

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xaluprine 20 mg/ml suspensión oral

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Un ml de suspensión contiene 20 mg de mercaptopurina (como monohidrato).

### Excipiente(s) con efecto conocido:

Un ml de suspensión contiene 3 mg de aspartamo, 1 mg de hidroxibenzoato de metilo (como sal sódica), 0,5 mg de hidroxibenzoato de etilo (como sal sódica) y sacarosa (cantidad mínima).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Suspensión oral.

La suspensión es de color rosa a marrón.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Xaluprine está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos, adolescentes y niños.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con Xaluprine debe ser supervisado por un médico u otros profesionales sanitarios con experiencia en el tratamiento de pacientes con LLA.

#### Posología

La dosis se establece mediante una estrecha vigilancia de la toxicidad hematológica y se ajusta cuidadosamente en cada paciente de acuerdo con el protocolo de tratamiento utilizado. Dependiendo de la fase del tratamiento, las dosis de partida o las dosis objetivo varían generalmente entre 25-75 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal (ASC) al día, aunque se recomiendan dosis menores en pacientes con ausencia o reducción de actividad de la enzima tiopurina metil transferasa (TPMT) (ver sección 4.4).

25 mg/m <sup>2</sup>			50 mg/m <sup>2</sup>			75 mg/m <sup>2</sup>		
ASC (m <sup>2</sup> )	Dosis (mg)	Volumen (ml)	ASC (m <sup>2</sup> )	Dosis (mg)	Volumen (ml)	ASC (m <sup>2</sup> )	Dosis (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

La 6-mercaptopurina es metabolizada por la enzima TPMT polimórfica. Los pacientes con ausencia o reducción de la actividad congénita de TPMT presentan un mayor riesgo de toxicidad grave con dosis convencionales de mercaptopurina y generalmente requieren reducciones considerables de la dosis. Se puede recurrir a la genotipificación o fenotipificación de la TPMT para identificar a los pacientes con ausencia o reducción de la actividad de esta enzima. El análisis de la TPMT no puede sustituir a la

vigilancia hematológica en los pacientes tratados con Xaluprine. No se ha establecido la dosis inicial óptima para los pacientes con deficiencia homocigótica (ver sección 4.4).

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se han realizado estudios específicos en los pacientes de edad avanzada. No obstante, se aconseja vigilar la función renal y hepática en estos pacientes y, si existe algún deterioro, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de Xaluprine.

#### *Insuficiencia renal*

No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de la 6-mercaptopurina en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se pueden hacer recomendaciones específicas sobre la dosis. Dado que la insuficiencia renal puede hacer más lenta la eliminación de mercaptopurina y sus metabolitos y, por tanto, aumentar su efecto acumulativo, se debe considerar la conveniencia de reducir la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda una estrecha vigilancia de estos pacientes por si presentan reacciones adversas relacionadas con la dosis.

#### *Insuficiencia hepática*

No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de la 6-mercaptopurina en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se pueden hacer recomendaciones específicas sobre la dosis. Dado que la insuficiencia hepática puede hacer más lenta la eliminación de mercaptopurina, se debe considerar la conveniencia de reducir la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda una estrecha vigilancia de estos pacientes por si presentan reacciones adversas relacionadas con la dosis (ver sección 4.4).

#### *Pacientes con variante NUDT15*

Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un riesgo mayor de toxicidad grave por 6-mercaptopurina (ver sección 4.4). Por lo general, estos pacientes precisan de una reducción de la dosis; especialmente aquellos que son homocigotos para la variante NUDT15 (ver sección 4.4). Se puede considerar el uso de la genotipificación para detectar variantes de NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con 6-mercaptopurina. En cualquier caso, es necesario realizar un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

#### *Cambio de comprimidos a suspensión oral y viceversa*

La 6-mercaptopurina está también disponible en comprimidos. Las dos formulaciones de la 6-mercaptopurina (suspensión oral y comprimidos) no son bioequivalentes en lo que respecta a la concentración plasmática máxima, por lo que se recomienda intensificar la vigilancia hematológica en los pacientes que cambien de una formulación a otra (ver sección 5.2).

#### *Combinación con inhibidores de la xantina oxidasa*

El alopurinol y otros inhibidores de la xantina oxidasa disminuyen la velocidad del catabolismo de la 6-mercaptopurina. Cuando el alopurinol y la 6-mercaptopurina se administran de forma concomitante, es esencial que solo se administre la cuarta parte de la dosis habitual de 6-mercaptopurina. No se recomienda el uso de otros inhibidores de la xantina oxidasa (ver sección 4.5).

### Forma de administración

Xaluprine se administra por vía oral y necesita redispersión (agitando enérgicamente durante al menos 30 segundos) antes de su administración.

Se suministran dos jeringas dosificadoras (una 1 ml y una 5 ml) para medir con exactitud la dosis prescrita de suspensión oral. El profesional sanitario debe indicar al paciente o a su cuidador qué jeringa debe utilizar para tener la seguridad de que se administra el volumen correcto.

Xaluprine puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben seguir siempre el mismo método de administración. La dosis no se debe tomar con leche ni otros productos lácteos (ver sección 4.5). Xaluprine se debe tomar al menos 1 hora antes o 2 horas después de tomar leche u otros productos lácteos.

La 6-mercaptopurina muestra variación diurna en su farmacocinética y eficacia. La administración nocturna, en comparación con la administración matutina, puede reducir el riesgo de recidiva. Por consiguiente, la dosis diaria de Xaluprine se debe tomar por la noche.

Para facilitar la administración exacta y uniforme de la dosis en el estómago, se debe beber agua después de cada dosis de Xaluprine.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Citotoxicidad y controles hematológicos

El tratamiento con 6-mercaptopurina produce mielodepresión y termina causando leucopenia, trombocitopenia y, con menos frecuencia, anemia. Durante el tratamiento es necesaria una cuidadosa vigilancia de los parámetros hematológicos. Los recuentos de leucocitos y plaquetas siguen descendiendo después de interrumpirse el tratamiento, por lo que ante el primer signo de un descenso anormalmente grande en estos recuentos, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato. La mielodepresión es reversible si se retira la 6-mercaptopurina suficientemente pronto.

Algunos pacientes con déficit congénito de actividad de la enzima TPMT son muy sensibles a los efectos mielosupresores de la 6-mercaptopurina y propensos a una rápida depresión de la médula ósea tras el inicio del tratamiento con 6-mercaptopurina. Este problema puede agravarse con la administración conjunta de principios activos que inhiben a la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. Algunos laboratorios ofrecen pruebas para evaluar el déficit de TPMT, si bien no se ha demostrado que sean capaces de identificar a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por tanto, hace falta un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos. Generalmente se necesitan reducciones importantes de la dosis en pacientes con déficit de TPMT homocigótica para prevenir una mielodepresión potencialmente mortal.

Se ha notificado una posible relación entre la disminución de la actividad de TPMT y la presencia de leucemias y mielodisplasias secundarias en pacientes tratados con 6-mercaptopurina en combinación con otros citotóxicos (ver sección 4.8).

#### Inmunodepresión

La vacunación con una vacuna de microorganismos vivos puede causar infección en huéspedes inmunodeprimidos. Por consiguiente, no se recomienda la administración de vacunas con microorganismos vivos.

#### Toxicidad hepática

Xaluprine produce toxicidad hepática, por lo que durante todo el tratamiento se recomiendan controles semanales de la función hepática. En los sujetos con hepatopatía previa o que estén recibiendo algún otro tratamiento que pueda producir toxicidad hepática, puede que sea conveniente aumentar la frecuencia de los controles. El paciente debe recibir instrucciones para interrumpir la administración de Xaluprine de inmediato si empieza presentar ictericia (ver sección 4.8).

#### Toxicidad renal

Cuando se induzca la remisión y se produzca una rápida lisis celular, se deben vigilar las concentraciones de ácido úrico en la sangre y la orina ante la posible aparición de hiperuricemia e hiperuricosuria, con el riesgo de una nefropatía causada por el ácido úrico. La hidratación y alcalinización de la orina pueden reducir al mínimo las posibles complicaciones renales.

### Pancreatitis en el tratamiento no aprobado de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Se ha notificado pancreatitis con una frecuencia  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  («poco frecuente») en pacientes tratados para la indicación no autorizada enfermedad inflamatoria intestinal.

### Potencial mutágeno y cancerígeno

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluyendo mercaptopurina, presentan un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos y otros tumores malignos, especialmente cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ. Este mayor riesgo parece estar relacionado con el grado y la duración de la inmunosupresión. Se ha notificado que la interrupción de la inmunosupresión puede conseguir una regresión parcial del trastorno linfoproliferativo.

Un tratamiento con varios inmunosupresores (incluyendo tiopurinas) se debe usar con precaución ya que puede provocar trastornos linfoproliferativos, en algunos de los cuales se han notificado muertes. Una combinación de varios inmunosupresores, administrados simultáneamente, aumenta el riesgo de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB).

Se ha observado un aumento de las aberraciones cromosómicas en los linfocitos periféricos de pacientes con leucemia, en pacientes con carcinoma de células renales tratados con una dosis no conocida de 6-mercaptopurina y en pacientes con nefropatía crónica tratados con dosis de 0,4 - 1,0 mg/kg/día.

Por su efecto en el ácido desoxirribonucleico celular (ADN), la 6-mercaptopurina es potencialmente cancerígena y se debe considerar el riesgo teórico de carcinogénesis con este tratamiento.

Se ha notificado la aparición de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal\* tratados con azatioprina (el profármaco de la 6-mercaptopurina) o con 6-mercaptopurina, con o sin tratamiento concomitante con anticuerpos contra el TNF [factor de necrosis tumoral] alfa. Este tipo infrecuente de linfoma de células T cursa agresivamente y suele ser mortal (ver también la sección 4.8).

\*la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una indicación para la que no se ha obtenido autorización.

### Síndrome de activación macrófagica

El síndrome de activación macrófagica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con patologías autoinmunitarias, en concreto con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (indicación no autorizada) y puede haber una mayor susceptibilidad a desarrollar la patología con el uso de mercaptopurina. Si se produce o se sospecha que hay SAM, la evaluación y el tratamiento deben comenzar lo antes posible y se debe suspender el tratamiento con mercaptopurina. Los médicos deben estar atentos a síntomas de infección como VEB y citomegalovirus (CMV), ya que estos son desencadenantes conocidos del SAM.

### Infecciones

Los pacientes tratados con 6-mercaptopurina en monoterapia o en combinación con otros agentes inmunosupresores, como los corticosteroides, han mostrado una mayor susceptibilidad frente a infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, incluyendo infecciones graves o atípicas y reactivaciones víricas. Las patologías infecciosas y las complicaciones pueden ser más graves en estos pacientes que en pacientes que no hayan recibido el tratamiento.

La exposición previa o la infección por el virus de la varicela zóster deben determinarse antes del inicio del tratamiento. Se puede considerar seguir las guías locales, que pueden incluir tratamiento profiláctico en caso necesario. Se debe considerar realizar pruebas serológicas para la detección de la hepatitis B antes del inicio del tratamiento. Se puede considerar seguir las guías locales, que pueden incluir tratamiento profiláctico en los casos que han sido confirmados como positivos mediante las pruebas serológicas. Se han notificado casos de sepsis neutropénica en pacientes que han recibido 6-mercaptopurina para la LLA.

### Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un riesgo mayor de sufrir toxicidad grave por 6-mercaptopurina, como por ejemplo leucopenia y alopecia, de dosis convencionales de tratamiento con tiopurinas. Habitualmente necesitan una reducción de la dosis, especialmente los que son homocigotos para la variante NUDT15 (ver sección 4.2). La frecuencia de NUDT15 c.415C>T presenta una variabilidad étnica de aproximadamente el 10% en personas de Asia Oriental, del 4% en hispanos, del 0,2% en europeos y del 0% en africanos. En cualquier caso, es necesario realizar un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

### Población pediátrica

Se han notificado casos de hipoglucemia sintomática en niños con LLA que habían recibido 6-mercaptopurina (ver sección 4.8). La mayoría de los casos notificados fueron en niños menores de seis años o con bajo índice de masa corporal.

### Interacciones

Cuando se administren anticoagulantes orales conjuntamente con 6-mercaptopurina, se recomienda realizar un mayor control del CIN (cociente internacional normalizado) (ver sección 4.5).

### Excipientes

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo (E951) que es una fuente de fenilalanina. No se dispone de datos preclínicos ni clínicos para evaluar el uso de aspartamo en niños de menos de 12 años de edad.

También puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato sódico de metilo y parahidroxibenzoato sódico de etilo.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de la glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento. El uso prolongado eleva el riesgo de caries dentales y es fundamental mantener una higiene dental adecuada.

### Manipulación segura de la suspensión

Los padres y cuidadores deben evitar el contacto de Xaluprine con la piel o las mucosas. Si la suspensión entra en contacto con la piel o las mucosas, lávelas inmediata y abundantemente con agua y jabón (ver sección 6.6).

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La administración de 6-mercaptopurina con alimentos puede disminuir ligeramente la exposición sistémica, aunque es poco probable que este efecto sea clínicamente significativo. Por consiguiente, Xaluprine puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben sistematizar el método de administración. Las dosis no deben tomarse con leche ni otros productos lácteos, ya que contienen xantina oxidasa, una enzima que metaboliza a la 6-mercaptopurina y que puede, por tanto, reducir las concentraciones plasmáticas de mercaptopurina.

### Efectos de la mercaptopurina sobre otros medicamentos

La administración concomitante de la vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicada, debido al riesgo de enfermedad mortal en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.3).

No se recomienda el uso de otras vacunas con otros organismos vivos en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.4).

Se ha notificado la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina, cuando se administra junto con 6-mercaptopurina. Se recomienda vigilar el valor del INR (cociente internacional normalizado) durante la administración concomitante con anticoagulantes orales.

Los medicamentos citotóxicos pueden reducir la absorción intestinal de fenitoína. Se recomienda una estrecha vigilancia de las concentraciones séricas de fenitoína. Es posible también que alteren las concentraciones de otros medicamentos antiepilépticos. Durante el tratamiento con Xaluprine se recomienda una estrecha vigilancia de las concentraciones séricas de antiepilépticos y los ajustes oportunos de la dosis.

#### Efectos de otros medicamentos en la mercaptopurina

Cuando se administre alopurinol conjuntamente con Xaluprine, es fundamental que se reduzca a la cuarta parte la dosis normal de Xaluprine, puesto que el alopurinol hace más lento el metabolismo de la 6-mercaptopurina a través de la xantina oxidasa. También otros inhibidores de la xantina oxidasa, como el febuxostat, pueden hacer más lento el metabolismo de la mercaptopurina, por lo que no se recomienda su administración concomitante ya que los datos son insuficientes para recomendar una reducción adecuada de la dosis.

No hay datos obtenidos *in vitro* que indiquen que los derivados del aminosalicilato (por ejemplo, olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben a la enzima TPMT que metaboliza a la 6-mercaptopurina, por lo que se recomienda precaución cuando se administren a pacientes que ya estén recibiendo tratamiento con Xaluprine (ver sección 4.4).

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Anticoncepción en hombres y mujeres

Los datos sobre la teratogenia de la 6-mercaptopurina en seres humanos son contradictorios. Los hombres y las mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta por lo menos tres meses después de recibir la última dosis. Los estudios realizados en animales indican la existencia de efectos embriotóxicos y embrioletales (ver sección 5.3).

#### Embarazo

Xaluprine no debe administrarse a pacientes embarazadas o que puedan estarlo sin una evaluación minuciosa de sus riesgos y beneficios.

Se han notificado casos de nacimiento prematuro y bajo peso al nacer tras la exposición materna a 6-mercaptopurina. También se han notificado anomalías congénitas y abortos tras la exposición materna o paterna. Se han notificado numerosas anomalías congénitas después del tratamiento materno con 6-mercaptopurina en combinación con otras quimioterapias.

Un informe epidemiológico más reciente sugiere que no aumenta el riesgo de nacimiento prematuro, bajo peso al nacer a término o anomalías congénitas en mujeres expuestas a mercaptopurina durante el embarazo.

Se recomienda vigilar a los recién nacidos de mujeres expuestas a mercaptopurina durante el embarazo por si presentan alteraciones hematológicas o inmunológicas.

#### Lactancia

Se ha detectado la presencia de 6-mercaptopurina en el calostro y en la leche materna de mujeres que recibían tratamiento con azatioprina y, por tanto, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Xaluprine.

#### Fertilidad

Se desconoce el efecto del tratamiento de 6-mercaptopurina en la fertilidad humana, pero se han dado casos de éxito de paternidad/maternidad tras recibir tratamiento durante la infancia o la adolescencia. Se ha descrito oligospermia profunda transitoria tras la exposición a 6-mercaptopurina en combinación con corticosteroides.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La farmacología del principio activo no permite predecir un efecto perjudicial sobre estas actividades.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Resumen del perfil de seguridad

La principal reacción adversa al tratamiento con 6-mercaptopurina es la mielodepresión, que termina causando leucopenia y trombocitopenia.

No existe documentación clínica moderna sobre la mercaptopurina que pueda servir como apoyo para determinar con exactitud la frecuencia de reacciones adversas.

Tabla de reacciones adversas

Los siguientes acontecimientos se consideran reacciones adversas. Las reacciones adversas se presentan por clase de sistema y órgano y por orden de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones bacterianas y víricas, infecciones asociadas a neutropenia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Raras	Neoplasias incluyendo trastornos linfoproliferativos, cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ (ver sección 4.4).
	Muy raras	Leucemia y mielodisplasia secundarias.
	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T* (ver sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Mielodepresión; leucopenia y trombocitopenia
	Frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Artralgia, exantema, fiebre medicamentosa
	Raras	Edema facial
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia
	Frecuencia no conocida	Hipoglucemia <sup>†</sup>
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estomatitis, diarrea, vómitos, náuseas
	Poco frecuentes	Pancreatitis, úlceras bucales
	Muy raras	Úlceras intestinales
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Estasis biliar, hepatotoxicidad
	Poco frecuentes	Necrosis hepática
	Frecuencia no conocida	Hipertensión portal*, hiperplasia regenerativa*, síndrome obstructivo sinusoidal*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Alopecia
	Frecuencia no conocida	Reacción de fotosensibilidad, eritema nodoso
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raras	Oligospermia transitoria

\* En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), una indicación para la que no se ha obtenido autorización.

<sup>†</sup> En la población pediátrica.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La 6-mercaptopurina exhibe toxicidad hepática en animales y seres humanos. Los hallazgos histológicos en seres humanos han demostrado necrosis hepática y estasis biliar.

La incidencia de toxicidad hepática varía considerablemente y puede aparecer con cualquier dosis, pero con más frecuencia cuando se excede la dosis recomendada.

La vigilancia de las pruebas de la función hepática permite la detección precoz de toxicidad hepática. Este efecto suele ser reversible al retirar el tratamiento con 6-mercaptopurina rápidamente, pero se han dado casos de un daño hepático mortal.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

### Síntomas y signos

Los efectos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea y anorexia, pueden ser los primeros síntomas de una sobredosis. El principal efecto tóxico afecta a la médula ósea, produciendo mielodepresión. La toxicidad hematológica es probablemente más profunda con la sobredosificación crónica que con una ingestión aislada de Xaluprine. Se puede producir también disfunción hepática y gastroenteritis.

El riesgo de sobredosis aumenta cuando se administran inhibidores de la xantina oxidasa junto con 6-mercaptopurina (ver sección 4.5).

### Tratamiento

No existe antídoto conocido, por lo que se precisa una estrecha vigilancia hematológica y la institución de medidas de apoyo general y transfusiones de sangre según sea necesario. Medidas activas como el uso de carbón activado o un lavado gástrico pueden no ser eficaces en una sobredosis de 6-mercaptopurina, a menos que el procedimiento puede realizarse en los 60 minutos siguientes a la ingestión.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de las purinas, código ATC: L01BB02

### Mecanismo de acción

La 6-mercaptopurina es un profármaco inactivo que actúa como antagonista de la purina, pero que requiere captación celular y anabolismo intracelular para convertirse en nucleótidos de tioguanina para que sea citotóxica. Los metabolitos de la 6-mercaptopurina inhiben la síntesis *de novo* de las purinas y las interconversiones con nucleótidos de purina. Los nucleótidos de tioguanina se incorporan también a los ácidos nucleicos y eso contribuye a los efectos citotóxicos del principio activo.

Generalmente existe resistencia cruzada entre la 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

La biodisponibilidad de 6-mercaptopurina oral muestra una considerable variabilidad interindividual, que probablemente se deba a su metabolismo de primer paso. Cuando se administró por vía oral en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> a 7 niños, la biodisponibilidad fue del 16 % de la dosis administrada, con un intervalo del 5 al 37 %.

En un estudio de biodisponibilidad comparativa realizado en voluntarios adultos sanos (n=60), se demostró que 50 mg de suspensión oral de Xaluprine era bioequivalente al comprimido de 50 mg de referencia en cuanto a la AUC, pero no en cuanto a la C<sub>máx</sub>. La media (IC del 90 %) de la C<sub>máx</sub> con la

suspensión oral fue un 39 % (22 %-58 %) mayor que con el comprimido, aunque hubo menos variabilidad entre sujetos (%C.) con la suspensión oral (46 %) que con los comprimidos (69 %).

### Biotransformación

El anabolismo intracelular de la 6-mercaptopurina es catalizado por una serie de enzimas para terminar formando nucleótidos de 6-tioguanina (TGN), aunque en el proceso de formación de TGN se formen una serie de sustancias intermedias. El primer paso es catalizado por la hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa, para dar monofosfato de tioinosina (TIMP). La 6-mercaptopurina experimenta S-metilación por acción de la enzima tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), para formar metilmercaptopurina, que es inactiva. Sin embargo, la TPMT cataliza también la S-metilación del principal metabolito nucleótido, el TIMP, para formar metiltioinosina monofosfato (mTIMP). Tanto el TIMP como el mTIMP son inhibidores de la fosforibosil pirofosfato amidotransferasa, una enzima importante para la síntesis de *ново* de purinas. La xantina oxidasa es la principal enzima catabólica y convierte a la 6-mercaptopurina en el metabolito inactivo, ácido 6-tioúrico, que se excreta en la orina. Aproximadamente el 7 % de una dosis oral se excreta en forma de 6-mercaptopurina intacta a las 12 horas de su administración.

### Eliminación

La semivida de eliminación de la 6-mercaptopurina es de  $90 \pm 30$  minutos, pero los metabolitos activos tienen una semivida más prolongada (aproximadamente 5 horas) que el compuesto original. La eliminación corporal aparente es de  $4.832 \pm 2.562$  ml/min/m<sup>2</sup>. Hay una pequeña entrada de 6-mercaptopurina al líquido cefalorraquídeo.

La principal vía de eliminación de la 6-mercaptopurina es el metabolismo.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Genotoxicidad

La 6-mercaptopurina, al igual que otros antimetabolitos, es mutágena y causa aberraciones cromosómicas *in vitro* e *in vivo* en ratones y ratas.

### Carcinogenia

Dado su potencial genotóxico, la 6-mercaptopurina es potencialmente cancerígena.

### Teratogenia

La 6-mercaptopurina causa embrioletalidad y graves efectos teratógenos en ratón, rata, hámster y conejos en dosis que no son tóxicas para la madre. En todas las especies, el grado de embriotoxicidad y el tipo de malformaciones dependen de la dosis y la fase de gestación en el momento de la administración.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Goma de xantano  
Aspartamo (E951)  
Zumo de frambuesa concentrado  
Sacarosa  
Parahidroxibenzoato sódico de metilo (E219)  
Parahidroxibenzoato sódico de etilo (E215)  
Sorbato potásico (E202)  
Hidróxido sódico  
Agua purificada

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Período de validez**

18 meses

Después de la primera apertura: 56 días.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantener el frasco perfectamente cerrado (ver sección 6.6).

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de vidrio ámbar de tipo III, con cierre precintado a prueba de niños (HDPE con recubrimiento de polietileno expandido) que contiene 100 ml de suspensión oral.

Cada envase contiene un frasco, un adaptador para el frasco de LDPE y 2 jeringas dosificadoras (una jeringa graduada de 1 ml y otra jeringa graduada de 5 ml).

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

### Manipulación segura

Toda persona que manipule Xaluprine se debe lavar las manos antes y después de administrar una dosis. Para reducir el riesgo de exposición, los familiares y cuidadores deben llevar guantes desechables cuando manipulen Xaluprine.

Se debe evitar el contacto de Xaluprine con la piel o las mucosas. Si Xaluprine entra en contacto con la piel o las mucosas, se debe lavar inmediatamente y con abundante con agua y jabón. Los vertidos se deben limpiar inmediatamente.

Las mujeres que estén embarazadas, que tengan previsto quedarse embarazadas o estén en período de lactancia no deben manipular Xaluprine.

Se debe recomendar a los padres/cuidadores y a los pacientes que mantengan Xaluprine fuera del alcance y de la vista de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal para los niños.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para proteger la integridad del producto y reducir al mínimo el riesgo de vertido accidental.

Los frascos se deben agitar enérgicamente durante 30 segundos como mínimo para tener la seguridad de que la suspensión oral se ha mezclado bien.

### Eliminación

Xaluprine es citotóxico. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/727/001

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 09/marzo/2012  
Fecha de la última renovación: 18/noviembre/2016

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

No procede

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA DE CARTÓN**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xaluprine 20 mg/ml suspensión oral  
mercaptopurina

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un ml de suspensión contiene 20 mg de mercaptopurina (como monohidrato).

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: parahidroxibenzoato sódico de metilo (E219), parahidroxibenzoato sódico de etilo (E215), sorbato potásico (E202), hidróxido sódico, aspartamo (E951) y sacarosa. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión oral.

Frasco de vidrio de 100 ml  
Adaptador del frasco  
Jeringas dosificadoras de 1 ml y 5 ml.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tome el tratamiento siguiendo las instrucciones de su médico y utilizando las jeringas dosificadoras que se suministran.

Agitar vigorosamente antes de usar durante 30 segundos como mínimo.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Citotóxico.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

Desechar a los 56 días tras la primera apertura del envase.

Fecha de apertura

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantener el frasco perfectamente cerrado.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/727/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Xaluprine 20 mg/ml

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xaluprine 20 mg/ml suspensión oral  
mercaptopurina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un ml de suspensión contiene 20 mg de mercaptopurina (como monohidrato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: parahidroxibenzoato sódico de metilo (E219), parahidroxibenzoato sódico de etilo (E215), sorbato potásico (E202), hidróxido sódico, aspartamo (E951) y sacarosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión oral.

100 ml.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tome el tratamiento siguiendo las instrucciones del médico y utilizando las jeringas dosificadoras que se suministran.

Agite vigorosamente antes de usar durante 30 segundos como mínimo.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Citotóxico

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

Desechar a los 56 días tras la primera apertura.

Fecha de apertura

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantener el frasco perfectamente cerrado.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/727/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Xaluprine 20 mg/ml suspensión oral mercaptapurina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Xaluprine y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xaluprine
3. Cómo tomar Xaluprine
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xaluprine
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Xaluprine y para qué se utiliza

Xaluprine contiene mercaptopurina. Pertenece al grupo de los medicamentos denominados citotóxicos (también llamados quimioterapias).

Xaluprine está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (también llamada leucemia linfocítica aguda o LLA). Se trata de una enfermedad de rápida propagación que produce un aumento del número de glóbulos blancos nuevos. Estos glóbulos blancos nuevos son inmaduros (no están totalmente formados), por lo que no pueden crecer ni funcionar correctamente. Por consiguiente, no pueden combatir las infecciones y pueden causar hemorragias.

Pregunte a su médico si desea más información sobre esta enfermedad.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xaluprine

- **No tome Xaluprine** si es alérgico a la mercaptopurina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- **No se vacune** contra la fiebre amarilla mientras esté tomando Xaluprine, porque puede ser mortal.

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Xaluprine:

- si se ha vacunado contra la fiebre amarilla
- si padece problemas renales o hepáticos, porque el médico deberá comprobar que sus órganos funcionan correctamente.
- si padece una enfermedad que hace que su organismo produzca una cantidad insuficiente de una enzima llamada TPMT (tiopurina metiltransferasa), ya que es posible que su médico tenga que ajustarle la dosis.
- si tiene previsto tener un hijo. Esto es aplicable tanto a hombres como a mujeres. Xaluprine puede ser perjudicial para los espermatozoides o los óvulos (ver 'Embarazo, lactancia y fertilidad' – más abajo).

Si está recibiendo tratamiento inmunosupresor, tomar Xaluprine puede aumentar su riesgo de:

- tumores, incluyendo cáncer de piel. Por lo tanto, cuando tome Xaluprine evite la exposición excesiva a la luz del sol, lleve ropa protectora y use filtros solares de protección con un factor de protección elevado.
- trastornos linfoproliferativos
  - o el tratamiento con Xaluprine aumenta su riesgo de tener un tipo de cáncer llamado trastorno linfoproliferativo. Con un tratamiento que contenga varios inmunosupresores (incluyendo tiopurinas), esto puede provocar la muerte.
  - o La combinación de múltiples inmunosupresores, administrados simultáneamente, aumenta el riesgo de trastornos del sistema linfático debidos a una infección vírica (trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB)).

Tomar Xaluprine puede aumentar su riesgo de:

- desarrollar una patología grave denominada síndrome de activación macrofágica (activación excesiva de los glóbulos blancos asociada a la inflamación), que se produce por lo general en personas que tienen ciertos tipos de artritis.

En algunos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que han recibido tratamiento con 6-mercaptopurina ha aparecido un tipo infrecuente y agresivo de cáncer denominado linfoma hepatoesplénico de células T (ver sección 4, Posibles efectos adversos).

### *Infecciones*

Cuando se recibe tratamiento con Xaluprine, el riesgo de sufrir infecciones víricas, fúngicas y bacterianas es mayor, y estas infecciones pueden ser más graves. Ver también sección 4.

Antes de empezar el tratamiento, informe a su médico si ha sufrido o no varicela, herpes o hepatitis B (una enfermedad hepática causada por un virus).

### *Mutación del gen NUDT15*

Si tiene una mutación heredada en el gen NUDT15 (un gen implicado en la descomposición de Xaluprine en el organismo), tiene un mayor riesgo de infecciones y de pérdida del cabello, y en este caso su médico podría darle una dosis menor.

Evite el contacto de Xaluprine con la piel, los ojos o la nariz. En caso de contacto accidental con los ojos o la nariz, lave la zona con agua.

Si no está seguro de si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Xaluprine.

### **Niños y adolescentes**

En ocasiones se han visto niveles bajos de azúcar en niños, principalmente en niños menores de seis años o con bajo índice de masa corporal. Si ocurre eso, consulte al médico de su niño.

### **Otros medicamentos y Xaluprine**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico, enfermera o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes:

- otros medicamentos citotóxicos (quimioterapias) - cuando se utilizan junto con Xaluprine, aumenta la probabilidad de efectos secundarios, como anemia
- alopurinol o febuxostat (utilizados para tratar la gota)
- anticoagulantes orales (utilizados para diluir la sangre)
- olsalazina o mesalazina (utilizados para un trastorno intestinal llamado colitis ulcerosa)
- sulfasalazina (utilizada para la artritis reumatoide o la colitis ulcerosa)

- antiepilépticos como fenitoína o carbamazepina. Puede que sea necesario vigilar las concentraciones sanguíneas de los antiepilépticos y ajustar las dosis en caso necesario.

### **Vacunaciones durante el tratamiento con Xaluprine**

Si va a recibir una vacuna, es importante que consulte antes con su médico o enfermera. No se recomienda el uso de vacunas que contienen microorganismos vivos (como las vacunas contra el polio, el sarampión, las paperas y la rubeola), ya que pueden provocarle una infección mientras esté recibiendo Xaluprine.

### **Toma de Xaluprine con alimentos y bebidas**

Xaluprine puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío. Sin embargo, el método elegido debe ser el mismo todos los días.

No tome Xaluprine con leche o derivados lácteos, ya que pueden hacer que el medicamento pierda eficacia. Xaluprine se debe tomar al menos 1 hora antes o 2 horas después de ingerir leche o derivados lácteos.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

No tome Xaluprine si está pensando en tener un hijo sin consultar antes a su médico. Esto es aplicable tanto a hombres como a mujeres. Xaluprine puede ser perjudicial para los espermatozoides o los óvulos. Usted y su pareja deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar un embarazo mientras uno de los dos esté tomando Xaluprine. Tanto los hombres como las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo efectivo hasta por lo menos 3 meses después de recibir la última dosis del tratamiento. Si ya está embarazada, informe a su médico antes de tomar Xaluprine.

Xaluprine no se debe manipular por mujeres embarazadas, tengan previsto quedarse embarazadas o estén en periodo de lactancia.

No se recomienda dar el pecho durante el tratamiento con Xaluprine. Consulte a su médico, farmacéutico o comadrona.

### **Conducción y uso de máquinas**

No se espera que Xaluprine afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas, aunque no se han realizado estudios para confirmarlo.

### **Xaluprine contiene aspartamo, parahidroxibenzoato sódico de metilo (E219), parahidroxibenzoato sódico de etilo (E215) y sacarosa**

Este medicamento contiene 3 mg de aspartamo (E951) por cada 1 ml. El aspartamo es una fuente de fenilalanina. Puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria (FCU), un trastorno genético raro en el que se acumula fenilalanina porque el cuerpo no es capaz de eliminarla de forma adecuada.

Xaluprine puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque también contiene parahidroxibenzoato sódico de metilo (E219) y parahidroxibenzoato sódico de etilo (E215).

Xaluprine contiene sacarosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Puede producir caries en los dientes.

## **3. Cómo tomar Xaluprine**

Xaluprine debe ser administrado únicamente por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de enfermedades de la sangre.

- Cuando tome Xaluprine, su médico le hará periódicamente análisis de sangre para verificar el número y el tipo de células presentes en su sangre y para comprobar también que su hígado funciona correctamente.

- Es posible también que su médico le pida otros análisis de sangre y orina para vigilar su concentración de ácido úrico. El ácido úrico es una sustancia química natural del organismo, pero sus concentraciones pueden elevarse durante el tratamiento con Xaluprine.
- Es posible que su médico le ajuste la dosis de Xaluprine dependiendo de los resultados de estos análisis.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. La dosis inicial habitual en adultos, adolescentes y niños es de 25-75 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal al día. Su médico le prescribirá la dosis correcta para usted. En ocasiones, es posible que el médico le cambie la dosis de Xaluprine dependiendo, por ejemplo, de los resultados de diferentes pruebas. Consulte a su médico o enfermera si tiene dudas sobre la dosis que debe tomar.

Es importante que tome Xaluprine por la noche para que el medicamento sea más eficaz.

Puede tomar el medicamento con alimentos o con el estómago vacío, pero el método elegido debe ser el mismo todos los días. Debe tomar el medicamento al menos 1 hora antes o 2 horas después de ingerir leche o derivados lácteos.

Xaluprine se suministra en una caja que contiene el frasco del medicamento, un tapón, un adaptador para el frasco y dos jeringas dosificadoras (1 ml y 5 ml). Utilice siempre estas jeringas para tomar el medicamento.

Es importante que utilice la jeringa dosificadora correcta para tomar su medicación. Su médico o farmacéutico le indicará qué jeringa debe utilizar dependiendo de la dosis que le hayan prescrito.

La jeringa **más pequeña** de 1 ml, graduada entre 0,1 y 1 ml, sirve para medir dosis inferiores o iguales a 1 ml. Deberá utilizarla si la cantidad total que tiene que tomar es inferior o igual a 1 ml (cada marca de 0,1 ml contiene 2 mg de mercaptopurina).

La jeringa **más grande** de 5 ml, graduada entre 1 ml y 5 ml, sirve para medir dosis mayores de 1 ml. Deberá utilizarla si la cantidad total que tiene que tomar es mayor de 1 ml (cada marca de 0,2 ml contiene 4 mg de mercaptopurina).

Si es usted el padre o el cuidador que administra la medicación, lávese las manos antes y después de administrar una dosis. Limpie los vertidos inmediatamente. Para reducir el riesgo de exposición, utilice guantes desechables cuando manipule Xaluprine.

Si Xaluprine entra en contacto con la piel, los ojos o la nariz, se debe lavar inmediatamente con abundante agua y jabón.

Utilice el medicamento según las siguientes instrucciones:



Figura 1

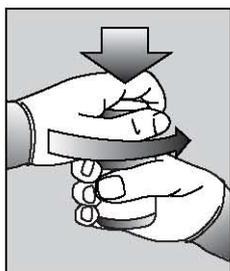


Figura 2

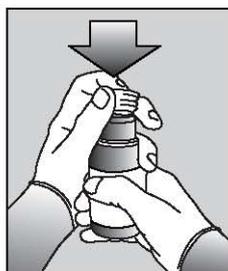


Figura 3

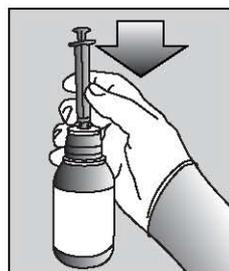


Figura 4

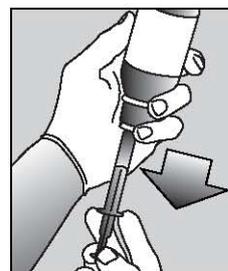


Figura 5

1. Póngase unos guantes desechables para manipular Xaluprine.
2. **Agite el frasco enérgicamente durante al menos 30 segundos** para tener la seguridad de que el medicamento se ha mezclado bien (**Figura 1**).
3. Retire el tapón del frasco (**Figura 2**), acople el adaptador al cuello del frasco presionando con firmeza y déjelo puesto para la administración de futuras dosis (**Figura 3**).
4. Introduzca la punta de la jeringa dosificadora en el orificio del adaptador (**Figura 4**). **Su médico o farmacéutico le indicarán si debe utilizar la jeringa de 1ml o la jeringa de 5 ml para administrar la dosis correcta.**
5. Ponga el frasco boca abajo (**Figura 5**).
6. Tire del émbolo de la jeringa hacia fuera para extraer el medicamento del frasco a la jeringa. Tire del émbolo hasta la marca de la escala que coincida con la dosis prescrita (**Figura 5**). Si tiene alguna duda sobre la cantidad de medicamento que debe extraer de la jeringa, consulte siempre a su médico o enfermera.
7. Vuelva poner el frasco boca arriba y retire con cuidado la jeringa del adaptador, sujetándola por el cilindro en lugar de por el émbolo.
8. Coloque suavemente la punta de la jeringa en su boca y orientada hacia el interior de la mejilla.
9. Empuje lenta y suavemente el émbolo hacia dentro para que libere suavemente el medicamento en el interior de su mejilla y tráguelo. NO presione con fuerza el émbolo hacia dentro, ni inyecte bruscamente el medicamento en el fondo de su boca o garganta, ya que puede atragantarse.
10. Retire la jeringa de su boca.
11. Después de tragar la dosis de suspensión oral, beba algo de agua para asegurarse de que no quede nada de medicamento en la boca.
12. Vuelva a colocar el tapón al frasco, pero dejando el adaptador puesto. Asegúrese de que el tapón quede perfectamente cerrado.
13. Lave la jeringa con agua tibia y aclárela bien. Mantenga la jeringa sumergida en agua y mueva el émbolo hacia arriba y hacia abajo varias veces para asegurarse de que el interior de la jeringa esté limpio. Deje que la jeringa se seque al aire completamente antes de usarla de nuevo para administrar otra dosis. No frote en seco. Conserve la jeringa en un lugar higiénico junto con el medicamento.

Repita el procedimiento anterior cada vez que tenga que administrarse una dosis según las instrucciones indicadas por su médico o farmacéutico.

#### **Si toma más Xaluprine del que debe**

Si toma más Xaluprine del que debiera, informe a su médico o acuda a un hospital de inmediato. Es posible que tenga náuseas, vómitos o diarrea. Lleve consigo el envase del medicamento y este prospecto.

#### **Si olvidó tomar Xaluprine**

Informe a su médico. **No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**

#### **Si interrumpe el tratamiento con Xaluprine**

No deje de tomar su medicamento salvo por indicación de su médico o es posible que sufra una recaída de su enfermedad.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Si presenta alguno de los efectos secundarios siguientes, consulte a su médico especialista o acuda a un hospital inmediatamente:**

Reacción alérgica, cuyos signos pueden ser:

- erupciones cutáneas
- temperatura elevada

- dolor articular
- edema facial
- nódulos en la piel (eritema nodoso) (la frecuencia es no conocida)

Cualquier signo de fiebre o infección (dolor de garganta, llagas en la boca o problemas urinarios)

Cualquier hematoma o sangrado **inesperado**, ya que podría indicar que está produciendo un número insuficiente de un cierto tipo de células de la sangre.

Si se encuentra mal **repentinamente** (aunque su temperatura sea normal), con dolor abdominal y ganas de vomitar, ya que podría ser un signo de inflamación del páncreas.

Coloración amarillenta de la parte blanca de los ojos o la piel (ictericia)

Si tiene diarrea

Consulte con su médico si presenta alguno de los siguientes efectos secundarios que también pueden aparecer con este medicamento:

**Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)**

- disminución del número de leucocitos y plaquetas (puede detectarse en los análisis de sangre)

**Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

- ganas de vomitar (náuseas o vómitos)
- daño hepático - puede detectarse en los análisis de sangre
- disminución del número de glóbulos rojos que puede causarle cansancio, mareo o disnea - una enfermedad (llamada anemia)
- pérdida del apetito
- diarrea
- inflamación de la boca (estomatitis)

**Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)**

- úlceras en la boca
- inflamación del páncreas
- dolor articular
- erupción cutánea
- fiebre
- daños permanentes en el hígado (necrosis hepática)

**Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)**

- caída del cabello
- en hombres: disminución temporal del recuento de espermatozoides
- edema facial
- diversos tipos de cáncer, incluyendo cánceres de sangre, linfáticos y de piel.

**Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)**

- un tipo de leucemia distinto al que se está tratando
- úlceras en el intestino

**Otros efectos adversos (de frecuencia no conocida)**

- un tipo infrecuente de cáncer (linfoma hepatoesplénico de células T), (ver sección 2, Advertencias y precauciones).
- sensibilidad a la luz solar que produce reacciones cutáneas

**Otros efectos adversos en niños y adolescentes**

- nivel bajo de azúcar (hipoglucemia); de frecuencia desconocida

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Xaluprine**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal para los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No conservar a temperatura superior a 25°C.
- Mantener el envase perfectamente cerrado para evitar el deterioro del medicamento y reducir el riesgo de vertido accidental.
- Después de la primera apertura del frasco, desechar el contenido no utilizado después de 56 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Xaluprine**

El principio activo es mercaptopurina (como monohidrato). Cada mililitro de solución contiene 20 mg de mercaptopurina monohidrato.

Los demás componentes son goma xantana, aspartamo (E951), zumo concentrado de frambuesa, sacarosa, parahidroxibenzoato sódico de metilo (E219), parahidroxibenzoato sódico de etilo (E215), sorbato potásico (E202), hidróxido sódico y agua purificada (ver sección 2 para más información en relación con el aspartamo, el parahidroxibenzoato sódico de metilo (E219), el parahidroxibenzoato sódico de etilo (E215) y la sacarosa).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Xaluprine es una suspensión de color rosa a marrón. Se presenta en frascos de vidrio de 100 ml cerrados con un tapón a prueba de niños. Se suministra en una caja que contiene un frasco, un adaptador para el frasco y dos jeringas dosificadoras (una graduada hasta 1 ml y otra graduada hasta 5 ml). Su médico o farmacéutico le indicará cuál de las jeringas debe utilizar, dependiendo de la dosis que se le haya recetado.

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

### **Responsable de la fabricación**

Pronav Clinical Ltd.

Unit 5  
Dublin Road Business Park  
Carraroe, Sligo  
F91 D439  
Irlanda

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.