

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xaluprine 20 mg/ml suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipiente(s) com efeito conhecido:

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral.

A suspensão apresenta uma cor rosa a castanha.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

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

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

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

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso renal

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

Afeção hepática

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

Mudar de comprimido para suspensão oral e vice-versa

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

Associação com inibidores da xantina oxidase

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

Doentes com variante NUDT15

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

Modo de administração

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

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

Xaluprine pode ser administrado com alimentos ou com o estômago vazio, mas os doentes devem uniformizar o modo de administração. A dose não deve ser tomada com leite ou produtos lácteos (ver secção 4.5). Xaluprine deve ser tomado pelo menos 1 hora antes ou 2 horas depois da ingestão de leite ou produtos lácteos.

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

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

4.3 Contraindicações

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Citotoxicidade e monitorização hematológica

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

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

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

Imunossupressão

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

Hepatotoxicidade

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

Toxicidade renal

Durante a indução da remissão, quando ocorre uma lise rápida das células, os níveis de ácido úrico no sangue e na urina devem ser monitorizados dada a possibilidade de desenvolvimento de hiperuricemia e/ou hiperuricosúria, com o risco de nefropatia do ácido úrico. A hidratação e a alcalinização da urina podem minimizar as potenciais complicações renais.

Pancreatite em tratamento não conforme de doentes com doença inflamatória intestinal

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

Mutagenicidade e carcinogenicidade

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

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

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

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

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

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

Síndrome de ativação macrofágica.

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

Infeções

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

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

Doentes com variante NUDT15

Os doentes que herdaram a mutação do gene NUDT15 estão numa situação de risco mais elevado de toxicidade grave da 6-mercaptopurina como, por exemplo, leucopenia e alopecia, de doses

convencionais da terapia de tiopurinas. Habitualmente, requerem uma redução da dose; particularmente os que são homocigotos da variante NUDT15 (ver 4.2). A frequência de NUDT15 c.415C>T possui uma variabilidade étnica de aproximadamente 10 % em asiáticos de leste, 4 % em hispânicos, 0,2 % em europeus e 0 % em africanos. Em qualquer caso, é necessária uma monitorização regular do hemograma.

População pediátrica

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

Interações

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

Excipientes

Este medicamento contém aspartame (E951), uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial para os indivíduos que sofrem de fenilcetonúria. Não estão disponíveis dados clínicos ou não clínicos para avaliar o uso de aspartame em crianças com menos de 12 semanas de idade.

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

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

Manuseamento seguro da suspensão

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Efeitos da mercaptopurina noutros medicamentos

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

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

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

Os agentes citotóxicos podem diminuir a absorção intestinal da fenitoína. Aconselha-se uma monitorização cuidadosa dos níveis séricos de fenitoína. É possível que os níveis de outros antiepiléticos possam ser também alterados. Os níveis séricos de antiepiléticos devem ser

rigorosamente monitorizados durante o tratamento com Xaluprine, procedendo a ajustes da dose conforme necessário.

Efeitos de outros medicamentos na mercaptopurina

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção masculina e feminina

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

Gravidez

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

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

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

Lista tabelada de reações adversas

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

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

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

[†] Na população pediátrica.

Descrição de reações adversas selecionadas

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

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

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

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

Tratamento

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

variabilidade entre participantes (% CV) com a suspensão oral (46%) do que com o comprimido (69%).

Biotransformação

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

Eliminação

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Genotoxicidade

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

Carcinogenicidade

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

Teratogenicidade

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses

Após abertura: 56 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

Manter o frasco bem fechado (ver secção 6.6).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Manuseamento seguro

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

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

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

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

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

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

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/11/727/001

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

Data da primeira autorização: 09 de março de 2012

Data da última renovação: 18 de novembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Xaluprine 20 mg/ml suspensão oral
mercaptopurina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão oral.

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tomar conforme indicado pelo médico utilizando as seringas doseadoras fornecidas.

Agitar vigorosamente antes da utilização durante pelo menos 30 segundos.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

Eliminar decorridos 56 dias após a abertura.

Data aberta

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

Manter o frasco bem fechado.

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

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

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

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Irlanda

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

EU/1/11/727/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xaluprine 20 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Xaluprine 20 mg/ml suspensão oral
mercaptopurina

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

Um ml de suspensão contém 20 mg de mercaptopurina (mono-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão oral.

100 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tomar conforme indicado pelo médico utilizando as seringas doseadoras fornecidas.

Agitar vigorosamente antes da utilização durante pelo menos 30 segundos.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

Eliminar decorridos 56 dias após a abertura.

Data aberta

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C

Manter o frasco bem fechado.

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

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

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

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Irlanda

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

EU/1/11/727/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**