

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xaluprine 20 mg/ml sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di sospensione contiene 20 mg di mercaptopurina (come monoidrato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale.

La sospensione è di colore da rosa a marrone.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

25 mg/m ²			50 mg/m ²			75 mg/m ²		
BSA (m ²)	Dose (mg)	Volume (ml)	BSA (m ²)	Dose (mg)	Volume (ml)	BSA (m ²)	Dose (mg)	Volume (ml)
0,20 - 0,29	6	0,3	0,20 - 0,23	10	0,5	0,20 - 0,23	16	0,8
0,30 - 0,36	8	0,4	0,24 - 0,26	12	0,6	0,24v0,26	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

La 6-mercaptopurina è metabolizzata dall'enzima polimorfico TPMT. I pazienti con attività del TPMT scarsa o non ereditaria sono a maggior rischio di grave tossicità derivante da dosi convenzionali di mercaptopurina e richiedono di norma una sostanziale riduzione della dose. La genotipizzazione o la fenotipizzazione del TPMT possono essere impiegate per individuare i pazienti con una ridotta o assente attività di TPMT. Il test del TPMT non può sostituire il monitoraggio

ematologico nei pazienti trattati con Xaluprine. La dose iniziale ottimale per pazienti con una deficienza omozigote non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

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

Insufficienza renale

Poiché la farmacocinetica della 6-mercaptopurina non è stata studiata formalmente nell'insufficienza renale, non sono possibili raccomandazioni specifiche in merito alla dose. Poiché una funzionalità renale compromessa può avere come conseguenza una più lenta eliminazione della mercaptopurina e dei suoi metaboliti e quindi un maggiore effetto cumulativo, si devono considerare dosi iniziali ridotte in pazienti con una ridotta funzionalità renale. È necessario monitorare con attenzione i pazienti per rilevare reazioni avverse connesse alla dose.

Insufficienza epatica

Poiché la farmacocinetica della 6-mercaptopurina non è stata studiata formalmente nell'insufficienza epatica, non sono possibili raccomandazioni specifiche in merito alla dose. Data la possibilità di una ridotta eliminazione della mercaptopurina, si devono considerare dosi iniziali ridotte in pazienti con una ridotta funzionalità epatica. È necessario monitorare con attenzione i pazienti per rilevare reazioni avverse connesse alla dose (vedere paragrafo 4.4).

Sostituzione delle compresse con la sospensione orale e viceversa

La 6-mercaptopurina è disponibile anche in compresse. La sospensione orale e le compresse di 6-mercaptopurina non sono bioequivalenti rispetto alla concentrazione di picco nel plasma e si raccomanda quindi un monitoraggio ematologico intensificato del paziente in caso di sostituzione delle formulazioni (vedere paragrafo 5.2).

Associazione con inibitori della xantina ossidasi

L'allopurinolo e altri inibitori della xantina ossidasi diminuiscono la velocità del catabolismo della 6-mercaptopurina. In caso di somministrazione concomitante di allopurinolo e 6-mercaptopurina è essenziale che la dose normale di 6-mercaptopurina sia ridotta a un quarto. Altri inibitori della xantina ossidasi devono essere evitati (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con variante di NUDT15

I pazienti che hanno ereditato il gene NUDT15 mutato sono a maggiore rischio di tossicità severa da 6-mercaptopurina (vedere paragrafo 4.4). Questi pazienti richiedono in genere una riduzione della dose, in particolare quelli omozigoti per la variante di NUDT15 (vedere paragrafo 4.4). È possibile valutare l'opportunità di eseguire test genotipici delle varianti di NUDT15 prima di iniziare la terapia con 6-mercaptopurina. In ogni caso, è necessario l'attento monitoraggio dell'emocromo.

Modo di somministrazione

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

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

Xaluprine può essere assunta con il cibo o a stomaco vuoto, ma i pazienti devono standardizzare il modo di somministrazione. La dose non deve essere assunta con latte o latticini (vedere paragrafo 4.5).

L'assunzione di Xaluprine deve avvenire almeno un'ora prima o due ore dopo l'assunzione di latte o latticini.

La 6-mercaptopurina presenta una variazione diurna della farmacocinetica e dell'efficacia. La somministrazione serale può ridurre il rischio di recidive rispetto alla somministrazione mattutina. La dose giornaliera di Xaluprine deve quindi essere assunta nelle ore serali.

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

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Citotossicità e monitoraggio ematologico

Il trattamento con 6-mercaptopurina causa mielosoppressione, che induce leucopenia, trombocitopenia e, meno frequentemente, anemia. È necessario un attento monitoraggio dei parametri ematologici durante la terapia. Poiché il numero di leucociti e piastrine continua a ridursi dopo aver sospeso la somministrazione, si deve interrompere immediatamente il trattamento al primo segnale di un forte calo anomalo di tale numero. La mielosoppressione è reversibile purché la 6-mercaptopurina sia sospesa tempestivamente.

Alcuni individui con deficienza ereditaria dell'attività dell'enzima TPMT sono molto sensibili all'effetto mielosoppressivo della 6-mercaptopurina e sono portati a sviluppare rapidamente una mielodepressione a seguito all'avvio del trattamento con 6-mercaptopurina. Tale problema potrebbe essere aggravato dalla somministrazione concomitante di sostanze attive che inibiscono il TPMT, quali olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. In alcuni laboratori è possibile eseguire un test della deficienza di TPMT, sebbene tali test non abbiano dimostrato di individuare tutti i pazienti a rischio di grave tossicità. È pertanto necessario un attento monitoraggio delle conte delle cellule ematiche. Per i pazienti con una deficienza omozigote di TPMT sono necessarie di norma riduzioni sostanziali della dose per evitare l'insorgenza di una mielosoppressione pericolosa per la sopravvivenza.

È stata riferita una possibile associazione tra una diminuita attività del TPMT e l'insorgenza di leucemie secondarie e mielodisplasie in individui trattati con 6-mercaptopurina in combinazione con altri farmaci citotossici (vedere paragrafo 4.8).

Immunosoppressione

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

Epatotossicità

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

Tossicità renale

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

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

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

Mutagenesi e cancerogenesi

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

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

Sono stati osservati incrementi delle aberrazioni cromosomiche nei linfociti periferici di pazienti leucemici, in un paziente con ipernefroma che riceveva una dose non stabilita di 6-mercaptopurina e in pazienti con malattia cronica renale trattati con dosi di 0,4 - 1,0 mg/kg/al giorno.

In considerazione della sua azione sull'acido desossiribonucleico cellulare (DNA), la 6-mercaptopurina è potenzialmente cancerogena e si deve tener conto del rischio teorico di cancerogenesi con il trattamento.

È stato riportato linfoma epatosplenico a cellule T in pazienti con malattia infiammatoria intestinale* trattati con azatioprina (il profarmaco di 6-mercaptopurina) o 6-mercaptopurina, con o senza trattamento concomitante con anticorpo anti-TNF alfa. Questo raro tipo di linfoma a cellule T ha un decorso aggressivo ed è generalmente fatale (vedere anche il paragrafo 4.8).

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

Sindrome da attivazione macrofagica

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

Infezioni

I pazienti trattati con 6-mercaptopurina da sola o in combinazione con altri agenti immunosoppressori, come i corticosteroidi, hanno mostrato una maggiore sensibilità a infezioni virali, micotiche e batteriche, compresa infezione severa o atipica e riattivazione virale. La malattia infettiva e le complicazioni possono essere più gravi in questi pazienti rispetto a quelli non trattati.

Prima di iniziare il trattamento dovrebbero essere tenute in considerazione precedenti esposizioni o infezioni da virus varicella zoster. Considerare eventualmente le linee guida locali, compresa la terapia profilattica, se necessaria. Valutare l'opportunità di eseguire test sierologici per l'epatite B prima di iniziare il trattamento. Considerare eventualmente le linee guida locali, compresa la terapia profilattica, nei casi confermati positivi dai test sierologici. Nei pazienti che ricevono 6-mercaptopurina per l'ALL sono stati segnalati casi di sepsi neutropenica.

Pazienti con variante di NUDT15

I pazienti che hanno ereditato il gene NUDT15 mutato sono a maggiore rischio di tossicità severa da 6-mercaptopurina, come leucopenia precoce e alopecia, con le dosi convenzionali della terapia con tiopurine. Questi pazienti richiedono in genere una riduzione della dose, in particolare quelli omozigoti per la variante di NUDT15 (vedere paragrafo 4.2). La frequenza di NUDT15 c.415C>T presenta una variabilità etnica del 10% circa nelle persone originarie dell'Asia orientale, del 4% negli ispanici, dello 0,2% negli europei e dello 0% negli africani. In ogni caso, è necessario l'attento monitoraggio dell'emocromo.

Popolazione pediatrica

Sono stati riferiti casi di ipoglicemia sintomatica in bambini con ALL che ricevevano 6-mercaptopurina (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi riferiti hanno riguardato bambini di età inferiore a sei anni o con basso indice di massa corporea.

Interazioni

In caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti orali con la 6-mercaptopurina, si raccomanda un monitoraggio rafforzato del rapporto normalizzato internazionale (INR) (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Questo medicinale contiene aspartame (E951), fonte di fenilalanina. Può essere dannoso per i pazienti affetti da fenilchetonuria.

Inoltre contiene metilparaidrossibenzoato di sodio ed etilparaidrossibenzoato di sodio, che possono provocare reazioni allergiche (anche di tipo ritardato).

Considerato il contenuto di saccarosio, i pazienti con rare patologie ereditarie di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza della sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo farmaco. Si raccomanda di rispettare un'adeguata igiene orale in quanto l'utilizzo a lungo termine aumenta il rischio di carie dentaria.

Manipolazione sicura della sospensione

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione di 6-mercaptopurina con il cibo potrebbe ridurre lievemente l'esposizione sistemica, ma è improbabile che ciò abbia una rilevanza dal punto di vista clinico. Xaluprine può quindi essere assunta con il cibo o a stomaco vuoto, ma i pazienti devono standardizzare il modo di somministrazione. La dose non deve essere assunta con latte o latticini poiché questi contengono xantina ossidasi, un enzima che metabolizza la 6-mercaptopurina e potrebbe quindi causare una riduzione delle concentrazioni di mercaptopurina nel plasma.

Effetti della mercaptopurina su altri medicinali

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

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

È stata riferita inibizione dell'effetto anticoagulante del warfarin in concomitanza all'assunzione della 6-mercaptopurina. In caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti orali si raccomanda il monitoraggio del rapporto normalizzato internazionale (INR).

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

Effetti di altri medicinali sulla mercaptopurina

Quando Xaluprine viene somministrata in concomitanza con l'allopurinolo è essenziale ridurre la dose di Xaluprine a un quarto rispetto a quella abituale, perché l'allopurinolo riduce la velocità di metabolismo della 6-mercaptopurina tramite xantina ossidasi. Anche altri inibitori della xantina ossidasi, quale il febuxostat, possono ridurre il metabolismo della mercaptopurina e la somministrazione concomitante non è raccomandata in quanto i dati sono insufficienti per determinare una adeguata riduzione della dose.

Poiché vi sono evidenze *in vitro* che i derivati aminosalicilati (per esempio olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inibiscono l'enzima TPMT, che metabolizza la 6-mercaptopurina, questi devono essere somministrati con cautela ai pazienti che sono contemporaneamente in terapia con Xaluprine (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione in uomini e donne

Le prove della teratogenicità della 6-mercaptopurina nell'uomo sono incerte. Uomini e donne sessualmente attivi devono usare metodi contraccettivi efficaci, durante il trattamento e per almeno tre mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose. Studi nell'animale indicano effetti embriotossici ed embriofetali (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

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

Sono stati riferiti nascite premature e basso peso alla nascita in seguito a esposizione materna alla 6-mercaptopurina. Sono stati riportati anche anomalie congenite e aborti spontanei a seguito di esposizione materna o paterna. A seguito del trattamento della madre con 6-mercaptopurina in associazione con altri agenti chemioterapici sono state riferite anomalie congenite multiple.

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

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

Allattamento al seno

La 6-mercaptopurina è stata rilevata nel colostro e nel latte di donne in trattamento con azatioprina; pertanto, le donne che assumono Xaluprine non devono allattare al seno.

Fertilità

Non è noto l'effetto della 6-mercaptopurina sulla fertilità nell'uomo, ma sono state riferite gravidanze portate a termine con successo dopo il trattamento della madre o del padre durante l'infanzia o l'adolescenza. Una oligospermia transitoria profonda è stata riferita a seguito di esposizione alla 6-mercaptopurina in associazione con corticosteroidi.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il principale effetto indesiderato della terapia con 6-mercaptopurina è la mielosoppressione che induce leucopenia e trombocitopenia.

Per la 6-mercaptopurina c'è una carenza di documentazione clinica moderna che possa servire a supporto per la determinazione accurata della frequenza degli effetti indesiderati.

Elenco in forma di tabella delle reazioni avverse

I seguenti eventi sono stati individuati quali reazioni avverse. Le reazioni avverse sono riportate per classe di organi e sistemi e per frequenza: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) e molto rari ($< 1/10\ 000$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classe di organi e sistemi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni e infestazioni	Non comune	Infezioni batteriche e virali, infezioni associate a neutropenia
Neoplasie benigne, maligne e non specificate (compresi cisti e polipi)	Rari	Neoplasie, fra cui disordini linfoproliferativi, tumori della pelle (melanomi e non melanomi), sarcomi (di Kaposi e non di Kaposi) e tumore della cervice uterina in situ (vedere paragrafo 4.4).
	Molto rari	Leucemia secondaria e mielodisplasia
	Sconosciuti	Linfoma epatosplenico a cellule T* (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comuni	Mielosoppressione; leucopenia e trombocitopenia
	Comuni	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non comuni	Artralgia; rash cutaneo; febbre da farmaco
	Rari	Edema facciale
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comuni	Anoressia
	Sconosciuti	Ipoglicemia [†]
Patologie gastrointestinali	Comuni	Stomatite, diarrea, vomito, nausea.
	Non comuni	Pancreatite, ulcerazioni del cavo orale
	Molto rari	Ulcere a livello intestinale
Patologie epatobiliari	Comuni	Stasi biliare, epatotossicità
	Non comuni	Necrosi epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rari	Alopecia
	Sconosciuti	Reazione di fotosensibilità
Disturbi dell'apparato riproduttivo e mammari	Rari	Oligospermia transitoria

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

† Nella popolazione pediatrica.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La 6–mercaptipurina è epatotossica negli animali e nell'uomo. I reperti istologici nell'uomo hanno mostrato necrosi epatica e stasi biliare.

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

Il monitoraggio della funzionalità epatica può permettere di scoprire precocemente l'insorgenza di tossicità epatica, che è comunque reversibile se viene subito sospesa la somministrazione della 6-mercaptipurina. Si sono tuttavia verificati casi di danno epatico irreversibile con esito letale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

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

Il rischio di sovradosaggio aumenta anche quando la 6-mercaptipurina si somministra insieme a inibitori della xantina ossidasi (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento

Non essendo conosciuto alcun antidoto, si deve monitorare attentamente il quadro ematico ed attuare misure di supporto generali insieme a opportune trasfusioni ematiche se ritenute necessarie. Nel caso di sovradosaggio con 6-mercaptipurina, misure attive (quali l'uso di carbone attivato o lavanda gastrica) possono non essere efficaci, a meno che le procedure non siano iniziate entro 60 minuti dalla ingestione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

La 6–mercaptipurina è un pro-farmaco inattivo che agisce come antagonista della purina, ma per dar luogo a citotossicità richiede l'uptake cellulare e l'anabolismo intracellulare ai nucleotidi della tioguanina. I metaboliti della 6–mercaptipurina inibiscono la sintesi de novo delle purine e le interconversioni dei nucleotidi purinici. I nucleotidi della tioguanina sono anche incorporati negli acidi nucleici e questo contribuisce agli effetti citotossici del principio attivo.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità della 6-mercaptopurina orale mostra una considerevole variabilità inter-individuale, che probabilmente deriva dal suo metabolismo di first-pass (primo passaggio). In seguito alla somministrazione orale di una dose di 75 mg/m² a 7 pazienti pediatriche, la biodisponibilità è stata in media il 16% della dose somministrata, con un range dal 5 al 37%.

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della 6-mercaptopurina è di 90 ± 30 minuti, ma i metaboliti attivi hanno una emivita più lunga (approssimativamente 5 ore) rispetto al composto precursore. La clearance apparente totale è di 4832 ± 2562 ml/min/m². Il passaggio della 6-mercaptopurina nel liquido cerebrospinale è scarso.

La principale via di eliminazione della 6-mercaptopurina è la trasformazione metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Genotossicità

Come altri metaboliti, la 6-mercaptopurina è mutagena e causa aberrazioni cromosomiche *in vitro* e *in vivo* nel topo e nel ratto.

Cancerogenicità

In considerazione del suo potenziale genotossico, la 6-mercaptopurina è potenzialmente cancerogena.

Teratogenicità

La 6-mercaptopurina, a dosi non tossiche per la madre, causa embriofetale e gravi effetti teratogeni nel topo, ratto, criceto e coniglio. In tutte le specie il grado di embriotossicità e il tipo di malformazioni dipendono dalla dose e dal periodo di gestazione al momento della somministrazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gomma xanthan
Aspartame (E951)
Succo di lampone concentrato
Saccarosio
Metilparaidrossibenzoato di sodio (E219)
Etilparaidrossibenzoato di sodio (E215)
Sorbato di potassio (E202)
Idrossido di sodio
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

15 mesi

Dopo la prima apertura: 56 giorni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il flacone ben chiuso (vedere paragrafo 6).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione sicura

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

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

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

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

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

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

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nova Laboratories Ireland Limited
3rd Floor, Ulysses House
Foley Street, Dublin 1
D01 W2T2
Irlanda

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

EU/1/11/727/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 marzo 2012

Data del rinnovo più recente: 18 novembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

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

Nova Laboratories Limited
Martin House
Gloucester Crescent
Wigston, Leicester
LE18 4YL
Regno Unito

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.