi notificado que a descontinuação da terapêutica imunossupressora pode proporcionar uma regressão parcial da doença linfoproliferativa.

Por este motivo, um regime de tratamento que contenha múltiplos imunossupressores (incluindo as tiopurinas) deve ser utilizado com precaução, já que o mesmo pode provocar doenças linfoproliferativas, nalguns casos com notificação de mortes. A combinação de vários imunossupressores, administrados concomitantemente, aumenta o risco de doenças linfoproliferativas associadas ao vírus Epstein-Barr (EBV).

Observaram-se aumentos das aberrações cromossómicas nos linfócitos periféricos de doentes leucémicos, num doente com carcinoma das células renais que recebeu uma dose não declarada de 6-mercaptopurina e em pessoas com doença renal crónica tratados com doses de 0,4 a 1,0 mg/kg/dia.

Considerando a sua acção no ácido desoxirribonucleico (ADN) celular, a 6-mercaptopurina é potencialmente carcinogénica, devendo ser tido em conta o risco teórico de carcinogénese com este tratamento.

Foi relatado linfoma hepatoplénico das células T em doentes com doença inflamatória intestinal* tratados com azatioprina (o pró-fármaco de 6-mercaptopurina) ou 6-mercaptopurina, com ou sem tratamento concomitante com anticorpos anti-TNF alfa. Este raro tipo de linfoma das células T tem um curso agressivo da doença e é, habitualmente, fatal (ver também secção 4.8).

*A doença inflamatória intestinal (IBD) é uma indicação sem licença

Síndrome de ativação macrofágica.

A síndrome de ativação macrofágica (SAM) é uma complicação conhecida e potencialmente fatal que se pode desenvolver em doentes com doenças autoimunes, em especial com doença inflamatória intestinal (DII) (indicação sem licença), sendo que a utilização da mercaptopurina pode conduzir a um aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento desta síndrome. Em caso de ocorrência ou suspeita de SAM, a avaliação e o tratamento devem ser iniciados o mais cedo possível e o tratamento com mercaptopurina deve ser descontinuado. Os médicos devem estar atentos a sintomas de infeção, tais como EBV e citomegalovírus (CMV), pois estes podem desencadear a SAM.

Infeções

Os doentes tratados com 6-mercaptopurina de forma isolada ou em combinação com outros agentes imunossupressores, incluindo corticosteróides, mostraram uma maior susceptibilidade a infeções virais, fúngicas e bacterianas, incluindo infeção grave ou atípica e reativação viral. A doença infecciosa e as complicações podem ser mais graves nestes doentes do que nos doentes não tratados.

Deve ser tida em conta a exposição prévia a, ou infeção com, vírus varicela-zoster antes do início do tratamento. Devem considerar-se as orientações locais, incluindo terapia profilática se necessária. Antes do início do tratamento devem considerar-se testes sorológicos a respeito da hepatite B. Devem considerar-se as orientações locais, incluindo terapia profilática, para casos em que tenham sido confirmados positivos pelos testes sorológicos.. Foram reportados casos de septicemia neutropénica em doentes a receber 6-mercaptopurina para LLA.

Doentes com variante NUDT15

Os doentes que herdaram a mutação do gene NUDT15 estão numa situação de risco mais elevado de toxicidade grave da 6-mercaptopurina como, por exemplo, leucopenia e alopecia, de doses convencionais da terapia de tiopurinas. Habitualmente, requerem uma redução da dose; particularmente os que são homozigotos da variante NUDT15 (ver 4.2). A frequência de NUDT15 c.415C>T possui uma variabilidade étnica de aproximadamente 10 % em asiáticos de leste, 4 % em hispânicos, 0,2 % em europeus e 0 % em africanos. Em qualquer caso, é necessária uma monitorização regular do hemograma.

População pediátrica

Foram notificados casos de hipoglicemia sintomática em crianças com LLA a receber a 6-mercaptopurina (ver secção 4.8). A maioria dos casos notificados ocorreu em crianças com idade inferior a seis anos ou com baixo índice de massa corporal.

Interacções

Quando anticoagulantes orais são administrados de forma concomitante com a 6-mercaptopurina, recomenda-se uma monitorização reforçada da INR (*International Normalised Ratio* - Relação Internacional Normalizada) (ver secção 4.5).

Excipientes

Este medicamento contém aspartame (E951), uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial para os indivíduos que sofrem de fenilcetonúria.

Contém também sódio de para-hidroxibenzoato de metilo e sódio de para-hidroxibenzoato de etilo, que podem causar reacções alérgicas (possivelmente retardadas).

Dado que o medicamento contém sacarose, os doentes com problemas hereditários de intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência da sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento. A utilização prolongada aumenta o risco de cáries dentárias, pelo que a manutenção de um programa de higiene dentária adequado é essencial.

Manuseamento seguro da suspensão

Os pais e os prestadores de cuidados devem evitar o contacto da pele ou das membranas mucosas com Xaluprine. Caso entre em contacto com a pele ou com a mucosa, a suspensão deve ser lavada imediata e meticulosamente com água e sabão (ver secção 6.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A administração da 6-mercaptopurina com alimentos pode diminuir ligeiramente a exposição sistémica, mas é improvável que tenha algum significado clínico. Por conseguinte, Xaluprine pode ser administrado com alimentos ou com o estômago vazio, mas os doentes devem uniformizar o modo de administração. A dose não deve ser tomada com leite ou produtos lácteos, dado que estes contêm xantina oxidase, uma enzima que metaboliza a 6-mercaptopurina e pode, por conseguinte, provocar uma redução da concentração plasmática da mercaptopurina.

Efeitos da mercaptopurina noutros medicamentos

A administração concomitante da vacina contra a febre-amarela é contra-indicada devido ao risco de doença fatal em doentes imunocomprometidos (ver secção 4.3).

As vacinações com outras vacinas de organismos vivos não são recomendadas nos indivíduos imunocomprometidos (ver secção 4.4).

Foi notificada a inibição do efeito anticoagulante da varfarina, quando administrada com a 6-mercaptopurina. Recomenda-se a monitorização do valor INR (*International Normalised Ratio* - Relação Internacional Normalizada) durante a administração concomitante de anticoagulantes orais.

Os agentes citotóxicos podem diminuir a absorção intestinal da fenitoína. Aconselha-se uma monitorização cuidadosa dos níveis séricos de fenitoína. É possível que os níveis de outros antiepilépticos possam ser também alterados. Os níveis séricos de antiepilépticos devem ser rigorosamente monitorizados durante o tratamento com Xaluprine, procedendo a ajustes da dose conforme necessário.

Efeitos de outros medicamentos na mercaptopurina

Quando o alopurinol e o Xaluprine são administrados de forma concomitante, é fundamental administrar apenas um quarto da dose habitual de Xaluprine, dado que o alopurinol diminui a velocidade de metabolismo da 6-mercaptopurina através da xantina oxidase. Do mesmo modo, a utilização de outros inibidores da xantina oxidase, como o febuxostate, pode diminuir o metabolismo da mercaptopurina, sendo que a administração concomitante não é recomendada, na medida em que os dados são insuficientes para determinar uma redução adequada da dose.

Dada a existência de evidência *in vitro* de que os derivados dos aminosalicilatos (por exemplo, olsalazina, messalazina ou sulfassalazina) inibem a enzima TPMT, que metaboliza a 6-mercaptopurina, é aconselhável proceder-se à sua administração com precaução no caso dos doentes que estejam a receber terapêutica concomitante com Xaluprine (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção masculina e feminina

A evidência da teratogenicidade da 6-mercaptopurina nos seres humanos é ambígua. Tanto os homens como as mulheres sexualmente activos devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos três meses depois de receberem a última dose. Os estudos em animais apontam para a ocorrência de efeitos embriotóxicos e embrioletais (ver secção 5.3).

Gravidez

O Xaluprine não deve ser administrado a doentes grávidas ou que possam vir a engravidar sem uma avaliação cuidadosa dos riscos *versus* benefícios.

Têm-se obtido notificações de nascimentos prematuros e baixo peso à nascença após a exposição materna à 6-mercaptopurina. Têm-se também obtido notificações de anomalias congénitas e aborto espontâneo após a exposição materna ou paterna. Foram notificadas múltiplas anomalias congénitas após o tratamento materno com a 6-mercaptopurina em associação com outros agentes quimioterapêuticos.

Um relatório epidemiológico mais recente sugere a inexistência de risco aumentado de nascimentos pré-termo, baixo peso à nascença de termo ou anomalias congénitas em mulheres expostas à mercaptopurina durante a gravidez.

Recomenda-se que os recém-nascidos de mulheres expostas à mercaptopurina durante a gravidez sejam monitorizados para detecção de distúrbios hematológicos e do sistema imunitário.

Amamentação

A 6-mercaptopurina foi identificada no colostro e leite materno de mulheres que estavam a receber tratamento com azatioprina. Como tal, as mães que estejam a receber Xaluprine não devem amamentar.

Fertilidade

Desconhece-se o efeito da terapêutica com a 6-mercaptopurina na fertilidade humana mas existem notificações de homens e mulheres que se tornaram pais depois de receberem o tratamento durante a infância ou a adolescência. Foi notificada uma oligospermia profunda transitória após a exposição à 6-mercaptopurina em associação com corticosteróides.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não é possível prever um efeito prejudicial nestas actividades com base na farmacologia da substância activa.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A principal reacção adversa do tratamento com a 6-mercaptopurina é a supressão da medula óssea que causa leucopenia e trombocitopenia.

No caso da mercaptopurina, existe falta de documentação clínica moderna que possa servir como suporte para determinar com precisão a frequência das reacções adversas.

Lista tabelada de reacções adversas

Os acontecimentos a seguir referidos foram identificados como reacções adversas. As reacções adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) e muito raros ($< 1/10\ 000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reacção adversa
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Infeções bacterianas e virais associadas a neutropenia
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	Raros	Neoplasias, incluindo doenças linfoproliferativas, cancro da pele (melanomas e não melanomas), sarcomas (Kaposi e não Kaposi) e cancro do colo do útero <i>in situ</i> . (ver secção 4.4).
	Muito raros	Leucemia e mielodisplasia secundárias.
	Desconhecidos	Linfoma hepatoplénico das células T* (ver secção 4.4)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Supressão da medula óssea; leucopenia e trombocitopenia
	Frequentes	Anemia
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Artralgia, erupção cutânea, febre medicamentosa
	Raros	Edema facial
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Anorexia
	Desconhecidos	Hipoglicemia [†]
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Estomatite, diarreia, vómitos, náuseas.
	Pouco frequentes	Pancreatite, ulceração oral
	Muito raros	Ulceração intestinal
Afecções hepatobiliares	Frequentes	Estase biliar, hepatotoxicidade
	Pouco frequentes	Necrose hepática
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Raros	Alopecia
	Desconhecidos	Reação de fotossensibilidade
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Raros	Oligospermia transitória

*Em pacientes com doença inflamatória intestinal (IBD), uma indicação sem licença.

[†] Na população pediátrica.

Descrição de reacções adversas seleccionadas

A 6-mercaptopurina é hepatotóxica nos animais e nos seres humanos. Os resultados histológicos nos seres humanos revelaram necrose hepática e estase biliar.

A incidência da hepatotoxicidade varia consideravelmente e pode ocorrer com qualquer dose, mas com mais frequência quando a dose recomendada é excedida.

A monitorização dos testes da função hepática pode permitir uma detecção precoce da hepatotoxicidade. Tal é habitualmente reversível se a terapêutica com a 6-mercaptopurina for suspensa suficientemente cedo, embora possam ter ocorrido lesões hepáticas fatais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

Efeitos gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e anorexia podem ser sintomas iniciais de possível sobredosagem. O efeito tóxico principal ocorre na medula óssea, o que resulta em mielossupressão. É provável que a toxicidade hematológica seja mais profunda com a sobredosagem crónica do que com uma ingestão única de Xaluprine. Podem também ocorrer disfunção hepática e gastroenterite.

O risco de sobredosagem também aumenta quando inibidores da xantina oxidase são administrados de forma concomitante com a 6-mercaptopurina (ver secção 4.5).

Tratamento

Dado que não existe um antídoto conhecido, deve ser realizado um hemograma completo e implementadas medidas de suporte gerais, juntamente com uma transfusão de sangue adequada, se necessário. É possível que as medidas activas (como a utilização de carvão activado ou lavagem gástrica) não sejam eficazes na eventualidade de sobredosagem pela 6-mercaptopurina, excepto no caso de o procedimento poder ser levado a cabo no espaço de 60 minutos após a ingestão.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antineoplásicos, antimetabolitos, análogos da purina, código ATC: L01BB02

Mecanismo de ação

A 6-mercaptopurina é um pró-fármaco inactivo que funciona como um antagonista da purina, mas requer captação celular e anabolismo intracelular em nucleótidos de tioguanina para possuir citotoxicidade. Os metabolitos da 6-mercaptopurina inibem a síntese *de novo* da purina e as interconversões dos nucleótidos purínicos. Os nucleótidos de tioguanina também são incorporados nos ácidos nucleicos e isto contribui para os efeitos citotóxicos da substância activa.

De um modo geral, existe resistência cruzada entre a 6-mercaptopurina e a 6-tioguanina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade da 6-mercaptopurina oral apresenta uma considerável variabilidade inter-individual, que é o resultado provável do seu metabolismo de primeira passagem. Quando administrado por via oral numa dose de 75 mg/m² a 7 doentes pediátricos, a biodisponibilidade correspondeu em média a 16% da dose administrada, com um intervalo de 5 a 37%.

Num estudo comparativo de biodisponibilidade em voluntários adultos saudáveis (n=60), demonstrou-se que 50 mg de Xaluprine suspensão oral é bioequivalente ao comprimido de referência de 50 mg no que respeita à AUC, mas não à C_{máx}. A C_{máx} média (IC de 90%) com a suspensão oral foi 39% (22% - 58%), mais elevada do que a do comprimido, apesar de se ter observado uma menor variabilidade entre participantes (% CV) com a suspensão oral (46%) do que com o comprimido (69%).

Biotransformação

O anabolismo intracelular da 6-mercaptopurina é catalisado por diversas enzimas para acabar por formar nucleótidos de 6-tioguanina (TGN), embora se verifique a formação de uma diversidade de TGN intermédios no caminho para os TGN. A primeira etapa é catalisada pela hipoxantina-guanina fosforribosil-transferase que produz tioinosina monofosfato (TIMP). A 6-mercaptopurina é também sujeita à S-metilação pela enzima tiopurina S-metiltransferase (TPMT), que produz metilmercaptopurina, que é inactiva. Contudo, a TPMT também catalisa a S-metilação do principal metabolito de nucleótido, TIMP, para formar a metiltioinosina monofosfato (mTIMP). Tanto a TIMP como a mTIMP são inibidores da fosforribosil pirofosfato amidotransferase, uma enzima que é importante na síntese *de novo* da purina. A xantina oxidase é a principal enzima catabólica e converte a 6-mercaptopurina no metabolito inactivo, o ácido 6-tiúrico. Este é excretado na urina. Cerca de 7% de uma dose oral é excretado sob a forma de 6-mercaptopurina inalterada no espaço de 12 horas após a administração.

Eliminação

A semi-vida de eliminação da 6-mercaptopurina é de 90 ± 30 minutos mas os metabolitos activos têm uma semi-vida mais longa (cerca de 5 horas) do que o composto principal. A depuração corporal aparente é de 4832 ± 2562 ml/min/m². Observa-se uma entrada reduzida da 6-mercaptopurina no líquido cefalorraquidiano.

A principal via de eliminação da 6-mercaptopurina é por metabolismo.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Genotoxicidade

A 6-mercaptopurina, tal como outros antimetabolitos, é mutagénica e causa aberrações cromossómicas *in vitro* e *in vivo* em ratinhos e ratos.

Carcinogenicidade

Considerando o seu potencial genotóxico, a 6-mercaptopurina é potencialmente carcinogénica.

Teratogenicidade

A 6-mercaptopurina causa embriofetividade e efeitos teratogénicos graves no ratinho, rato, hamster e coelho em doses que não são tóxicas para a mãe. Em todas as espécies, o grau de embriotoxicidade e o tipo de malformações dependem da dose e da fase de gestação no momento da administração.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Goma xantana
Aspartame (E951)
Sumo concentrado de framboesa
Sacarose
Sódio de para-hidroxibenzoato de metilo (E219)
Sódio de para-hidroxibenzoato de etilo (E215)
Sorbato de potássio (E202)
Hidróxido de sódio
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

1 ano

Após abertura: 56 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

Manter o frasco bem fechado (ver secção 6.6).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro de tipo III de cor âmbar com fecho resistente à abertura por crianças (HDPE com revestimento em polietileno expandido) contendo 100 ml de suspensão oral.

Cada embalagem contém um frasco, um adaptador de frasco em HDPE e 2 seringas doseadoras em polietileno (uma seringa roxa graduada para 1 ml e uma seringa branca graduada para 5 ml).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Manuseamento seguro

Qualquer indivíduo que manuseie Xaluprine deve lavar as mãos antes e após a administração de uma dose. Para diminuir o risco de exposição, pais e prestadores de cuidados devem calçar luvas descartáveis quando manusearem Xaluprine.

É de evitar o contacto de Xaluprine com a pele ou as membranas mucosas. Caso entre em contacto com a pele ou com a mucosa, o Xaluprine deve ser lavado imediata e meticulosamente com água e sabão. Os derrames devem ser limpos de imediato.

As mulheres que estão grávidas, que planeiam vir a engravidar ou que estão a amamentar não devem manusear o Xaluprine.

Os pais/prestadores de cuidados e os doentes devem ser informados da necessidade de manter o Xaluprine fora do alcance e da vista das crianças, de preferência num armário fechado à chave. A ingestão acidental pode ser letal para as crianças.

Manter o frasco bem fechado para proteger a integridade do medicamento e minimizar o risco de derrame acidental.

O frasco deve ser vigorosamente agitado durante pelo menos 30 segundos para garantir que a suspensão oral é bem misturada.

Eliminação

O Xaluprine é citotóxico. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para o manuseamento e a eliminação dos medicamentos citotóxicos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nova Laboratories Limited
Martin House
Gloucester Crescent
Wigston, Leicester
LE18 4YL
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/727/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09 de março de 2012

Data da última renovação: 18 de novembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Nova Laboratories Limited
Martin House
Gloucester Crescent
Wigston, Leicester
LE18 4YL
Reino Unido

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xaluprine 20 mg/ml suspensão oral
mercaptopurina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Um ml de suspensão contém 20 mg de mercaptopurina (monohidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: sódio de para-hidroxibenzoato de metilo (E219), sódio de para-hidroxibenzoato de etilo (E215), sorbato de potássio (E202), hidróxido de sódio, aspartame (E951) e sacarose. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão oral.

Frasco de vidro de 100 ml
Adaptador de frasco
Seringas doseadoras de 1 ml e 5 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tomar conforme indicado pelo médico utilizando as seringas doseadoras fornecidas.

Agitar vigorosamente antes da utilização durante pelo menos 30 segundos.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

Eliminar decorridos 56 dias após a abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

Manter o frasco bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nova Laboratories Limited
Martin House
Gloucester Crescent
Wigston, Leicester
LE18 4YL
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/727/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xaluprine 20 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:

SN:

NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xaluprine 20 mg/ml suspensão oral
mercaptopurina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Um ml de suspensão contém 20 mg de mercaptopurina (monohidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: sódio de para-hidroxibenzoato de metilo (E219), sódio de para-hidroxibenzoato de etilo (E215), sorbato de potássio (E202), hidróxido de sódio, aspartame (E951) e sacarose. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão oral.

100 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tomar conforme indicado pelo médico utilizando as seringas doseadoras fornecidas.

Agitar vigorosamente antes da utilização durante pelo menos 30 segundos.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

Eliminar decorridos 56 dias após a abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C

Manter o frasco bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nova Laboratories Limited
Martin House
Gloucester Crescent
Wigston, Leicester
LE18 4YL
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/727/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Xaluprine 20 mg/ml suspensão oral

mercaptopurina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Xaluprine e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Xaluprine
3. Como tomar Xaluprine
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Xaluprine
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xaluprine e para que é utilizado

O Xaluprine contém mercaptopurina. Esta substância pertence a um grupo de medicamentos chamados citotóxicos (também conhecidos por quimioterapia).

O Xaluprine é utilizado para a leucemia linfoblástica aguda (também conhecida por leucemia linfocítica aguda ou LLA). Esta é uma doença de crescimento rápido que aumenta o número de glóbulos brancos novos. Estes glóbulos brancos novos são imaturos (não totalmente formados) e sem capacidade de crescimento e funcionamento adequado. Por conseguinte, não conseguem combater infecções e podem causar hemorragias.

Contacte o seu médico caso deseje obter explicações adicionais sobre esta doença.

2. O que precisa de saber antes de tomar Xaluprine

- Não tome Xaluprine se tem alergia (hipersensibilidade) à mercaptopurina ou a qualquer outro componente de Xaluprine (ver secção 6).
- Não tome a vacina contra a febre-amarela enquanto estiver a tomar Xaluprine dado que pode ser fatal.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Xaluprine

- foi vacinado com a vacina da febre-amarela.
- sofre de problemas nos rins ou no fígado, dado que o seu médico deverá verificar se estes órgãos estão a funcionar correctamente.
- sofre de uma doença em que o seu organismo produz uma quantidade insuficiente da enzima TPMT (tiopurina metiltransferase), dado que o seu médico poderá ter de ajustar a dose.
- está a planear ter um bebé. Isto aplica-se tanto a homens como a mulheres. O Xaluprine pode danificar o seu espermatozóide ou óvulos (ver “Gravidez, amamentação e fertilidade” abaixo).

Se estiver a receber terapêutica imunossupressora, tomar Xaluprine pode aumentar o risco de:

- tumores, incluindo cancro da pele. Assim, quando tomar Xaluprine, evite uma exposição excessiva à luz solar, use roupa que o proteja e aplique protetor solar com um elevado índice de proteção;
- doenças linfoproliferativas
 - o tratamento com Xaluprine aumenta o seu risco de desenvolver um tipo de cancro designado por doença linfoproliferativa. Associado a um regime de tratamento que contenha múltiplos imunossupressores (incluindo as tiopurinas), pode levar à morte,
 - a combinação de vários imunossupressores, administrados em simultâneo, aumenta o risco de doenças do sistema linfático causadas por uma infeção viral [doenças linfoproliferativas associadas ao vírus Epstein-Barr (EBV)].

Tomar Xaluprine pode aumentar o risco de:

- desenvolver uma doença grave denominada síndrome de ativação macrofágica (ativação excessiva dos glóbulos brancos associada a inflamação), que ocorre geralmente em pessoas que sofrem de determinados tipos de artrite.

Alguns doentes com doença inflamatória do intestino que receberam 6-mercaptopurina desenvolveram um tipo de cancro raro e agressivo designado linfoma hepatoesplénico de células T (ver secção 4, Efeitos secundários possíveis).

Infeções

Quando é tratado com Xaluprine, o risco de infeções virais, fúngicas e bacterianas é aumentado e as infeções podem ser mais graves. Ver também a secção 4.

Fale com o seu médico antes de iniciar o tratamento quer tenha tido ou não varicela, herpes-zoster ou hepatite B (uma doença do fígado causada por um vírus).

Mutação do gene NUDT15

Se herdou uma mutação do gene NUDT15 (um gene que está envolvido na decomposição do Xaluprine no corpo), possui um risco mais elevado de infeções e de perda de cabelo e o seu médico pode, neste caso, dar-lhe uma dose mais reduzida..

Evite o contacto de Xaluprine com a sua pele, olhos ou nariz. No caso da entrada accidental nos olhos ou nariz, enxágue a zona com água.

Se não tiver a certeza de que alguma das situações acima referidas se aplica ao seu caso, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Xaluprine.

Crianças e adolescentes

Verificou-se, por vezes, um valor baixo de açúcar no sangue em crianças, principalmente em crianças com menos de seis anos ou com baixo índice de massa corporal. Fale com o médico do seu filho, se isto acontecer.

Outros medicamentos e Xaluprine

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Isto inclui medicamentos à base de plantas.

Mais especificamente, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes:

- outros medicamentos citotóxicos (quimioterapia) – quando utilizados com Xaluprine, existe um maior risco de efeitos secundários, como anemia.
- alopurinol ou febuxostate (utilizados para o tratamento da gota).

- anticoagulantes orais (utilizados para a diluição do sangue).
- olsalazina ou messalazina (utilizados para uma doença intestinal chamada colite ulcerosa).
- sulfassalazina (utilizada para a artrite reumatóide ou colite ulcerosa).
- medicamentos antiepiléticos, como fenitoína e carbamazepina. É possível que os níveis dos medicamentos antiepiléticos no sangue tenham de ser vigiados e as doses ajustadas conforme necessário.

Ao receber vacinas durante a toma de Xaluprine

Se vai tomar uma vacina, é importante que fale previamente com o seu médico ou enfermeiro. Não é recomendada a vacinação com vacinas vivas (como poliomielite, sarampo, papeira e rubéola), dado que estas vacinas podem causar-lhe uma infecção se as receber enquanto está a tomar Xaluprine.

Xaluprine com alimentos e bebidas

O Xaluprine pode ser tomado com alimentos ou com o estômago vazio. Contudo, a escolha deve ser constante de dia para dia.

Não tome Xaluprine ao mesmo tempo que com leite ou produtos lácteos, dado que estes produtos podem tornar o medicamento menos eficaz. Xaluprine deve ser tomado pelo menos 1 hora antes ou 2 horas depois da ingestão de leite ou produtos lácteos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não tome Xaluprine se estiver a planear ter um bebé sem falar primeiro com o seu médico para aconselhamento. Isto aplica-se tanto a homens como a mulheres. O Xaluprine pode danificar o seu esperma ou óvulos. É necessário utilizar um meio anticoncepcional eficaz enquanto você ou o seu parceiro estão a tomar Xaluprine. Tanto os homens como as mulheres devem continuar a utilizar um meio anticoncepcional eficaz durante pelo menos 3 meses após a paragem do tratamento. Se já estiver grávida, deve falar com o seu médico antes de tomar Xaluprine.

O Xaluprine não deve ser manuseado por mulheres que estão grávidas ou a amamentar ou que planeiem engravidar.

Não amamente durante a toma de Xaluprine. Fale com o seu médico, farmacêutico ou parteira para se aconselhar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que o Xaluprine afecte a capacidade de condução de veículos ou utilização de máquinas, mas não foram realizados estudos que confirmem esse facto.

Xaluprine contém aspartame, sódio de para-hidroxibenzoato de metilo (E219), sódio de para-hidroxibenzoato de etilo (E215) e sacarose

O Xaluprine contém aspartame (E951), que contém uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial para os indivíduos que sofrem de fenilcetonúria.

O Xaluprine contém também sódio de para-hidroxibenzoato de metilo (E219) e sódio de para-hidroxibenzoato de etilo (E215), que podem causar reacções alérgicas (possivelmente retardadas).

O Xaluprine contém sacarose. Se o seu médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento. Pode ser prejudicial para os dentes.

3. Como tomar Xaluprine

O Xaluprine deve ser-lhe exclusivamente administrado por um médico especialista com experiência no tratamento de problemas sanguíneos.

- Durante a toma de Xaluprine, o seu médico irá realizar-lhe análises regulares ao sangue. Tal destina-se a verificar o número e tipo de células no sangue e a garantir que o seu fígado está a funcionar correctamente.
- O seu médico pode solicitar ainda a realização de outras análises ao sangue e à urina, para uma vigilância dos níveis de ácido úrico. O ácido úrico é uma substância química de ocorrência natural no organismo, cujos níveis podem aumentar durante a toma de Xaluprine.
- O seu médico pode, por vezes, alterar a dose de Xaluprine em resultado dessas análises.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A dose inicial habitual para adultos, adolescentes e crianças corresponde a 25-75 mg/m² da área de superfície corporal, por dia. O seu médico irá receitar-lhe a dose correcta. Por vezes, o seu médico pode alterar a dose de Xaluprine em resultado, por exemplo, de diferentes testes. Se tiver dúvidas quanto à quantidade de medicamento a tomar, pergunte sempre ao seu médico ou enfermeiro.

É importante tomar Xaluprine à noite para tornar o medicamento mais eficaz.

Pode tomar o seu medicamento com alimentos ou com o estômago vazio, mas a escolha deve ser constante de dia para dia. Deverá tomar o medicamento pelo menos 1 hora antes ou 2 horas depois da ingestão de leite ou produtos lácteos.

A sua embalagem de Xaluprine contém um frasco de medicamento, uma tampa, um adaptador de frasco e duas seringas doseadoras (uma seringa roxa de 1 ml e uma seringa branca de 5 ml). Utilize sempre as seringas fornecidas para a toma do medicamento.

É importante que utilize a seringa doseadora correcta para o seu medicamento. O seu médico ou farmacêutico indicará a seringa que deve ser utilizada em função da dose que foi receitada.

A seringa mais pequena de 1 ml (roxa), marcada de 0,1 ml a 1 ml, é para a medição de doses iguais ou menores que 1 ml. Deve utilizar esta seringa se a quantidade total a tomar for igual ou inferior a 1 ml (cada graduação de 0,1 ml corresponde a 2 mg de mercaptopurina). A seringa maior de 5 ml (branca), marcada de 1 ml a 5 ml, destina-se a medir doses superiores a 1 ml. Deve utilizar esta seringa se a quantidade total a tomar for superior a 1 ml (cada graduação de 0,2 ml corresponde a 4 mg de mercaptopurina).

Se for um dos pais ou um prestador de cuidados que administra o medicamento, lave as mãos antes e depois de administrar uma dose. Limpe os derrames de imediato. Para diminuir o risco de exposição, devem ser calçadas luvas descartáveis durante o manuseamento de Xaluprine.

Caso entre em contacto com a pele, olhos ou nariz, o Xaluprine deve ser lavado imediata e meticulosamente com água e sabão.

Quando utilizar o medicamento, siga as instruções abaixo:



Figura 1

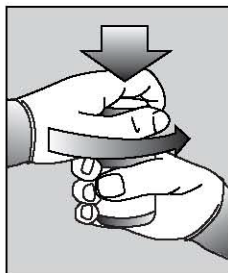


Figura 2

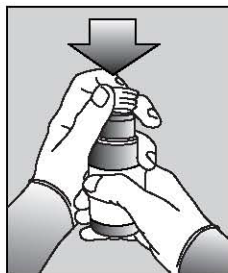


Figura 3



Figura 4



Figura 5

1. Calce luvas descartáveis antes de manusear Xaluprine.
2. **Agite vigorosamente o frasco durante pelo menos 30 segundos** para garantir que o medicamento é bem misturado (**Figura 1**).
3. Retire a tampa do frasco (**Figura 2**), aplique o adaptador com firmeza no topo do frasco e deixe-o colocado para a administração de doses futuras (**Figura 3**).
4. Introduza a ponta da seringa doseadora no orifício do adaptador (**Figura 4**). **O seu médico ou farmacêutico indicarão qual a seringa correcta a utilizar – a seringa de 1 ml (seringa roxa) ou a seringa de 5 ml (seringa branca) – para garantir a administração da dose correcta.**
5. Vire o frasco ao contrário (**Figura 5**).
6. Puxe o êmbolo da seringa para trás para que o medicamento seja retirado do frasco para a seringa. Puxe o êmbolo para trás até ao ponto na escala que corresponde à dose prescrita (**Figura 5**). Se tiver dúvidas quanto à quantidade de medicamento a retirar para a seringa, fale sempre com o seu médico ou enfermeiro para se informar.
7. Vire o frasco para ficar direito e, com cuidado, retire a seringa do adaptador, segurando-a pelo corpo e não pelo êmbolo.
8. Coloque suavemente a ponta da seringa no interior da boca, na parte de dentro da bochecha.
9. Lenta e cuidadosamente, empurre o êmbolo para baixo para introduzir suavemente o medicamento na parte de dentro da bochecha e engula-o. **NÃO empurre o êmbolo à força para baixo, nem esguiche o medicamento para a parte de trás da boca ou da garganta, dado que pode engasgar-se.**
10. Retire a seringa da boca.
11. Engula a dose da suspensão oral e, de seguida, beba um pouco de água. Certifique-se de que não fica medicamento na boca.
12. Coloque a tampa de volta no frasco com o adaptador no lugar. Certifique-se de que a tampa está bem fechada.
13. Lave a seringa com água morna com sabão e enxágue bem. Segure na seringa debaixo de água e mova o êmbolo para cima e para baixo várias vezes, para garantir que o interior da seringa fica limpo. Deixe a seringa secar na totalidade, antes de a utilizar de novo para tomar o medicamento. Conserve a seringa com o medicamento num local higiénico.

Repita os passos acima para cada dose, de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico.

Se tomar mais Xaluprine do que deveria

Se tomar mais Xaluprine do que deveria, deve informar o seu médico ou dirigir-se de imediato a um hospital. É possível que sinta náuseas ou vômitos ou que tenha diarreia. Leve a embalagem do medicamento e este folheto consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Xaluprine

Informe o seu médico. **Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.**

Se parar de tomar Xaluprine

Só deve parar de tomar o seu medicamento se o seu médico assim o indicar. Caso contrário, poderá sofrer uma recaída da doença.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se detectar algum dos seguintes efeitos secundários, fale com o seu médico especialista ou dirija-se de imediato a um hospital:

Reacção alérgica. Os sinais podem incluir:

- erupções na pele
- temperatura alta (febre)
- dor nas articulações
- rosto inchado

Quaisquer sinais de febre ou infecção (garganta inflamada, boca inflamada ou problemas urinários).

Qualquer hematoma (nódoa negra) ou hemorragia (sangramento) **inesperados**, dado que isso pode significar que não estão a ser produzidas células sanguíneas suficientes de um tipo específico.

Caso se sinta **subitamente** indisposto (mesmo com temperatura normal) e sinta dor abdominal e enjoos, isto pode ser um sinal de pâncreas inflamado.

Qualquer amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia).

Se tiver diarreia.

Fale com o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos secundários, que podem também ocorrer com este medicamento:

Muito frequentes (afectam mais de 1 em cada 10 pessoas)

- uma diminuição do número de glóbulos brancos e plaquetas (pode aparecer nas análises ao sangue)

Frequentes (afectam menos de 1 em cada 10 pessoas)

- sensação de enjoo (náuseas ou vómitos)
- lesões no fígado – isto pode surgir nas análises ao sangue
- uma diminuição do número de glóbulos vermelhos, o que pode causar cansaço, fraqueza ou falta de ar – a chamada anemia
- perda de apetite
- diarreia
- inflamação da boca (estomatite)

Pouco frequentes (afectam menos de 1 em cada 100 pessoas)

- úlceras da boca
- pâncreas inflamado*
- dor nas articulações
- erupção na pele
- febre
- lesões permanentes no fígado (necrose hepática)

Raros (afectam menos de 1 em cada 1000 pessoas)

- perda de cabelo

- nos homens: contagem espermática temporariamente baixa
- rosto inchado
- diversos tipos de cancro, incluindo cancro do sangue, linfáticos e da pele

Muito raros (afectam menos de 1 em cada 10 000 pessoas)

- um tipo de leucemia diferente do que está a ser tratado
- úlceras nos intestinos

Outros efeitos secundários (frequência desconhecida)

- um tipo raro de cancro (linfoma hepatosplénico de células T), (ver secção 2, Advertências e precauções).
- Sensibilidade à luz solar que provoca reações cutâneas

Efeitos secundários adicionais em crianças

Baixo valor de açúcar no sangue (hipoglicemia) – a frequência é desconhecida

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xaluprine

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças, de preferência num armário fechado à chave. A ingestão acidental pode ser fatal para as crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 25 °C.
- Manter o frasco bem fechado para impedir que o medicamento se estrague e para reduzir o risco de derrame acidental.
- Após a primeira abertura do frasco, elimine qualquer conteúdo não utilizado decorridos 56 dias.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xaluprine

A substância activa é a mercaptopurina (monohidrato). Um ml de suspensão contém 20 mg de mercaptopurina mono-hidratada.

Os outros componentes são goma xantana, aspartame (E951), sumo concentrado de framboesa, sacarose, sódio de para-hidroxibenzoato de metilo (E219), sódio de para-hidroxibenzoato de etilo (E215), sorbato de potássio (E202), hidróxido de sódio e água purificada (ver secção 2 para mais informações sobre aspartame, sódio de para-hidroxibenzoato de metilo (E219), sódio de para-hidroxibenzoato de etilo (E215) e sacarose).

Qual o aspecto de Xaluprine e conteúdo da embalagem

O Xaluprine é uma suspensão oral de cor rosa a castanha. É acondicionada em frascos de vidro de 100 ml tapados com um fecho resistente à abertura por crianças. Cada embalagem contém um frasco, um adaptador de frasco e duas seringas doseadoras (uma seringa roxa graduada para 1 ml e uma seringa branca graduada para 5 ml). O seu médico ou farmacêutico indicarão qual a seringa correcta a utilizar dependendo da dose que foi prescrita.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Nova Laboratories Limited
Martin House, Gloucester Crescent
Wigston, Leicester
LE18 4YL, Reino Unido

Este folheto foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO IV

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para mercaptopurina, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Os doentes que recebem tratamento com 6-mercaptopurina que desenvolvem mielossupressão estão numa situação de risco mais elevado de desenvolverem infeções. Considerando as notificações espontâneas de casos de infeções recebidas e as publicadas, incluindo infeções graves como hepatite B, varicela zoster e pneumonia por pneumocystis jirovecii durante o período de notificação deste PSUSA e a relação temporária potencial, a proposta do Titular da autorização de introdução no mercado apoiada pelo PRAC para atualizar a secção 4.4 do RCM para incluir uma advertência relativa e a adicionar “infeções bacterianas e virais” e “infeções associadas a neutropenia” como novas reações adversas indesejáveis com uma frequência “pouco frequente” na secção 4.8 do RCM.

Com base em publicações recentes, pode concluir-se que o risco de leucopenia e alopecia induzidas das tiopurinas é significativamente aumentado em doentes positivos para a variante mutada nudix hidrolase 15 (NUDT15)R139 C. Este fator genético é frequentemente observado em doentes com ascendência em vastas áreas da Ásia, incluindo populações japonesas, coreanas e chinesas. Com base em dados derivados de literatura publicada, o PRAC considerou que existe atualmente evidência disponível suficiente para atualizar as secções 4.2 e 4.4 do RCM para incluir uma nova advertência sobre o risco acrescido de toxicidade grave em doentes com gene mutado NUDT15 herdado tratados com 6-mercaptopurina. Não existem atualmente dados disponíveis para apoiar os médicos encarregados para iniciarem testes genéticos antes da utilização do produto. No entanto, o PRAC aceitou incluir uma declaração de que pode ser considerado um teste genotípico de NUDT15 antes do início do tratamento.

Deste modo, em vista dos dados apresentados no PSUR analisado, o PRAC considerou que foram garantidas as alterações à informação do medicamento que contém mercaptopurina. O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à mercaptopurina, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém mercaptopurina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.