

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Xaluprine 20 mg/ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml suspenzije sadrži 20 mg merkaptopurin hidrata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedan ml suspenzije sadrži 3 mg aspartama, 1 mg metilparahidroksibenzoata (u obliku natrijeve soli), 0,5 mg etilparahidroksibenzoata (u obliku natrijeve soli) i saharozu (u tragovima).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Suspenzija je ružičaste do smeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xaluprine je indiciran za liječenje akutne limfoblastične leukemije (ALL) u odraslih, adolescenata i djece.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Xaluprine treba nadzirati liječnik ili drugi zdravstveni radnici iskusni u liječenju bolesnika s ALL-om.

Doziranje

Doza se pažljivo prilagođava uzimajući u obzir uočenu hematotoksičnost i individualne potrebe bolesnika u okviru aktivnog protokola liječenja. Ovisno o fazi liječenja, početne ili ciljne doze općenito se kreću između 25 i 75 mg/m² tjelesne površine po danu, ali bi trebale biti niže u bolesnika s reduciranom ili odsutnom aktivnošću enzima tiopurin metiltransferaze (TPMT) ili Nudix hidrolaze 15 (NUDT15) (vidjeti dio 4.4).

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

Posebne populacije

Starije osobe

Nisu provedena specifična ispitivanja u starijih osoba. No, preporučuje se nadzor funkcije bubrega i jetre u ovih bolesnika te, u slučaju bilo kakvog oštećenja, eventualno smanjenje doze lijeka Xaluprine.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da farmakokinetika merkaptopurina nije službeno ispitivana u osoba s oštećenjem funkcije bubrega, ne mogu se dati posebne preporuke o doziranju. Budući da oštećena funkcija bubrega može dovesti do sporije eliminacije merkaptopurina i njegovih metabolita i time do većeg kumulativnog učinka, dolazi u obzir smanjenje početne doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike zbog razvoja nuspojava povezanih s dozom.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da farmakokinetika merkaptopurina nije službeno ispitivana u osoba s oštećenjem funkcije jetre, ne mogu se dati posebne preporuke o doziranju. S obzirom na mogućnost smanjene eliminacije merkaptopurina, dolazi u obzir smanjenje početne doze u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike zbog mogućeg razvoja nuspojava povezanih s dozom (vidjeti dio 4.4).

Prijelaz s tableta na oralnu suspenziju i obrnuto

Merkaptopurin je dostupan i u tabletama. Oralna suspenzija merkaptopurina i tablete nisu bioekvivalentne s obzirom na vršne koncentracije u plazmi te se stoga savjetuje intenzivno praćenje hematoloških parametara u bolesnika pri zamjeni farmaceutskih oblika lijeka (vidjeti dio 5.2).

Kombinacija s inhibitorima ksantin oksidaze

Alopurinol i drugi inhibitori ksantin oksidaze smanjuju brzinu katabolizma merkaptopurina. Kad se alopurinol i merkaptopurin primjenjuju istodobno, nužno je primijeniti samo četvrtinu uobičajene doze merkaptopurina. Druge inhibitore ksantin oksidaze potrebno je izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s varijantom TPMT-a

Merkaptopurin se metabolizira putem polimorfnog enzima TPMT. Bolesnici s naslijeđenom niskom aktivnošću ili nepostojanjem aktivnosti TPMT-a pod povećanim su rizikom od teške toksičnosti standardnih doza merkaptopurina te im je općenito potrebno znatno smanjiti dozu. Za identifikaciju bolesnika bez aktivnosti ili s reduciranom aktivnošću TPMT-a može se koristiti genotipiziranje ili fenotipiziranje TPMT-a. Testiranje TPMT-a ne može biti zamjena za praćenje hematoloških parametara u bolesnika koji primaju Xaluprine. Optimalna početna doza za bolesnike koji su homozigoti za deficit enzima nije utvrđena (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s varijantom NUDT15

Bolesnici s naslijeđenom varijantom gena *NUDT15* pod povećanim su rizikom od teške toksičnosti merkaptopurina (vidjeti dio 4.4). Tim je bolesnicima općenito potrebno smanjiti dozu, osobito onima koji su homozigoti za varijantu *NUDT15* (vidjeti dio 4.4). Prije početka liječenja merkaptopurinom može se uzeti u obzir genotipizacija varijanti *NUDT15*. U svakom slučaju, potrebno je pomno praćenje krvne slike.

Način primjene

Xaluprine je namijenjen za peroralnu primjenu i zahtijeva redisperziju (snažnim protresanjem najmanje 30 sekundi) prije doziranja.

Dvije štrcaljke za doziranje (1 ml i 5 ml) dostupne su za točnu primjenu propisane doze oralne suspenzije. Zdravstvenom radniku se preporučuje da savjetuje bolesniku ili njegovom njegovatelju koje štrcaljke koristiti kako bi osigurao primjenu točnog volumena.

Xaluprine se može uzimati s hranom ili natašte, ali uvijek na isti način. Dozu se ne smije uzeti s mlijekom ili mliječnim proizvodima (vidjeti dio 4.5). Xaluprine je potrebno uzeti najmanje sat vremena prije ili 2 sata nakon konzumiranja mlijeka ili mliječnih proizvoda.

Merkaptopurin pokazuje diurnalne varijacije u farmakokinetici i djelotvornosti. Primjena navečer u usporedbi s onom ujutro može smanjiti rizik od relapsa. Stoga je dnevnu dozu lijeka Xaluprine potrebno uzeti navečer.

Kako bi se omogućila isporuka točne i konzistentne dnevne doze do želuca, nakon svake doze lijeka Xaluprine potrebno je popiti vodu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna uporaba s cjepivom protiv žute groznice (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Citotoksičnost i praćenje hematoloških parametara

Liječenje merkaptopurinom uzrokuje supresiju koštane srži koja dovodi do leukopenije i trombocitopenije te rjeđe do anemije. Tijekom liječenja potrebno je pažljivo pratiti hematološke parametre. Broj leukocita i trombocita se nastavlja smanjivati i nakon završetka liječenja pa je odmah po pojavi znatnijeg pada broja stanica liječenje potrebno prekinuti. Supresija koštane srži je reverzibilna ako se liječenje merkaptopurinom prekine dovoljno rano.

Bolesnici s varijantom *TPMT*-a

Bolesnici s naslijeđenom varijantom gena *TPMT* čija je posljedica manjak ili odsutnost enzima *TPMT* vrlo su osjetljivi na mijelosupresivni učinak merkaptopurina i skloni brzom razvijanju supresije koštane srži nakon početka liječenja merkaptopurinom. Problem može pogoršati istodobna primjena s djelatnim tvarima koje inhibiraju *TPMT* poput olsalazina, mesalazina ili sulfalazina. Neki laboratoriji provode testiranje deficita *TPMT*-a iako se nije pokazalo da takvi testovi otkrivaju sve bolesnike pod rizikom od izrazite toksičnosti. Stoga je potrebno pomno praćenje krvne slike. Znatne redukcije doze općenito su nužne u bolesnika koji su homozigoti za deficit *TPMT*-a kako bi se izbjegla životno ugrožavajuća supresija koštane srži.

Moguća povezanost smanjenja aktivnosti *TPMT*-a i sekundarnih leukemija i mijelodisplazija uočena je u osoba koji primaju merkaptopurin u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s varijantom *NUDT15*

Bolesnici s naslijeđenom varijantom gena *NUDT15* pod povećanim su rizikom od teške toksičnosti merkaptopurina, kao što su rana leukopenija i alopecija, od uobičajenih doza tiopurina. Njima je općenito potrebno smanjiti dozu, osobito onima koji su homozigoti za varijantu *NUDT15* (vidjeti dio 4.2). Učestalost *NUDT15* c.415C>T ima etničku varijabilnost od otprilike 10 % u istočnih Azijata, 4 % u Latinoamerikanaca, 0,2 % u Europljana i 0 % u Afrikanaca. U svakom slučaju, potrebno je pomno praćenje krvne slike.

Imunosupresija

Imunizacija uporabom živih cjepiva može uzrokovati infekcije u imunokompromitiranih osoba. Stoga se ne preporučuje imunizacija živim cjepivima.

Bolesnici u remisiji nikad ne smiju primiti živa cjepiva dok se ne utvrdi da bi bolesnik mogao dobro reagirati na cjepivo. Interval između prekida kemoterapije i obnove sposobnosti bolesnika da dobro reagira na cjepivo ovisi o intenzitetu i vrsti lijekova korištenih za imunosupresiju, osnovnoj bolesti i drugim čimbenicima.

Dozu merkaptopurina možda će trebati smanjiti ako se ta tvar kombinira s drugim lijekovima čija je primarna ili sekundarna toksičnost mijelosupresija (vidjeti dio 4.5).

Hepatotoksičnost

Xaluprine je hepatotoksičan pa je potrebno svaki tjedan tijekom liječenja ponavljati testove jetrene funkcije. Češće praćenje može biti preporučljivo u onih bolesnika koji imaju već postojeću bolest jetre ili u onih koji primaju potencijalno hepatotoksično liječenje. Bolesnike je potrebno savjetovati da u slučaju pojave žutice odmah prekinu liječenje lijekom Xaluprine (vidjeti dio 4.8).

Bubrežna toksičnost

Tijekom indukcije remisije kada dolazi do izrazitog raspadanja stanica, potrebno je pratiti razinu urične kiseline u krvi i mokraći zbog mogućnosti razvoja hiperuricemije i/ili hiperurikozurije te posljedično akutne uratne nefropatije. Hidracija i alkalizacija mokraće mogu smanjiti rizik od nastanka bubrežnih komplikacija.

Pankreatitis u liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva izvan odobrene indikacije

Učestalost pankreatitisa u bolesnika liječenih zbog upalne bolesti crijeva, koja nije odobrena indikacija, bila je od $\geq 1/100$ do $< 1/10$ („često“).

Mutagenost i kancerogenost

U bolesnika koji primaju terapiju imunosupresivima, uključujući merkaptopurin postoji povećani rizik od nastanka limfoproliferativnih poremećaja i drugih zloćudnih bolesti, posebice raka kože (melanomski i nemelanomski), sarkoma (Kaposijev i ne-Kaposijev) te raka vrata maternice *in situ*. Smatra se da je povećani rizik povezan sa stupnjem i trajanjem imunosupresije. Zabilježeno je da prekidom imunosupresije može doći do djelomične regresije limfoproliferativnog poremećaja.

Stoga je potreban oprez pri primjeni režima liječenja koji sadrži višestruke imunosupresive (uključujući tiopurine) jer bi moglo doći do limfoproliferativnih poremećaja, među kojima su zabilježeni i neki sa smrtnim ishodom. Kombinacija višestrukih imunosupresiva koji se istodobno primjenjuju povećava rizik od limfoproliferativnih poremećaja povezanih s Epstein-Barrovim virusom (EBV).

Povećani broj kromosomskih aberacija zabilježen je u perifernim limfocitima bolesnika s leukemijom, u bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica koji je primao nepoznatu dozu merkaptopurina te u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega liječenih dozama od 0,4 do 1,0 mg/kg/danu.

S obzirom na njegov učinak na staničnu deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA), merkaptopurin je potencijalno kancerogen pa je tijekom liječenja potrebno uzeti u obzir teorijski rizik od kancerogeneze.

Hepatosplenični T-stanični limfom prijavljen je u bolesnika s upalnom bolesti crijeva* liječenih azatioprinom (predlijek merkaptopurina) ili merkaptopurinom, sa ili bez istodobnog liječenja s anti-TNF alfa antitijelima. Ovaj rijetki oblik T-staničnog limfoma ima agresivan tijek i obično je smrtonosan (vidjeti također dio 4.8).

*upalna bolest crijeva (UC) nije odobrena indikacija.

Sindrom aktivacije makrofaga.

Sindrom aktivacije makrofaga poznat je i po život opasan poremećaj koji se može razviti u bolesnika s autoimunim bolestima, osobito s upalnom bolesti crijeva (neodobrena indikacija) te bi mogla postojati povećana podložnost za razvoj te bolesti pri primjeni merkaptopurina. Ako se pojavi sindrom aktivacije makrofaga ili se na njega posumnja, potrebno je započeti procjenu i liječenje što je prije moguće te je potrebno prekinuti liječenje merkaptopurinom. Liječnici trebaju obratiti pozornost na simptome infekcije, kao što su one izazvane EBV-om i citomegalovirusom (CMV), jer su one poznati pokretači sindroma aktivacije makrofaga.

Infekcije

Bolesnici liječeni samo merkaptopurinom ili u kombinaciji s drugim imunosupresivnim agensima, uključujući kortikosteroide, pokazali su povećanu podložnost virusnim, gljivičnim i bakterijskim infekcijama, uključujući teške ili atipične infekcije i reaktivaciju virusa. Zarazna bolest i komplikacije mogu biti puno teže u tih bolesnika za razliku od neliječenih bolesnika.

Prije početka liječenja trebalo bi uzeti u obzir je li bolesnik prethodno izložen virusu varicella zoster ili zaražen virusom varicella zoster. Mogu se razmotriti lokalne smjernice, uključujući profilaktičko liječenje, prema potrebi. Trebalo bi razmotriti serološko ispitivanje prije početka liječenja s obzirom na hepatitis B. Mogu se razmotriti lokalne smjernice, uključujući profilaktičko liječenje za slučajeve koji su se na serološkom ispitivanju pokazali pozitivni. Slučajevi neutropenične sepse prijavljeni su u bolesnika koji primaju merkaptopurin za ALL.

Izlaganje UV zračenju

Bolesnici koji se liječe merkaptopurinom osjetljiviji su na sunce. Izlaganje sunčevoj i UV svjetlosti treba ograničiti, a bolesnicima treba preporučiti da nose zaštitnu odjeću i upotrebljavaju kreme za sunčanje s visokim zaštitnim faktorom.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Primjena analoga purina (azatioprin i merkaptopurin) može ometati put niacina i potencijalno dovesti do nedostatka nikotinatne kiseline (pelagra). Prijavljeni su slučajevi pelagre kod primjene analoga purina, osobito u bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva. Dijagnozu pelagre treba razmotriti u bolesnika s lokaliziranim pigmentiranim osipom (dermatitis), gastroenteritisom ili neurološkim deficitima, uključujući slabljenje kognitivnih sposobnosti. Potrebno je započeti odgovarajuće liječenje nadoknadom niacina/nikotinamida.

Pedijatrijska populacija

Slučajevi simptomatske hipoglikemije prijavljeni su u djece s ALL-om koja primaju merkaptopurin (vidjeti dio 4.8). U većini prijavljenih slučajeva djeca su bila mlađa od 6 godina ili su imala nizak indeks tjelesne mase.

Interakcije

Preporučuje se pojačano praćenje vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International Normalised Ratio*, INR) pri istodobnoj primjeni peroralnih antikoagulansa i merkaptopurina (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži aspartam (E951), izvor fenilalanina. Može štetiti osobama koje boluju od fenilketonurije. Nisu dostupni neklinički ni klinički podaci za ocjenu primjene aspartama u dojenčadi mlađe od 12 tjedana.

Također sadrži natrijev metilparahidroksibenzoat i natrijev etilparahidroksibenzoat koji mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Ovaj lijek sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Dugotrajna primjena povećava rizik od zubnog karijesa te je neophodno provoditi odgovarajuću zubnu higijenu.

Sigurno rukovanje suspenzijom

Roditelji i njegovatelji trebaju izbjegavati kontakt lijeka Xaluprine s kožom ili sluznicama. Ako suspenzija dođe u dodir s kožom ili sluznicama, potrebno je odmah temeljito isprati vodom i sapunom (vidjeti dio 6.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj hrane na merkaptopurin

Primjena merkaptopurina s hranom može malo smanjiti sistemsku izloženost, ali nije vjerojatno da će to biti klinički značajno. Stoga se Xaluprine može uzimati s hranom ili natašte, ali uvijek na isti način. Dozu se ne smije uzeti s mlijekom ili mliječnim proizvodima jer oni sadrže ksantin oksidazu, enzim koji metabolizira merkaptopurin i stoga može uzrokovati smanjene koncentracije merkaptopurina u plazmi.

Utjecaj merkaptopurina na druge lijekove

Cjepiva

Istodobna primjena cjepiva protiv žute groznice kontraindicirana je zbog rizika od smrtonosne bolesti u imunokompromitiranih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Cijepljenje drugim živim cjepivima ne preporučuje se u imunokompromitiranih osoba (vidjeti dio 4.4).

Antikoagulansi

Zabilježena je inhibicija antikoagulantnog učinka varfarina pri istodobnoj primjeni s merkaptopurinom. Preporučuje se praćenje INR-a tijekom istodobne primjene s peroralnim antikoagulansima.

Antiepileptici

Citotoksični agensi mogu smanjiti crijevnu apsorpciju fenitoina. Preporučuje se pažljivo praćenje serumskih razina fenitoina. Moguće je da se razine drugih antiepileptičkih lijekova također promijene. Serumske razine antiepileptika potrebno je pomno pratiti tijekom liječenja lijekom Xaluprine te prema potrebi prilagođavati dozu.

Utjecaj drugih lijekova na merkaptopurin

Alopurinol/oksipurinol/tiopurinol i drugi inhibitori ksantin oksidaze

Alopurinol, oksipurinol i tiopurinol inhibiraju aktivnost ksantin oksidaze, što uzrokuje smanjenu konverziju biološki aktivne 6-tioinozinske kiseline u biološki neaktivnu 6-tiouričnu kiselinu. Pri istodobnoj primjeni alopurinola i lijeka Xaluprine, nužno je primijeniti samo četvrtinu uobičajene doze lijeka Xaluprine budući da alopurinol smanjuje brzinu metabolizma merkaptopurina putem ksantin oksidaze. I drugi inhibitori ksantin oksidaze, poput febuksostata, također mogu smanjiti metabolizam merkaptopurina te se ne preporučuje istodobna primjena jer podaci nisu dostatni za određivanje odgovarajućeg smanjenja doze.

Aminosalicilati

S obzirom na postojeće *in vitro* dokaze inhibicije TPMT-a koji metabolizira merkaptopurin derivatima aminosalicilata (primjerice, olsalazinom, mesalazinom ili sulfasalazinom) potreban je oprez pri njihovoj primjeni u bolesnika koji istovremeno primaju Xaluprine (vidjeti dio 4.4).

Infliksimumab

Primijećene su interakcije između azatioprina, predlijeka merkaptopurina, i infliksimumaba. U bolesnika koji su primali azatioprin došlo je do prolaznog povećanja vrijednosti 6-TGN (6-tiogvanin nukleotid, aktivni metabolit azatioprina) i smanjenja srednje vrijednosti broja leukocita u prvim tjednima nakon infuzije infliksimumaba, koje su se nakon 3 tjedna vratile na prethodne vrijednosti.

Metotreksat

Metotreksat primijenjen peroralno u dozi od 20 mg/m² doveo je do povećanja izloženosti merkaptopurinu (na temelju površine ispod krivulje [engl. *area under curve*, AUC]) za približno 31 %, dok je metotreksat primijenjen intravenski u dozi od 2 g/m² ili 5 g/m² povećao AUC merkaptopurina za 69 % odnosno 93 %. Dozu merkaptopurina će možda biti potrebno prilagoditi kod istodobne primjene s visokom dozom metotreksata.

Ribavirin

Ribavirin inhibira enzim inozin monofosfat dehidrogenazu (IMPDH), što dovodi do smanjene proizvodnje aktivnih tiogvaninskih nukleotida. Zabilježena je teška mijelosupresija nakon istodobne primjene predlijeka merkaptopurina i ribavirina te se stoga ne preporučuje njihova istodobna primjena (vidjeti dio 5.2).

Mijelosupresivni lijekovi

Potreban je oprez u slučaju istodobne primjene merkaptopurina i drugih mijelosupresiva. Može biti potrebno smanjenje doze na temelju hematološkog praćenja (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Teratogenost merkaptopurina u ljudi nije definitivno potvrđena. Seksualno aktivni muškarci i žene moraju koristiti djelotvorne metode kontracepcije za vrijeme trajanja liječenja i najmanje tri mjeseca odnosno šest mjeseci nakon primitka posljednje doze. Ispitivanja na životinjama upućuju na embriotoksičnost i smrtonosne učinke na embrij (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Xaluprine se ne smije davati bolesnicama koje su trudne ili koje bi mogle zatrudnjeti bez pažljive procjene odnosa rizika i koristi.

Postoje izvješća o preuranjenom porodu i niskoj porođajnoj težini djeteta nakon izloženosti majke merkaptopurinu. Također postoje izvješća o kongenitalnim malformacijama i spontanim pobačajima nakon izloženosti majke ili oca. Višestruke kongenitalne malformacije zabilježene su nakon liječenja majke merkaptopurinom u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima.

Novije epidemiološko izvješće ne ukazuje na povećani rizik od preuranjenog poroda, niske porođajne težine novorođenčeta ili kongenitalnih malformacija u žena izloženih merkaptopurinu tijekom trudnoće.

Preporučuje se praćenje novorođenčadi žena izloženih merkaptopurinu tijekom trudnoće zbog mogućih poremećaja hematološkog i imunološkog sustava.

Povremeno su prijavljeni slučajevi kolestaze u trudnoći povezani s liječenjem azatioprinom (predlijeak merkaptopurina). Ako se kolestaza u trudnoći potvrdi, potrebno je pažljivo procijeniti korist liječenja za majku i učinak na fetus.

Dojenje

Merkaptopurin je nađen u kolostrumu i majčinom mlijeku žena koje primaju azatioprin pa stoga žene koje primaju Xaluprine ne smiju dojiti.

Plodnost

Učinak merkaptopurina na plodnost u ljudi nije poznat, ali postoje izvješća o uspješnom očinstvu/majčinstvu nakon liječenja tijekom djetinjstva ili adolescencije. Prolazna izrazita oligospermija prijavljena je nakon izloženosti merkaptopurinu u kombinaciji s kortikosteroidima.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Štetni učinak na ove aktivnosti ne može se predvidjeti iz farmakoloških svojstava djelatne tvari.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Glavna nuspojava liječenja merkaptopurinom je supresija koštane srži koja dovodi do leukopenije i trombocitopenije.

Za merkaptopurin nedostaje novija klinička dokumentacija na temelju koje bi se mogla točno procijeniti učestalost nuspojava.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći događaji mogu se identificirati kao nuspojave. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane od najozbiljnije prema manje ozbiljnima.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Manje često	Bakterijske i virusne infekcije, infekcije povezane s neutropenijom
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Rijetko	Novotvorine uključujući limfoproliferativne poremećaje, rak kože (melanomski i nemelanomski), sarkome (Kaposijev i ne-Kaposijev) te rak vrata maternice <i>in situ</i> (vidjeti dio 4.4.).
	Vrlo rijetko	Sekundarna leukemija i mijelodisplazija
	Nepoznato	Hepatosplenični T-stanični limfom* (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Supresija koštane srži; leukopenija i trombocitopenija
	Često	Anemija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Artralgija, osip na koži, jatrogena vrućica
	Rijetko	Edem lica
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Anoreksija
	Nepoznato	Hipoglikemija [†] , pelagra (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji probavnog sustava	Često	Proljevanje, povraćanje, mučnina, pankreatitis*
	Manje često	Ulceracije u usnoj šupljini
	Rijetko	Pankreatitis
	Vrlo rijetko	Ulceracije na crijevima
	Nepoznato	Stomatitis, heilitis
Poremećaji jetre i žuči	Često	Zastoj žuči, hepatoksičnost
	Manje često	Nekroza jetre
	Nepoznato	Portalna hipertenzija*, nodularna regenerativna hiperplazija*, sindrom sinusoidalne opstrukcije*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Rijetko	Alopecija
	Nepoznato	Reakcija fotoosjetljivosti, nodozni eritem
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Rijetko	Prolazna oligospermija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Nepoznato	Upala sluznice
Pretrage	Nepoznato	Smanjena razina koagulacijskih faktora

* U bolesnika s upalnom bolesti crijeva (UBC), nije odobrena indikacija.

[†] U pedijatrijskoj populaciji.

Opis odabranih nuspojava

Merkaptopurin je hepatotoksičan u životinja i ljudi. Histološke analize u ljudi pokazale su nekrozu jetre i zastoj žuči.

Incidencija hepatotoksičnosti značajno varira i može se razviti pri bilo kojoj dozi, ali je češća pri primjeni veće doze od preporučene.

Praćenje testova jetrene funkcije može omogućiti rano otkrivanje hepatotoksičnosti. Ona je obično reverzibilna ako se liječenje merkaptopurinom prekine dovoljno rano, ali su zabilježeni i slučajevi smrtonosnog oštećenja funkcije jetre.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Učinci na probavni sustav, uključujući mučninu, povraćanje i proljev te anoreksiju mogu biti rani simptomu predoziranja. Glavno toksično djelovanje je na koštano srž, a rezultira mijelosupresijom. Hematološka toksičnost bit će izraženija kod kroničnog predoziranja nego pri primjeni jedne doze lijeka Xaluprine. Može doći i do disfunkcije jetre i gastroenteritisa.

Rizik od predoziranja također je povećan pri istodobnoj primjeni inhibitora ksantin oksidaze (vidjeti dio 4.5).

Liječenje

Budući da ne postoji antidot, potrebno je pomno provjeravati krvnu sliku te prema potrebi provesti potpuno liječenje zajedno s odgovarajućom transfuzijom krvnih pripravaka. Aktivne mjere (poput uporabe aktivnog ugljena ili ispiranja želuca) možda neće biti učinkovite kod predoziranja merkaptopurinom, osim ako se postupak ne provede unutar 60 minuta od ingestije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi, antimetaboliti, analozi purina, ATK oznaka: L01BB02

Mehanizam djelovanja

Merkaptopurin je neaktivni predlijek koji djeluje kao antagonist purina, ali mu je za citotoksični učinak potreban unos u stanicu i unutarstanična dogradnja do tiogvaninskih nukleotida. Metaboliti merkaptopurina inhibiraju *de novo* sintezu purina i interkonverziju purinskih nukleotida. Tiogvaninski nukleotidi također se ugrađuju u nukleinske kiseline, a to pridonosi citotoksičnim učincima djelatne tvari.

Ukrižena rezistencija obično postoji između merkaptopurina i 6-tiogvanina.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bioraspoloživost peroralnog merkaptopurina pokazuje znatnu interindividualnu varijabilnost, što je vjerojatno posljedica metabolizma prvog prolaza. Pri peroralnoj primjeni u dozi od 75 mg/m² u 7 pedijatrijskih bolesnika bioraspoloživost je u prosjeku iznosila 16% primijenjene doze s rasponom od 5 do 37%.

U komparativnom ispitivanju bioraspoloživosti u zdravih odraslih dobrovoljaca (n=60) 50 mg oralne suspenzije lijeka Xaluprine bilo je bioekvivalentno referentnoj tableti od 50 mg za AUC, ali ne i za C_{max}. Srednja vrijednost (90% CI) C_{max} za oralnu suspenziju bila je 39% (22% – 58%) viša od one kod tableta iako je varijabilnost između ispitanika (%C.V) bila manja pri primjeni oralne suspenzije (46%) nego tableta (69%).

Biotransformacija

Unutarstaničnu dogradnju merkaptopurina katalizira nekoliko enzima do konačnog stvaranja nukleotida tiogvanina, ali pri tome nastaje niz međuspojeva nukleotida tiogvanina. Prvi korak katalizira hipoksantin-gvaninfosforibozil transferaza pri čemu nastaje tioinozin monofosfat. Daljnji koraci uključuju enzime inozin monofosfat dehidrogenazu (IMPHD) i gvanin monofosfat sintetazu. Merkaptopurin također prolazi S-metilaciju pomoću tiopurin S-metiltransferaze (TPMT) kojom nastaje metilmerkaptopurin, koji je inaktivan. Međutim, TPMT također katalizira S-metilaciju glavnog nukleotidnog metabolita tioinozin monofosfata pri čemu nastaje metiltioinozin monofosfat. I tioinozin monofosfat i metiltioinozin monofosfat su inhibitori fosforibozil pirofosfat amidotransferaze, enzima koji je važan u *de novo* sintezi purina. Ksantin oksidaza je glavni katabolički enzim koji pretvara merkaptopurin u inaktivni metabolit, 6-tiouričnu kiselinu. Ona se izlučuje urinom. Približno 7% peroralne doze izlučuje se kao nepromijenjeni merkaptopurin unutar 12 sati nakon primjene.

Eliminacija

Poluvijek eliminacije merkaptopurina iznosi 90 ± 30 minuta, ali aktivni metaboliti imaju dulji poluvijek (približno 5 sati) od ishodišnog spoja. Pravidni tjelesni klirens iznosi 4832 ± 2562 ml/min/m². Prolazak merkaptopurina u cerebrospinalni likvor je nizak.

Glavni put eliminacije merkaptopurina jest metabolizmom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Genotoksičnost

Merkaptopurin, kao i drugi antimetaboliti, mutagen je i uzrokuje kromosomske aberacije *in vitro* i *in vivo* u miševa i štakora.

Kancerogenost

S obzirom na svoj genotoksični potencijal merkaptopurin je potencijalno kancerogen.

Teratogenost

Merkaptopurin uzrokuje smrt embrija i teške teratogene učinke na mišu, štakoru, hrčku i kuniću u dozama koje nisu toksične za majku. U svih vrsta stupanj embriotoksičnosti i tip malformacija ovise o dozi i stadiju gestacije u vrijeme primjene.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

ksantanska guma
aspartam (E951)
koncentrirani sok malina
saharoza
natrijev metilparahidroksibenzoat (E219)
natrijev etilparahidroksibenzoat (E215)
kalijev sorbat (E202)
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti)
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci

Nakon prvog otvaranja: 56 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu (vidjeti dio 6.6).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena bočica tipa III sa zatvaračem sigurnim za djecu s evidencijom otvaranja (HDPE s ekspanziranom polietilenskim umetkom) koja sadrži 100 ml oralne suspenzije.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu, LDPE nastavak za bočicu i 2 štrcaljke za doziranje (graduiranu štrcaljku od 1 ml i graduiranu štrcaljku od 5 ml).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sigurno rukovanje

Svatko tko rukuje lijekom Xaluprine treba oprati ruke prije i nakon primjene doze lijeka. Kako bi se smanjio rizik od izloženosti, roditelji i njegovatelji trebaju nositi rukavice za jednokratnu uporabu dok rukuju lijekom Xaluprine.

Mora se izbjegavati kontakt lijeka Xaluprine s kožom ili sluznicama. Ako Xaluprine dođe u dodir s kožom ili sluznicama, treba ih odmah temeljito isprati sapunom i vodom. Proliveni lijek se mora odmah obrisati.

Žene koje su trudne, koje planiraju zatrudnjati ili dojeti ne smiju rukovati lijekom Xaluprine.

Roditelje / njegovatelje i bolesnike potrebno je savjetovati da čuvaju Xaluprine izvan dohvata i pogleda djece, po mogućnosti u zaključanom ormariću. Slučajno gutanje može biti smrtonosno za djecu.

Bočicu čuvajte čvrsto zatvorenu kako bi se zaštitio integritet lijeka i maksimalno smanjio rizik od slučajnog prolijevanja.

Bočicu je potrebno snažno tresti najmanje 30 sekundi kako biste osigurali da je oralna suspenzija dobro promiješana.

Zbrinjavanje

Xaluprine je citotoksičan. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/727/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. ožujka 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. studenog 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Pronav Clinical Ltd.
Unit 5
Dublin Road Business Park
Carraroe, Sligo
F91 D439
Irska

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Xaluprine 20 mg/ml oralna suspenzija
merkaptopurin hidrat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml suspenzije sadrži 20 mg merkaptopurin hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), natrijev etilparahidroksibenzoat (E215), kalijev sorbat (E202), natrijev hidroksid, aspartam (E951) i saharozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna suspenzija.

Staklena bočica od 100 ml
Nastavak za bočicu
Štrcaljke za doziranje od 1 ml i 5 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Lijek uzimajte prema uputama liječnika pomoću priloženih štrcaljki za doziranje.

Prije uporabe snažno protresite najmanje 30 sekundi.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

Bacite lijek 56 dana nakon prvog otvaranja.

Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/727/001

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xaluprine 20 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Xaluprine 20 mg/ml oralna suspenzija
merkaptopurin hidrat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml suspenzije sadrži 20 mg merkaptopurin hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), natrijev etilparahidroksibenzoat (E215), kalijev sorbat (E202), natrijev hidroksid, aspartam (E951) i saharozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna suspenzija.

100 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Lijek uzimajte prema uputama liječnika pomoću priloženih štrcaljki za doziranje.

Prije uporabe snažno protresite najmanje 30 sekundi.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

Bacite lijek 56 dana nakon prvog otvaranja.

Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/727/001

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Xaluprine 20 mg/ml oralna suspenzija merkaptopurin hidrat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Xaluprine i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xaluprine
3. Kako uzimati Xaluprine
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xaluprine
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xaluprine i za što se koristi

Xaluprine sadrži merkaptopurin hidrat. On pripada skupini lijekova koje nazivamo citotoksični lijekovi (zvani i kemoterapeutici).

Xaluprine se koristi za liječenje akutne limfoblastične leukemije (koju također nazivamo i akutnom limfocitnom leukemijom ili ALL). To je brzonapredujuća bolest koja povećava broj novih bijelih krvnih stanica. Te nove bijele krvne stanice su nezrele (nisu potpuno oblikovane) te ne mogu rasti i ispravno djelovati. Stoga se ne mogu boriti protiv infekcija i mogu uzrokovati krvarenje.

Pitajte svog liječnika ako trebate više objašnjenja o ovoj bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xaluprine

- **Nemojte uzimati Xaluprine** ako ste alergični na merkaptopurin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **Nemojte se cijepiti** cjepivom protiv žute groznice dok uzimate Xaluprine jer to može biti smrtonosno.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Xaluprine:

- ako ste nedavno cijepljeni ili uskoro trebate primiti cjepivo
- ako ste bili cijepljeni cjepivom protiv žute groznice.
- ako imate problema s bubrežima ili jetrom jer će Vaš liječnik trebati provjeriti rade li ispravno.
- ako imate stanje u kojem Vaše tijelo stvara premalo enzima zvanog TPMT (tiopurin metiltransferaza) ili NUDT15 (Nudix hidrolaza 15) jer će Vaš liječnik morati prilagoditi dozu.
- ako planirate imati dijete. To se odnosi i na muškarce i na žene. Xaluprine može oštetiti Vašu spermiju ili jajašca (pogledajte „Trudnoća, dojenje i plodnost“ u nastavku).

Ako primete terapiju imunosupresivima, uzimanje lijeka Xaluprine moglo bi vas dovesti do povećanog rizika od:

- tumora, uključujući rak kože. Stoga pri uzimanju lijeka Xaluprine izbjegavajte prekomjerno izlaganje sunčevoj svjetlosti, nosite zaštitnu odjeću i upotrebljavajte zaštitnu kremu za sunčanje s visokim zaštitnim faktorom.
- limfoproliferativnih poremećaja
 - o liječenje lijekom Xaluprine povećava rizik od dobivanja vrste raka koji se naziva limfoproliferativni poremećaj. Uz režim liječenja koji sadrži višestruke imunosupresive (uključujući tiopurine), može doći do smrti.
 - o kombinacija višestrukih imunosupresiva koji se istodobno primjenjuju povećava rizik od poremećaja limfnog sustava kao posljedice virusne infekcije (limfoproliferativni poremećaji povezani s Epstein-Barrovim virusom (EBV)).

Uzimanje lijeka Xaluprine moglo bi u Vas dovesti do povećanog rizika od:

- nastanka teškog stanja koje se naziva sindrom aktivacije makrofaga (prekomjerna aktivacija bijelih stanica povezana s upalom), koje se obično pojavljuje u osoba koje imaju određenu vrstu artritisa

U nekih bolesnika s upalnom bolesti crijeva koji su primali merkaptopurin došlo je do razvoja rijetkog i agresivnog tipa raka pod nazivom hepatospleični T-stanični limfom (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave).

Infekcije

Kada se liječite lijekom Xaluprine, povećava se rizik od virusnih, gljivičnih i bakterijskih infekcija, a infekcije mogu biti puno ozbiljnije. Pogledajte i dio 4.

Obavijestite svog liječnika prije početka liječenja o tome jeste li ili niste imali vodene kozice, herpes zoster ili hepatitis B (bolest jetre uzrokovana virusom).

Krvne pretrage

Liječenje merkaptopurinom može utjecati na Vašu koštanu srž. To znači da broj bijelih krvnih stanica, trombocita i (manje često) crvenih krvnih stanica u Vašoj krvi može biti snižen. Vaš će liječnik tijekom liječenja često i redovito kontrolirati Vašu krv kako bi pratio razine tih stanica u Vašoj krvi. Ako se liječenje prekine dovoljno rano, razine Vaših krvnih stanica opet će se normalizirati.

Funkcija jetre

Merkaptopurin ima toksično djelovanje na jetru. Stoga će Vaš liječnik često i redovito kontrolirati funkciju jetre dok uzimate merkaptopurin. Ako već imate bolest jetre ili uzimate druge lijekove koji mogu utjecati na jetru, liječnik će češće obavljati pretrage. Ako primijetite da su Vam koža ili bjeloočnice požutjele (žutica), odmah obavijestite svog liječnika jer ćete možda odmah trebati prekinuti terapiju.

Varijante gena TPMT i NUDT15

Ako imate naslijeđenu varijantu gena *TPMT* i/ili *NUDT15* (geni koji su uključeni u razgradnju lijeka Xaluprine u tijelu), imate veći rizik od razvoja infekcija i gubitka kose te Vam u tom slučaju liječnik može dati manju dozu.

Nedostatak vitamina B3 (pelagra)

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate proljev, lokalizirani pigmentirani osip (dermatitis) ili slabljenje sposobnosti pamćenja, rasuđivanja i razmišljanja (demencija) jer ti simptomi mogu ukazivati na nedostatak vitamina B3. Liječnik će Vam propisati dodatke vitamina (niacin/nikotinamid) kako bi Vam se stanje poboljšalo.

Izbjegavajte kontakt lijeka Xaluprine s kožom, očima ili nosom. Ako lijek slučajno dođe u dodir s Vašim očima ili nosom, isperite područje vodom.

Ako niste sigurni odnosi li se išta od gore navedenog na Vas, porazgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka Xaluprine.

Djeca i adolescenti

U djece je ponekad primijećena niska razina šećera u krvi, većinom u djece mlađe od šest godina ili s niskim indeksom tjelesne mase. U tom slučaju obratite se liječniku svojeg djeteta.

Drugi lijekovi i Xaluprine

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice obavijestite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika ako uzimate bilo što od sljedećeg:

- ribavirin (lijek za liječenje virusnih bolesti)
- druge citotoksične lijekove (kemoterapiju) – kad se koriste s lijekom Xaluprine, veća je vjerojatnost nuspojava, poput anemije
- alopurinol, tiopurinol, oksipurinol ili febuksostat (lijekovi za liječenje gihta)
- oralne antikoagulanse (lijekovi za razrjeđivanje krvi)
- olsalazin ili melsalazin (lijekovi za bolest crijeva koju nazivamo ulcerozni kolitis)
- sulfasalazin (lijek za liječenje reumatoidnog artritisa ili ulceroznog kolitisa)
- metotreksat (lijek za liječenje raka, reumatoidnog artritisa ili bolesti kože (teška psorijaza))
- antiepileptike poput fenitoina, karbamazepina. Razine antiepileptika u krvi potrebno je mjeriti te prema potrebi prilagoditi doze
- infliksimab (lijek za liječenje određenih bolesti crijeva (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis), reumatoidnog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa ili bolesti kože (teška psorijaza))

Cijepljenje za vrijeme uzimanja lijeka Xaluprine

Ako se namjeravate cijepiti, važno je prethodno razgovarati s liječnikom ili medicinskom sestrom. Cijepljenje živim cjepivom (poput cjepiva protiv dječje paralize, ospica, zaušnjaka i rubeole) nije preporučljivo jer od tih cjepiva možete dobiti infekciju ako ih primite istovremeno s lijekom Xaluprine.

Xaluprine s hranom i pićem

Xaluprine se može uzimati s hranom ili natašte. Međutim, izbor metode treba biti dosljedan iz dana u dan.

Nemojte uzimati Xaluprine u isto vrijeme s mlijekom ili mliječnim proizvodima jer mogu smanjiti djelotvornost lijeka. Xaluprine je potrebno uzimati najmanje sat vremena prije ili 2 sata nakon uzimanja mlijeka ili mliječnih proizvoda.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Nemojte uzimati Xaluprine ako planirate imati dijete bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom. To se odnosi i na muškarce i na žene. Xaluprine može oštetiti Vašu spermu ili jajašca. Potrebno je koristiti pouzdanu metodu zaštite od trudnoće dok Vi ili Vaš partner uzimate Xaluprine. Muškarci trebaju nastaviti primjenjivati učinkovitu metodu zaštite od trudnoće tijekom najmanje 3 mjeseca nakon završetka liječenja, a žene najmanje 6 mjeseci. Ako ste već trudni, morate razgovarati s liječnikom prije uzimanja lijeka Xaluprine.

Uzimanje lijeka Xaluprine u trudnoći može uzrokovati težak, izražen svrbež bez osipa. Također Vam se u isto vrijeme mogu javiti mučnina i gubitak apetita, što može ukazivati na stanje koje se naziva kolestaza u trudnoći (bolest jetre tijekom trudnoće). Odmah obavijestite svog liječnika jer to stanje može naškoditi nerođenom djetetu.

Lijekom Xaluprine ne smiju rukovati žene koje planiraju zatrudnjeti ili dojiti.

Nemojte dojiti dok uzimate Xaluprine. Upitajte svog liječnika, ljekarnika ili primalju za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Xaluprine utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima, ali nisu provedena ispitivanja koja bi to potvrdila.

Xaluprine sadrži aspartam, natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), natrijev etilparahidroksibenzoat (E215) i saharozu

Ovaj lijek sadrži 3 mg aspartama (E951) u 1 ml. Aspartam je izvor fenilalanina. Može Vam naškoditi ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

Xaluprine također sadrži natrijev metilparahidroksibenzoat (E219) i natrijev etilparahidroksibenzoat (E215) koji mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Xaluprine sadrži saharozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka. Može štetiti zubima.

3. Kako uzimati Xaluprine

Xaluprine bi Vam trebao davati samo liječnik specijalist iskusan u liječenju poremećaja krvi.

- Kada uzimate Xaluprine, liječnik će Vam redovito raditi krvne pretrage. To je stoga da bi se provjerio broj i vrstu stanica u Vašoj krvi i da bi se osiguralo da Vaša jetra radi ispravno.
- Vaš liječnik može također zahtijevati druge pretrage krvi i mokraće kako bi pratio razinu mokraćne kiseline. Mokraćna kiselina prirodni je tjelesni spoj čije se razine podižu za vrijeme uzimanja lijeka Xaluprine.
- Liječnik Vam ponekad može promijeniti dozu lijeka Xaluprine na temelju navedenih testova.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako su Vam rekli Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Uobičajena početna doza za odrasle osobe, adolescente i djecu je između 25 i 75 mg/m² tjelesne površine svakoga dana. Vaš će Vam liječnik propisati točnu dozu. Pažljivo provjerite dozu i jačinu oralne suspenzije kako biste bili sigurni da uzimate točnu dozu u skladu s tablicama u nastavku. Liječnik Vam ponekad može promijeniti dozu lijeka Xaluprine na temelju rezultata različitih testova. Ako niste sigurni koliko lijeka uzeti, uvijek se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Važno je uzeti Xaluprine navečer kako bi lijek bio djelotvorniji.

Možete uzeti svoj lijek s hranom ili natašte, ali na isti način svaki dan. Xaluprine je potrebno uzimati najmanje sat vremena prije ili 2 sata nakon uzimanja mlijeka ili mliječnih proizvoda.

Vaše pakiranje lijeka Xaluprine sadrži bočicu lijeka, zatvarač, nastavak za bočicu i dvije štrcaljke za doziranje (štrcaljka od 1 ml i od 5 ml). Za uzimanje lijeka uvijek koristite priložene štrcaljke.

Važno je koristiti ispravnu štrcaljku za doziranje lijeka. Liječnik ili ljekarnik savjetovat će Vam koju ćete štrcaljku upotrijebiti za dozu koja Vam je propisana.

Manja štrcaljka od 1 ml, graduirana od 0,1 ml do 1 ml, služi za mjerenje doza manjih ili jednakih 1 ml. Tu štrcaljku trebate koristiti ako je ukupna količina koju trebate uzeti manja ili jednaka 1 ml (svaka graduacija od 0,1 ml sadrži 2 mg merkaptopurina). Sljedeća tablica prikazuje pretvorbu doze (mg) u volumen (ml) za štrcaljku od 1 ml.

Doza (mg)	Volumen (ml)
6	0,3
8	0,4
10	0,5
12	0,6
14	0,7
16	0,8
18	0,9
20	1,0

Veća štrcaljka od 5 ml, označena s 1 ml do 5 ml, služi za mjerenje doza većih od 1 ml. Tu štrcaljku trebate koristiti ako je ukupna količina koju trebate uzeti veća od 1 ml (svaka graduacija od 0,2 ml sadrži 4 mg merkaptopurina). Sljedeća tablica prikazuje pretvorbu doze (mg) u volumen (ml) za štrcaljku od 5 ml.

Doza (mg)	Volumen (ml)
24	1,2
28	1,4
32	1,6
36	1,8
40	2,0
44	2,2
48	2,4
52	2,6
56	2,8
60	3,0
64	3,2
68	3,4
72	3,6
76	3,8

Doza (mg)	Volumen (ml)
80	4,0
84	4,2
88	4,4
92	4,6
96	4,8
100	5,0
104	5,2
108	5,4
112	5,6
116	5,8
120	6,0
124	6,2
128	6,4

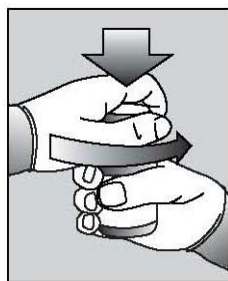
Ako ste roditelj ili njegovatelj koji primjenjuje lijek, operite ruke prije i nakon svake primjene lijeka. Odmah pobrišite proliveni lijek. Kako biste smanjili rizik od izlaganja, prilikom rukovanja lijekom Xaluprine koristite rukavice za jednokratnu uporabu.

Ako Xaluprine dođe u dodir s kožom, očima ili nosom, treba ih odmah temeljito isprati vodom i sapunom.

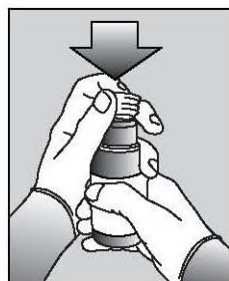
Kada koristite lijek, pridržavajte se sljedećih uputa:



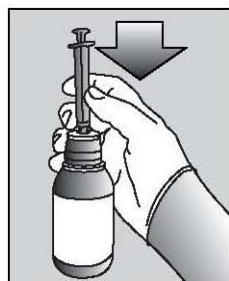
Slika 1



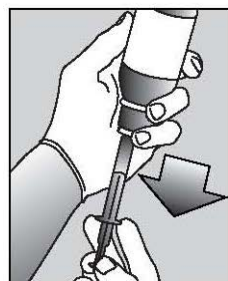
Slika 2



Slika 3



Slika 4



Slika 5

1. Prije rukovanja lijekom Xaluprine obucite rukavice za jednokratnu uporabu.
2. **Snažno tresite bočicu najmanje 30 sekundi** kako biste osigurali da je lijek dobro promiješan (**slika 1**).
3. Uklonite zatvarač bočice (**slika 2**) i čvrsto gurnite nastavak u gornji dio bočice i ostavite ga na mjestu za buduće doze (**slika 3**).

4. Gurnite vrh štrcaljke za doziranje u otvor nastavka (slika 4). **Vaš liječnik ili ljekarnik savjetovat će vas o tome koju ćete štrcaljku upotrijebiti, onu od 1 ml ili onu od 5 ml kako biste primijenili točnu dozu.**
5. Okrenite bočicu naopako (slika 5).
6. Povucite klip štrcaljke unazad tako da povučete lijek iz bočice u štrcaljku. Povucite klip nazad do oznake koja odgovara propisanoj dozi (slika 5). Ako niste sigurni koliko lijeka uvući u štrcaljku, uvijek pitajte svog liječnika ili medicinsku sestru za savjet.
7. Okrenite bočicu na pravu stranu i pažljivo uklonite štrcaljku iz nastavka, držeći je za tijelo, a ne za klip.
8. Nježno stavite vrh štrcaljke u usta i s unutarnje strane obraza.
9. Polako i nježno pritisnite klip prema dolje kako biste lagano uštrcali lijek s unutrašnje strane obraza i progutajte ga. **NEMOJTE** na silu pritiskati klip ili uštrcavati lijek u stražnji dio usta ili grla jer se možete ugušiti.
10. Izvadite štrcaljku iz usta.
11. Progutajte dozu oralne suspenzije i potom popijte malo vode, vodeći računa da nimalo lijeka ne ostane u ustima.
12. Vratite zatvarač na bočicu tako da nastavak ostane na mjestu. Pazite da zatvarač bude čvrsto zatvoren.
13. Operite štrcaljku toplom vodom i dobro isperite. Držite štrcaljku pod vodom i pomičite klip gore dolje nekoliko puta kako biste oprali unutrašnjost štrcaljke. Ostavite štrcaljku da se potpuno osuši na zraku prije nego ju ponovno upotrijebite za doziranje. Štrcaljku nemojte sušiti krpom. Čuvajte štrcaljku na higijenskom mjestu zajedno s lijekom.

Ponovite prethodno opisani postupak za svako doziranje prema uputama svog liječnika ili ljekarnika.

Ako uzmete više lijeka Xaluprine nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Xaluprine nego što ste trebali, obavijestite svog liječnika ili odmah otiđite u bolnicu. Možete osjećati mučninu, povraćati ili imati proljev. Ponesite pakiranje lijeka i ovu uputu sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Xaluprine

Obavijestite svog liječnika. **Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.**

Ako prestanete uzimati Xaluprine

Nemojte prestati uzimati lijek osim ako Vam liječnik tako ne kaže jer bi moglo doći do povrata bolesti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava, obratite se liječniku specijalistu ili odmah otiđite u bolnicu:

- Alergijske reakcije, znakovi mogu uključivati:
 - o osip na koži
 - o visoku temperaturu
 - o bol u zglobovima
 - o otečeno lice
 - o čvoriće na koži (nodozni eritem) (učestalost nije poznata)
- Bilo koji znakovi vrućice ili infekcije (grlobolja, bolna usta ili problemi s mokrenjem)

- Bilo kakav **neočekivani** nastanak modrica ili krvarenje, jer to može značiti da se stvara premalo krvnih stanica određenog tipa.
- Ako Vam **iznenada** nije dobro (čak i s normalnom temperaturom) i imate bol u trbuhu i mučninu, jer to može biti znak upale gušterače.
- Bilo koje žutilo bjeloočnica ili kože (žutica)
- Ako imate proljev

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate bilo koju od sljedećih nuspojava koje se također mogu dogoditi s ovim lijekom:

Vrlo često (javljaju se više od 1 na 10 osoba)

- pad broja bijelih krvnih stanica (leukocita) i trombocita (može se pokazati u krvnim testovima)

Često (javljaju se u manje od 1 na 10 osoba)

- osjećaj mučnine ili povraćanje
- oštećenje jetre – može se pokazati u krvnim pretragama
- pad broja crvenih krvnih stanica (eritrocita) zbog čega možete biti umorni, slabi ili osjećati nedostatak zraka (stanje zvano anemija)
- gubitak apetita
- proljev
- upala gušterače (pankreatitis) u bolesnika s upalnom bolesti crijeva

Manje često (javljaju se u manje od 1 na 100 osoba)

- ranice u ustima
- bol u zglobovima
- kožni osip
- vrućica
- trajno oštećenje jetre (hepatička nekroza)

Rijetko (javljaju se u manje od 1 na 1000 osoba)

- gubitak kose
- u muškaraca: privremeni pad količine sperme
- alergijska reakcija koja uzrokuje otečeno lice
- različite vrste raka uključujući rak krvi, limfnog sustava i kože
- upala gušterače (pankreatitis) u bolesnika s leukemijom (rakom krvi)

Vrlo rijetko (javljaju se u manje od 1 na 10 000 osoba)

- leukemija različitog tipa od one koja se liječi
- čirevi na crijevima

Ostale nuspojave (učestalost nepoznata)

- rijetki tip raka (hepatosplenični T-stanični limfom, u bolesnika koji imaju upalnu bolest crijeva) (pogledajte dio 2. Upozorenja i mjere opreza)
- osjećaj pečenja ili trnaca u ustima ili usnama (upala sluznice, stomatitis)
- ispucale ili natečene usne (heilitis)
- nedostatak vitamina B3 (pelagra) povezan s lokaliziranim pigmentiranim osipom kože, proljevom ili smanjenjem sposobnosti pamćenja, rasuđivanja ili drugih sposobnosti razmišljanja
- osjetljivost na sunčevu svjetlost s reakcijama na koži
- smanjenje razine faktora zgrušavanja

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija) – učestalost nepoznata.

Ako se bilo koja nuspojava pogorša ili ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, molimo obavijestite liječnika ili ljekarnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xaluprine

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece, po mogućnosti u zaključanom ormariću. Slučajno gutanje može biti smrtonosno za djecu.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i bočici iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
- Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu kako bi se spriječilo kvarenje lijeka i smanjio rizik od slučajnog prolijevanja.
- Nakon prvog otvaranja bočice, bacite sav neiskorišteni sadržaj nakon 56 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xaluprine sadrži

Djelatna tvar je merkaptopurin hidrat. Jedan ml suspenzije sadrži 20 mg merkaptopurin hidrata.

Drugi sastojci su ksantanska guma, aspartam (E951), koncentrirani sok maline, saharoza, natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), natrijev etilparahidroksibenzoat (E215), kalijev sorbat (E202), natrijev hidroksid i pročišćena voda (pogledajte dio 2. „Xaluprine sadrži aspartam, natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), natrijev etilparahidroksibenzoat (E215) i saharozu“).

Kako Xaluprine izgleda i sadržaj pakiranja

Xaluprine je ružičasta do smeđa oralna suspenzija. Isporučuje se u staklenim bočicama od 100 ml sa zatvaračem sigurnim za djecu. Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu, nastavak za bočicu i dvije štrcaljke za doziranje (graduiranu štrcaljku od 1 ml i graduiranu štrcaljku od 5 ml). Vaš liječnik ili ljekarnik savjetovat će Vam koju ćete štrcaljku upotrijebiti za dozu koja Vam je propisana.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Njemačka

Proizvođač

Pronav Clinical Ltd.
Unit 5
Dublin Road Business Park
Carraroe, Sligo
F91 D439
Irska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.