

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xaluprine 20 mg/ml mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml suspensjon inneholder 20 mg merkaptopurin (som monohydrat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Én ml suspensjon inneholder 3 mg aspartam, 1 mg metylhydroksybenzoat (som natriumsaltet), 0,5 mg etylhydroksybenzoat (som natriumsaltet) og sukrose (spor).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon.

Suspensjonen har rosa til brun farge.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xaluprine er indisert til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) hos voksne, ungdom og barn.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen med Xaluprine bør overvåkes av lege eller annet helsepersonale med erfaring fra behandling av pasienter med ALL.

Dosering

Dosen styres av nøye overvåket hematotoksisitet og må justeres forsiktig for den individuelle pasienten i samsvar med anvendt behandlingsprotokoll. Avhengig av behandlingsfase varierer start- eller måldosene vanligvis mellom 25 og 75 mg/m² kroppsflateareal (BSA) per dag, men bør være lavere hos pasienter med redusert eller manglende tiopurinmetyltransferase-enzymaktivitet (TPMT) (se pkt. 4.4).

25 mg/m ²			50 mg/m ²			75 mg/m ²		
BSA (m ²)	Dose (mg)	Volum (ml)	BSA (m ²)	Dose (mg)	Volum (ml)	BSA (m ²)	Dose (mg)	Volum (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

6-merkaptopurin metaboliseres av det polymorfe TPMT-enzymet. Pasienter med nedarvet liten eller ingen TPMT-aktivitet har risiko for alvorlig toksisitet ved tradisjonelle doser merkaptopurin og trenger vanligvis stor dosereduksjon. TPMT-genotyping eller -fenotyping kan brukes til å identifisere pasienter med fraværende eller redusert TPMT-aktivitet. TPMT-testing kan ikke erstatte hematologisk overvåking hos pasienter som får Xaluprine. Optimal startdose for pasienter med homozygot mangel er ikke påvist (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke utført spesifikke studier hos eldre. Det anbefales imidlertid å overvåke nyre- og leverfunksjonen hos disse pasientene, og dersom funksjonen blir nedsatt, bør en vurdere å redusere dosen av Xaluprine.

Nedsatt nyrefunksjon

Da farmakokinetikken til 6-merkaptopurin ikke er formelt studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, kan det ikke gis spesifikke doseanbefalinger. Fordi nedsatt nyrefunksjon kan føre til langsommere eliminering av merkaptopurin og dets metabolitter, og dermed en større kumulativ effekt, bør en vurdere å redusere startdosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasientene bør overvåkes nøye for doserelaterte bivirkninger.

Nedsatt leverfunksjon

Da farmakokinetikken til 6-merkaptopurin ikke er formelt studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, kan det ikke gis spesifikke doseanbefalinger. Fordi det er et potensial for redusert eliminering av merkaptopurin, bør reduserte startdoser vurderes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasientene bør overvåkes nøye for doserelaterte bivirkninger (se pkt. 4.4).

Bytte mellom tablett og mikstur, suspensjon og omvendt

6-merkaptopurin er også tilgjengelig som tablett. 6-merkaptopurin mikstur, suspensjon og tablett er ikke bioekvivalente med tanke på maksimal plasmakonsentrasjon, og derfor anbefales grundigere hematologisk overvåking av pasienten ved bytte mellom formuleringer (se pkt. 5.2).

Kombinasjon med xantinoksidasehemmere

Allopurinol og andre xantinoksidasehemmere reduserer katabolismehastigheten til 6-merkaptopurin. Når allopurinol og 6-merkaptopurin administreres samtidig, er det viktig at kun en firedel av vanlig dose av 6-merkaptopurin blir administrert. Andre xantinoksidasehemmere bør unngås (se pkt. 4.5).

Pasienter med NUDT15-variant

Pasienter med nedarvet mutert NUDT15-gen har forhøyet risiko for alvorlig 6-merkaptopurintoksisitet (se pkt. 4.4). Disse pasientene krever som regel en dosereduksjon, spesielt de som er homozygote for NUDT15-varianten (se pkt. 4.4). Genotypisk testing av NUDT15-varianter kan overveies før oppstart av 6-merkaptopurinbehandling. I alle tilfeller må blodverdiene overvåkes nøye.

Administrasjonsmåte

Xaluprine brukes oralt og må redispergeres før dosering (ved å ristes kraftig i 30 sekunder).

To doseringssprøyter (en lilla sprøyte gradinndelt til 1 ml og en hvit gradinndelt til 5 ml) er vedlagt i pakningen for nøyaktig oppmåling av forskrevet dose av miksturen. Det anbefales at en lege eller sykepleier viser pasienten eller omsorgspersonen hvilken sprøyte som skal brukes for å sikre at det blir gitt riktig volum.

Xaluprine kan tas samtidig med mat eller på tom mage, men pasientene bør standardisere administrasjonsmetoden. Dosen må ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter (se pkt. 4.5). Xaluprine skal tas minst 1 time før eller 2 timer etter inntak av melk eller meieriprodukter.

6-merkaptopurin viser døgnvariasjon i farmakokinetikk og effekt. Administrasjon om kvelden sammenlignet med om morgenen kan senke risikoen for tilbakefall. Derfor bør den daglige dosen Xaluprine tas om kvelden.

For mer nøyaktig og konsistent dosetilførsel til magen, bør pasienten drikke vann etter inntak av hver dose av Xaluprine.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk samtidig med gulfebervaksine (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Cytotoksisitet og hematologisk overvåking

Behandling med 6-merkaptopurin forårsaker benmargssuppresjon som fører til leukopeni og trombocytopeni og, i sjeldnere tilfeller, til anemi. Hematologiske parametere bør overvåkes nøye i løpet av terapien. Leukocyt- og trombocytallet fortsetter å falle etter at behandlingen stanses, og ved første tegn på et unormalt stort fall i tallet, bør behandlingen avbrytes umiddelbart.

Benmargssuppresjon er reversibel hvis 6-merkaptopurin seponeres tidlig nok.

Det finnes personer med en arvelig mangel på TPMT-enzymaktivitet som er svært sensitive for den myelosuppressive effekten av 6-merkaptopurin og har tendens til å utvikle rask benmargssuppresjon etter igangsatt behandling med 6-merkaptopurin. Dette problemet kan forsterkes ved samtidig administrasjon med virkestoffer som hemmer TPMT, som olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin. Noen laboratorier tilbyr testing for TPMT-mangel, selv om disse testene ikke er påvist å identifisere alle pasienter med risiko for alvorlig toksisitet. Derfor er nøye overvåking av blodtellingene nødvendig. Store dosereduksjoner er vanligvis nødvendig for pasienter med homozygot TPMT-mangel for å unngå utvikling av livstruende benmargssuppresjon.

En mulig forbindelse mellom redusert TPMT-aktivitet og sekundær leukemi og myelodysplasi er rapportert hos personer som har fått 6-merkaptopurin i kombinasjon med andre cytotoxiske (se pkt. 4.8).

Immunsuppresjon

Immunisering ved vaksinering med levende organismer kan forårsake infeksjon hos immunkompromitterte verter. Derfor anbefales ikke immuniseringer med levende vaksiner.

Hepatotoksisitet

Xaluprine er hepatotoksisk, og leverfunksjonstester bør overvåkes ukentlig under behandlingen. Hyppigere overvåking kan være nødvendig hos pasienter med eksisterende leversykdom eller pasienter som får annen potensielt hepatotoksisk terapi. Pasienten bør informeres om å slutte med Xaluprine umiddelbart dersom det oppstår tegn på gulsott (se pkt. 4.8).

Nyretoksisitet

Under remisjonsinduksjon, når det oppstår rask cellelysering, må urinsyrenivåene i blod og urin overvåkes, da det kan utvikles hyperurikemi og/eller hyperurikosuri, med risiko for urinsyrenefropati. Hydrering og urinalkalisering kan minimere potensielle nyrekomplikasjoner.

Pankreatitt ved behandling av pasienter med den ikke godkjente indikasjonen inflammatorisk tarmsykdom

Det er rapportert at pankreatitt opptrer med hyppighet $\geq 1/100$ til $< 1/10$ («vanlig») hos pasienter som behandles for den ikke godkjente indikasjonen inflammatorisk tarmsykdom.

Mutagenitet og karsinogenitet

Pasienter som mottar immunsuppressiv behandling, inkludert merkaptopurin, har økt risiko for å utvikle lymfoproliferativ sykdom og andre maligniteter, spesielt hudkreft (melanom og ikke-melanom), sarkomer (Kaposi og ikke-Kaposi) og livmorhalskreft *in situ*. Den økte risikoen ser ut til å ha en sammenheng med graden og varigheten av immunsuppresjon. Det har blitt rapportert at avbrytelse av immunsuppresjon kan føre til delvis tilbakegang av den lymfoproliferative sykdommen.

Et behandlingsregime som inneholder flere immunsuppressive midler (inkludert tiopuriner) bør derfor brukes med forsiktighet ettersom dette kan føre til lymfoproliferative sykdommer, noen med rapportert dødelighet. En kombinasjon av flere immunsuppressive midler gitt samtidig øker risikoen for Epstein-Barr virus (EBV)-relatert lymfoproliferativ sykdom.

Det ble sett en økning i kromosomavvik i perifere lymfocytter hos leukemipasienter, hos en pasient med nyrecellekarsinom som fikk en ikke oppgitt dose 6-merkaptopurin, og hos pasienter med kronisk nyresykdom som ble behandlet med doser på 0,4 – 1,0 mg/kg/dag.

Med tanke på virkningen på deoksyribonukleinsyre i cellene (DNA) er 6-merkaptopurin potensielt karsinogent. En bør derfor vurdere den teoretiske risikoen for karsinogenese med denne behandlingen.

Hepatosplenisk T-cellelymfom er rapportert hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom* behandlet med azatioprin (prodrug til 6-merkaptopurin) eller 6-merkaptopurin, enten med eller uten samtidig behandling med anti-TNF-alfa-antistoff. Denne sjeldne typen av T-cellelymfom har et aggressivt sykdomsforløp og er vanligvis fatalt (se også pkt. 4.8).

*inflammatorisk tarmsykdom (IBD) er en ikke godkjent indikasjon

Makrofag aktiveringssyndrom

Makrofag aktiveringssyndrom (MAS) er en kjent, livstruende tilstand som kan oppstå hos pasienter med autoimmune lidelser, spesielt hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (IBD) (ikke godkjent indikasjon), og det kan potensielt være en økt mulighet for å utvikle tilstanden ved bruk av merkaptopurin. Hvis det er mistanke om MAS eller dersom MAS oppstår, bør vurdering og behandling startes så tidlig som mulig, og behandling med merkaptopurin bør avsluttes. Leger bør være oppmerksom på symptomer på infeksjon som EBV og cytomegalovirus, ettersom dette er kjente triggere for MAS.

Infeksjoner

Pasienter behandlet med 6-merkaptopurin som monoterapi eller i kombinasjon med andre immunsuppressive, inkludert kortikosteroider, har vist økt følsomhet overfor virus-, sopp- eller bakterieinfeksjoner, inkludert alvorlig eller atypisk infeksjon, samt virusreakivering. Infeksjonssykdommen og komplikasjonene kan være mer alvorlige hos disse pasientene enn hos ubehandlede pasienter.

Tidligere eksponering for eller infeksjon med varicella zoster-virus bør tas i betraktning før oppstart av behandlingen. Lokale retningslinjer kan overveies, inkludert profylaktisk behandling ved behov. Serologisk testing før behandlingen startes bør overveies ved hepatitt B. Lokale retningslinjer kan overveies, inkludert profylaktisk behandling i tilfeller som er bekreftet positive ved bruk av serologisk testing. Tilfeller med nøytropen sepsis er rapportert hos pasienter som får 6-merkaptopurin for ALL.

Pasienter med NUDT15-variant

Pasienter med nedarvet mutert NUDT15-gen har forhøyet risiko for alvorlig 6-merkaptopurintoksisitet, for eksempel tidlig leukopeni og alopeci, fra konvensjonelle doser med tiopurinbehandling. De krever som regel en dosereduksjon, spesielt de som er homozygote for NUDT15-varianten (se pkt. 4.2). Frekvensen av NUDT15 c.415C>T har en etnisk variasjon på ca. 10 % hos personer med østasiatisk opphav, 4 % hos personer med spansk opphav, 0,2 % hos personer med europeisk opphav og 0 % hos personer med afrikansk opphav. I alle tilfeller må blodverdiene overvåkes nøye.

Pediatrik populasjon

Tilfeller med symptomatisk hypoglykemi er rapportert hos barn med ALL som får 6-merkaptopurin (se pkt. 4.8). De fleste rapporterte tilfellene var hos barn under seks år eller med lav kroppsmasseindeks.

Interaksjoner

Når orale antikoagulanter administreres samtidig med 6-merkaptopurin, anbefales en grundigere overvåking av INR (International Normalised Ratio) (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder aspartam (E951), en kilde til fenylalanin. Kan være skadelig for personer med fenylketonuri.

Det inneholder også natriummetylparahydroksybenzoat og natriumetylparahydroksybenzoat, som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinkede).

Siden dette legemidlet inneholder sukrose, bør ikke pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrose-isomaltosemangel ta dette legemidlet. Langtidsbruk øker faren for karies og det er avgjørende viktig å opprettholde tilstrekkelig tannhygiene.

Sikker håndtering av suspensjonen

Foreldre og omsorgspersoner bør unngå at Xaluprine kommer i kontakt med hud eller slimhinner. Hvis suspensjonen kommer i kontakt med hud eller slimhinner, må området vaskes umiddelbart og grundig med såpe og vann (se pkt. 6.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Administrasjon av 6-merkaptopurin med mat kan redusere den systemiske eksponeringen noe, men det er lite trolig at dette har noen klinisk signifikans. Derfor kan Xaluprine tas samtidig med mat eller på tom mage, men pasientene bør standardisere administrasjonsmetoden. Dosen bør ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter, da de inneholder xantinoksidase, et enzym som metaboliserer 6-merkaptopurin og derfor kan føre til reduserte plasmakonsentrasjoner av merkaptopurin.

Effekten av merkaptopurin på andre legemidler

Samtidig administrasjon av gulfebervaksine er kontraindisert, på grunn av risikoen for dødelig sykdom hos immunkompromitterte pasienter (se pkt. 4.3).

Vaksinasjoner med andre levende vaksiner anbefales ikke til immunkompromitterte personer (se pkt. 4.4).

Det er rapportert om hemming av antikoagulanteffekten til warfarin, gitt sammen med 6-merkaptopurin. Overvåking av INR (International Normalised Ratio) anbefales under samtidig administrasjon med orale antikoagulanter.

Cytotoksiske midler kan redusere absorpsjonen av fenytoin i tarmene. Nøye overvåking av serumnivået av fenytoin anbefales. Det er mulig at nivåene av andre antiepileptika også kan endres. Serumantiepileptikanivåene bør overvåkes nøye under behandling med Xaluprine, og dosejusteringer foretas som nødvendig.

Effekten av andre legemidler på merkaptopurin

Når allopurinol og Xaluprine administreres samtidig, er det viktig at det bare gis en firedel av den vanlige dosen av Xaluprine, siden allopurinol reduserer omsetningshastigheten av 6-merkaptopurin via xantinoksidase. Også andre xantinoksidasehemmere, som febuxostat, kan hemme metabolismen av merkaptopurin, og samtidig administrering anbefales ikke, da det ikke finnes tilstrekkelige data til å kunne bestemme en tilstrekkelig dosereduksjon.

Da det finnes *in vitro*-bevis på at aminosalisylatderivater (f.eks. olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin) hemmer TPMT-enzymet, som metaboliserer 6-merkaptopurin, bør de administreres med forsiktighet til pasienter som får behandling med Xaluprine samtidig (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Evidensen for teratogenitet av 6-merkaptopurin hos mennesker er tvetydig. Både seksuelt aktive menn og kvinner bør bruke effektive prevensjonsmidler under behandling, og i minst tre måneder etter at de får siste dose. Dyrestudier antyder embryotoksiske og embryoletale effekter (se pkt. 5.3).

Graviditet

Xaluprine bør ikke gis til pasienter som er gravide eller som kan bli gravide, uten en grundig vurdering av nytte/risiko.

Det har vært rapportert om premature fødsler og lav fødselsvekt etter eksponering av moren for 6-merkaptopurin. Det har også vært rapportert om medfødte misdannelser og spontanaborter etter eksponering av enten moren eller faren. Multiple medfødte misdannelser er rapportert etter 6-merkaptopurinbehandling av moren i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler.

En nyere epidemiologisk rapport tyder på at det ikke er noen økt fare for tidlig fødsel, lav fødselsvekt ved termin eller medfødte misdannelser hos kvinner som eksponeres for merkaptopurin under graviditeten.

Det anbefales at nyfødte barn av kvinner som er eksponert for merkaptopurin under graviditeten følges opp med hensyn til forstyrrelser i hematologi og immunsystem.

Amming

6-merkaptopurin er identifisert i colostrum og morsmelk hos kvinner som får azatioprinbehandling, og derfor bør ikke kvinner som får Xaluprine amme.

Fertilitet

Effekten av 6-merkaptopurin på fertiliteten hos mennesker er ukjent, men det finnes rapporter om vellykket unnfangelse (for både menn og kvinner) etter at pasienten hadde fått behandling som barn eller ungdom. Forbigående omfattende oligospermi er rapportert etter eksponering for 6-merkaptopurin i kombinasjon med kortikosteroider.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Negativ effekt på slike aktiviteter kan ikke forutsies ut fra farmakologien til virkestoffet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den største bivirkningen av behandling med 6-merkaptopurin er benmargssuppresjon, som fører til leukopeni og trombocytopeni.

Det mangler moderne, klinisk dokumentasjon for merkaptopurin som kan brukes som støtte for nøyaktig bestemmelse av frekvensen av bivirkninger.

Tabell over bivirkninger

Følgende bivirkninger er identifisert. Bivirkningene er oppført nedenfor etter organklassesystem og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Bakterie- og virusinfeksjoner, infeksjoner assosiert med nøytropeni
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Sjeldne	Svulster inkludert lymfoproliferativ sykdom, hudkreft (melanom og ikke-melanom), sarkom (Kaposis og ikke-Kaposis) og livmorhalskreft <i>in situ</i> (se pkt. 4.4).
	Svært sjeldne	Sekundær leukemi og myelodysplasi
	Ikke kjent	Hepatosplenisk T-cellelymfom* (se pkt. 4.4)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Benmargssuppresjon, leukopeni og trombocytopeni
	Vanlige	Anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Artralgi, hudutslett, legemiddelfeber
	Sjeldne	Ansiktsødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Anoreksi
	Ikke kjent	Hypoglykemi [†]
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Stomatitt, diaré, oppkast, kvalme
	Mindre vanlige	Pankreatitt, munnsår
	Svært sjeldne	Sårdannelse i tarmen
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Biliær stasis, hepatotoksisitet
	Mindre vanlige	Hepatisk nekrose
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	Alopesi
	Ikke kjent	Fotosensitivitetsreaksjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Sjeldne	Forbigående oligospermi

* Hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (IBD), en ikke godkjent indikasjon.

[†] I den pediatriiske populasjonen.

Beskrivelse av visse utvalgte bivirkninger

6-merkaptopurin er hepatotoksisk hos dyr og mennesker. De histologiske funnene hos mennesker har vist hepatisk nekrose og biliær stasis.

Forekomsten av hepatotoksisitet varierer betraktelig, og kan oppstå med enhver dose, men oftere når anbefalt dose overskrides.

Overvåking av leverfunksjonstester kan bidra til tidlig påvisning av hepatotoksisitet. Dette er vanligvis reversibelt hvis 6-merkaptopurinbehandlingen stanses tidlig nok, men dødelig leverskade har oppstått.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Gastrointestinale effekter, inkludert kvalme, oppkast og diaré kan være tidlige symptomer på overdose. Størst toksisk effekt er på benmargen, noe som fører til benmargssuppresjon. Hematologisk toksisitet vil trolig være mer uttalt ved kronisk overdose enn ved ett enkelt inntak av Xaluprine. Leverdysfunksjon og gastroenteritt kan også oppstå. Risikoen for overdose øker også når xantinoksidasehemmere gis samtidig med 6-merkaptopurin (se pkt. 4.5).

Behandling

Da det ikke finnes noe kjent antidot bør blodbildet overvåkes nøye og generelle støttetiltak, sammen med egnet blodoverføring, igangsettes om nødvendig. Aktive tiltak (som bruk av aktivt kull eller ventrikkeltømming) er kanskje ikke effektive ved en 6-merkaptopurinoverdose, med mindre prosedyren kan gjennomføres innen 60 minutter etter inntak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, antimetabolitter, purinanaloger, ATC-kode: L01B B02

Virkningsmekanisme

6-merkaptopurin er et inaktivt prodrug som virker som en purinantagonist, men krever celleopptak og intracellulær anabolisme til tioguaninnukleotider for cytotoxiskitet. 6-merkaptopurinmetabolitter hemmer *de novo*-purinsyntesen og purinnukleotide interkonverjanser. Tioguaninnukleotidene er også innlemmet i nukleinsyrer, og dette bidrar til den cytotoxiske effekten av virkestoffet. Kryssresistens finnes vanligvis mellom 6-merkaptopurin og 6-tioguanin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten til oral 6-merkaptopurin viser betydelig individuell variasjon, noe som trolig skyldes førstepassasjemetabolismen. Ved administrasjon oralt i en dose på 75 mg/m² til 7 pediatriske pasienter, var biotilgjengeligheten i gjennomsnitt 16 % av administrert dose, med et område på 5 til 37 %.

Ved en sammenlignende biotilgjengelighetsstudie hos friske, frivillige voksne (n=60) ble 50 mg Xaluprine mikstur (suspensjon) påvist å være bioekvivalent med referansen 50 mg tablett når det gjaldt AUC, men ikke C_{max}. Gjennomsnittlig (90 % KI) C_{max} for mikstur (suspensjon) var 39 % (22 %-58 %) høyere enn for tablett, selv om det var mindre individuell variasjon (% C.V) for miksturen (suspensjon) (46 %) enn for tablett (69 %).

Biotransformasjon

Den intracellulære anabolismen av 6-merkaptopurin katalyseres av flere enzymer, og det dannes til slutt 6-tioguaninnukleotider (TGN), men en rekke mellomstadier av TGN dannes underveis. Det første trinnet katalyseres av hypoksantin-guanin-fosforibosyl-transferase som produserer tiosinmonofosfat (TIMP). 6-merkaptopurin gjennomgår også S-metylering av enzymet tiopurin-S-metyltransferase (TPMT), som produserer metylmerkaptopurin, som er inaktivt. TPMT katalyserer også S-metyleringen av hovednukleotidmetabolitten, TIMP, og danner metyltioinosinmonofosfat (mTIMP). Både TIMP og mTIMP er hemmere av

fosforibosylpyrofosfatamidotransferase, et enzym som er viktig for *de novo* purinsyntese. Xantinoksidase er viktigste katabolske enzym og konverterer 6-merkaptopurin til den inaktive metabolitten 6-tiourinsyre. Dette utskilles i urinen. Omtrent 7 % av en oral dose utskilles som uendret 6-merkaptopurin innen 12 timer etter administrasjon.

Eliminasjon

Elimineringshalveringstiden til 6-merkaptopurin er 90 ± 30 minutter, men de aktive metabolittene har en lengre halveringstid (omtrent 5 timer) enn forløperforbindelsen. Tilsynelatende clearance for kroppen er 4832 ± 2562 ml/min/m². Det går lite 6-merkaptopurin over i cerebrospinalvæsken.

Hovedelimineringsvei for 6-merkaptopurin er via metabolisme.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gentoksisitet

6-merkaptopurin, sammen med andre antimetabolitter, er mutagent og forårsaker kromosomavvik *in vitro* og *in vivo* hos mus og rotter.

Karsinogenitet

Gitt det gentoksiske potensialet er 6-merkaptopurin potensielt karsinogent.

Teratogenitet

6-merkaptopurin har embryoletale og alvorlige teratogene effekter hos mus, rotte, hamster og kanin ved doser som ikke er toksiske hos mordyret. I alle arter er graden av embryotoksisitet og typen misdannelser avhengig av dose og gestasjonsstadium på administrasjonstidspunktet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Xantangummi
Aspartam (E951)
Konsentrert bringebærsaft
Sukrose
Natriummetylparahydroksybenzoat (E219)
Natriumetylparahydroksybenzoat (E215)
Kaliumsorbit (E202)
Natriumhydroksid
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

1 år

Etter anbrudd: 56 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Hold flasken tett lukket (se pkt. 6.6).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravfarget flaske av glass type III med sikkerhetsplombert barnesikker kork (HDPE kledd med ekspandert polyetylen) som inneholder 100 ml mikstur, suspensjon.

Hver pakning inneholder én flaske, en HDPE-flaskeadapter og 2 doseringssprøyter i polyetylen (en lilla sprøyte gradinndelt til 1 ml og en hvit gradinndelt til 5 ml).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Sikker håndtering

Alle som håndterer Xaluprine, må vaske hendene før og etter administrasjon av en dose. For å redusere risikoen for eksponering må foreldre og omsorgspersoner bruke engangshansker ved håndtering av Xaluprine.

Xaluprine må ikke komme i kontakt med hud eller slimhinner. Hvis Xaluprine kommer i kontakt med hud eller slimhinner, må området vaskes umiddelbart og grundig med såpe og vann. Spill må tørkes opp umiddelbart.

Kvinner som er gravide, planlegger å bli gravide eller ammer, må ikke håndtere Xaluprine.

Foreldre/omsorgspersoner og pasienter må informeres om å oppbevare Xaluprine utilgjengelig for barn, helst i et låst skap. Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

Hold flasken tett lukket for å beskytte legemidlet og minimere risikoen for utilsiktet spill.

Flasken ristes kraftig i minst 30 sekunder, slik at miksturen blandes godt.

Destruksjon

Xaluprine er cytotoxisk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/727/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09. mars 2012

Dato for siste fornyelse: 18. november 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskriving (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xaluprine 20 mg/ml mikstur, suspensjon
merkaptopurin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ml suspensjon inneholder 20 mg merkaptopurin (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriummetylparahydroksybenzoat (E219), natriummetylparahydroksybenzoat (E215), kaliumsorbat (E202), natriumhydroksid, aspartam (E951) og sukrose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, suspensjon.

Glassflaske på 100 ml
Flaskeadapter
Doseringsprøyter på 1 ml og 5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Tas som anvist av lege ved bruk av medfølgende doseringsprøyter.

Ristes godt før bruk i minst 30 sekunder.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:
Kastes 56 dager etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Hold flasken tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/727/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Xaluprine 20 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**ETIKETT TIL FLASKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xaluprine 20 mg/ml mikstur, suspensjon
merkaptopurin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml suspensjon inneholder 20 mg merkaptopurin (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriummetylparahydroksybenzoat (E219), natriumetylparahydroksybenzoat (E215), kaliumsorbat (E202), natriumhydroksid, aspartam (E951) og sukrose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, suspensjon.

100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Tas som anvist av lege ved bruk av medfølgende doseringssprøyter.

Ristes godt før bruk i minst 30 sekunder.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

EXP:

Kastes 56 dager etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C

Hold flasken tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Nova Laboratories Limited

Martin House

Gloucester Crescent

Wigston, Leicester

LE18 4YL

Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/727/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Xaluprine 20 mg/ml mikstur, suspensjon

merkaptopurin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xaluprine er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xaluprine
3. Hvordan du bruker Xaluprine
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xaluprine
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xaluprine er og hva det brukes mot

Xaluprine inneholder merkaptopurin. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles cytotoxika (også kalt kjemoterapi).

Xaluprine brukes mot akutt lymfoblastisk leukemi (også kalt akutt lymfocytisk leukemi eller ALL). Dette er en raskt utviklende sykdom som øker antall nye, hvite blodceller. Disse nye, hvite blodcellene er umodne (ikke ferdig dannet) og kan ikke vokse og fungere som de skal. Derfor kan de ikke bekjempe infeksjoner og kan forårsake blødninger.

Spør legen din hvis du ønsker nærmere forklaringer om denne sykdommen.

2. Hva du må vite før du bruker Xaluprine

- **Bruk ikke Xaluprine** hvis du er allergisk overfor merkaptopurin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (se avsnitt 6).
- **Ikke la deg vaksinere** med gulfebervaksine mens du bruker Xaluprine. Dette kan være livsfarlig.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Xaluprine hvis:

- du har blitt vaksinert med gulfebervaksine
- du har nyre- eller leverproblemer, da legen din må kontrollere nyre- eller leverfunksjonen
- du har en lidelse der kroppen produserer for lite av enzymet TPMT (tiopurinmetyltransferase), da dette kan gjøre det nødvendig for legen å endre dosen din
- du planlegger å få barn. Dette gjelder både menn og kvinner. Xaluprine kan skade sædceller og egg (se 'Graviditet, amming og fertilitet' nedenfor).

- Hvis du bruker immundempende legemidler, kan bruk av Xaluprine gjøre at du har større risiko for:
- Svulster, inkludert hudkreft. Unngå derfor overdreven soling når du bruker Xaluprine, bruk beskyttende klær og solkrem med høy faktor
 - Lymfoproliferativ sykdom
 - o Behandling med Xaluprine øker risikoen for å få en type kreft som kalles lymfoproliferativ sykdom. Samtidig behandling med flere immundempende legemidler (inkludert tiopurin) kan være livstruende.
 - o Samtidig bruk av flere immundempende legemidler øker risikoen for sykdommer i lymfesystemet på grunn av en virusinfeksjon (Epstein-Barr virus-relatert lymfoproliferativ sykdom).

Bruk av Xaluprine kan øke risikoen for å:

- Utvikle en alvorlig tilstand kalt makrofag aktiveringssyndrom (overaktivering av hvite blodceller i forbindelse med en betennelse). Dette skjer vanligvis hos personer med visse typer leddgikt.

Noen pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (betennelse i tarmen) som har blitt behandlet med 6-merkaptopurin utvikler en sjelden og aggressiv form for blodkreft kalt hepatosplenisk T-cellelymfom (se avsnitt 4, Mulige bivirkninger).

Infeksjoner

Når du behandles med Xaluprine, er risikoen for virus-, sopp- og bakterieinfeksjoner forhøyet, og infeksjonene kan være mer alvorlige. Se også avsnitt 4.

Fortell legen før du starter behandling om du har hatt vannkopper, helvetesild eller hepatitt B (en leversykdom forårsaket av et virus).

NUDT15-genmutasjon

Hvis du har en nedarvet mutasjon i NUDT15-genet (et gen som inngår i nedbrytningen av Xaluprine i kroppen), er du mer utsatt for infeksjon og håravfall. I slike tilfeller kan legen gi deg en lavere dose.

Unngå at Xaluprine kommer i kontakt med hud, øyne eller nese. Hvis du ved et uhell får noe i øyne eller nese, må du skylle området grundig med vann.

Hvis du ikke er sikker på om det ovenstående gjelder deg, må du snakke med lege eller apotek før du bruker Xaluprine.

Barn og ungdom

Lavt blodsukker er av og til observert hos barn, hovedsakelig hos barn under seks år eller med lav kroppsmasseindeks. Hvis dette skjer, må du rådføre deg med barnets lege.

Andre legemidler og Xaluprine

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, samt naturlegemidler.

Du må særlig fortelle lege, sykepleier eller apotek hvis du tar noen av følgende legemidler:

- andre cytotoksiske legemidler (kjemoterapi) – brukt sammen med Xaluprine gir disse større risiko for bivirkninger, som anemi
- allopurinol eller febuxostat (brukes mot urinsyregikt)
- antikoagulanter som tas gjennom munnen (blodfortynnende midler)
- olasalazin eller mesalazin (brukes mot en tarmsykdom som kalles ulcerøs kolitt)
- sulfasalazin (brukes mot revmatoid artritt eller ulcerøs kolitt)
- antiepileptika, som fenytoin, karbamazepin. Det kan være nødvendig å overvåke blodnivået av antiepileptika og justere dosen om nødvendig.

Vaksinering mens du bruker Xaluprine

Hvis du skal vaksineres, er det viktig at du snakker med lege eller sykepleier først. Vaksinasjon med levende vaksiner (som polio, meslinger, kuma og røde hunder) anbefales ikke, da disse vaksinene kan gi deg infeksjoner hvis du får dem mens du bruker Xaluprine.

Inntak av Xaluprine sammen med mat og drikke

Xaluprine kan tas samtidig med mat eller på tom mage. Du bør bruke samme fremgangsmåte hver dag.

Ikke ta Xaluprine samtidig med melk eller meieriprodukter, da de kan gjøre legemidlet mindre effektivt. Xaluprine må tas minst 1 time før eller 2 timer etter at du har inntatt melk eller meieriprodukter.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette gjelder både menn og kvinner. Xaluprine kan skade sædceller og egg.

Sikker prevensjon må brukes for å unngå graviditet mens du eller partneren din bruker Xaluprine. Både menn og kvinner må fortsette å bruke sikker prevensjon i minst 3 måneder etter avsluttet behandling.

Kvinner som er gravide, planlegger å bli gravide eller ammer, må ikke håndtere Xaluprine.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at Xaluprine vil påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, men det er ikke utført studier som bekrefter dette.

Xaluprine inneholder aspartam, natriummetylparahydroksybenzoat (E219), natriummetylparahydroksybenzoat (E215) og sukrose

Xaluprine inneholder aspartam (E951), som er en kilde til fenylalanin. Dette kan være skadelig for personer med fenylketonuri.

Xaluprine inneholder også natriummetylparahydroksybenzoat (E219) og natriummetylparahydroksybenzoat (E215), som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinkede).

Xaluprine inneholder sukrose. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet. Kan være skadelig for tennene.

3. Hvordan du bruker Xaluprine

Xaluprine skal bare bli gitt deg av en spesialistlege som har erfaring med å behandle blodlidelser.

- Når du tar Xaluprine vil legen din ta blodprøver regelmessig. Dette gjøres for å sjekke antallet og typen av celler i blodet ditt og passe på at leveren din fungerer korrekt.
- Legen din vil kanskje også be om andre blod- og urinprøver for å holde øye med urinsyrekonsentrasjonen. Urinsyre er et naturlig stoff i kroppen, men konsentrasjonen kan øke når du tar Xaluprine.
- Noen ganger vil kanskje legen din endre dosen av Xaluprine på grunnlag av disse prøvene.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Vanlig startdose for voksne, ungdom og barn er mellom 25 og 75 mg/m² kroppsflateareal (BSA) hver dag. Legen vil forskrive den korrekte dosen til deg. Noen ganger kan

legen forandre dosen av Xaluprine på grunnlag av forskjellige prøver. Spør alltid legen eller sykepleieren din hvis du ikke er sikker på hvor mye medisin du skal ta.

Det er viktig at du tar Xaluprine om kvelden, fordi dette gjør legemidlet mer effektivt.

Det er opp til deg om du tar legemidlet samtidig med mat eller på tom mage, men du bør bruke samme fremgangsmåte hver dag. Du må ta legemidlet minst 1 time før eller 2 timer etter at du har inntatt melk eller meieriprodukter.

Pakningen med Xaluprine inneholder en flaske med legemiddel, en kork, et flaskeadapter og to doseringsprøyter (en lilla sprøyte på 1 ml og en hvit sprøyte på 5 ml). Bruk alltid disse sprøytene når du tar legemidlet.

Det er viktig at du bruker riktig doseringsprøyte. Lege eller apotek forteller hvilken sprøyte du skal bruke.

Den minste sprøyten på 1 ml (lilla), som er merket i trinn fra 0,1 til 1 ml, brukes til oppmåling av doser på 1 ml eller under. Denne bruker du hvis den samlede mengden du skal ta, er 1 ml eller under (hver gradinndeling på 0,1 ml inneholder 2 mg merkaptopurin).

Den større sprøyten på 5 ml (hvit), som er merket i trinn fra 1 ml til 5 ml, brukes til oppmåling av doser på over 1 ml. Denne bruker du hvis den samlede mengden du skal ta er på over 1 ml (hver gradinndeling på 0,2 ml inneholder 4 mg merkaptopurin).

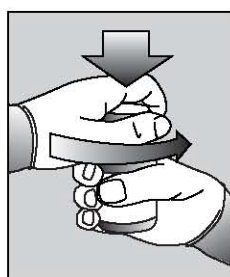
Hvis du er forelder eller omsorgsperson som skal gi legemidlet, må du vaske hendene før og etter at du gir dosen. Tørk opp spill umiddelbart. Bruk engangshansker under håndtering av Xaluprine for å redusere risikoen for eksponering.

Hvis Xaluprine kommer i kontakt med øyne eller nese, må området vaskes umiddelbart og grundig med såpe og vann.

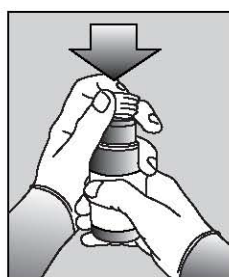
Følg instruksjonene nedenfor når du bruker legemidlet:



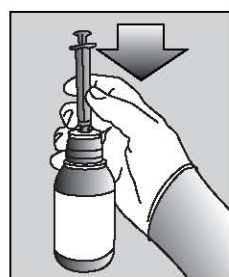
Figur 1



Figur 2



Figur 3



Figur 4



Figur 5

1. Ta på deg engangshansker før du håndterer Xaluprine.
2. **Rist flasken kraftig i minst 30 sekunder** for å sikre at medisinen blandes godt (**figur 1**).
3. Ta av flaskekorken (**figur 2**), og skyv adapteret godt inn i toppen av flasken. La det stå på plass for fremtidig bruk (**figur 3**).
4. Stikk spissen av doseringsprøyten inn i hullet i adapteret (**figur 4**). **Lege eller apotek forteller deg hvilken sprøyte du skal bruke, enten 1 ml (lilla sprøyte) eller 5 ml (hvit sprøyte), slik at du får riktig dose.**
5. Snu flasken opp ned (**figur 5**).
6. Trekk stampelet i sprøyten tilbake, slik at legemidlet trekkes fra flasken til sprøyten. Trekk stampelet tilbake til det punktet på skalaen som tilsvarer forskrevet dose (**figur 5**). Hvis du ikke er sikker på hvor mye legemiddel du skal trekke inn i sprøyten, må du alltid spørre lege eller sykepleier om råd.

7. Snu flasken riktig vei igjen, og fjern forsiktig sprøyten fra adapteret. Hold den i sylindren og ikke i stempelet.
8. Stikk forsiktig spissen av sprøyten inn i munnen mot innsiden av i kinnet.
9. Skyv stempelet sakte og forsiktig inn, slik at du forsiktig spruter legemidlet inn mot kinnet. Svelg legemidlet. Du må IKKE presse stempelet med stor kraft eller sprute legemidlet mot gane eller hals – da kan du sette det i halsen.
10. Ta sprøyten ut av munnen.
11. Svelg dosen med mikstur og drikk litt vann. Pass på at det ikke er legemiddel igjen i munnen din.
12. La adapteret stå i flasken, og sett korken på flasken igjen. Pass på å skru korken godt igjen.
13. Vask sprøyten med varmt såpevann, og skyll godt. Hold sprøyten under vann og flytt stempelet opp og ned flere ganger så du kan være sikker på at innsiden av sprøyten er ren. La sprøyten tørke helt før du bruker den samme sprøyten til dosering igjen. Oppbevar sprøyten på et hygienisk sted sammen med legemidlet.

Gjenta fremgangsmåten ovenfor for hver dose, slik legen eller apoteket har forklart deg.

Dersom du tar for mye av Xaluprine

Informér legen din eller dra til et sykehus umiddelbart hvis du tar for mye av Xaluprine. Du kan føle deg kvalm, kaste opp eller få diaré. Ta med deg pakningen med legemidlet og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Xaluprine

Informér legen din. **Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.**

Dersom du avbryter behandling med Xaluprine

Ikke slutt å bruke legemidlet med mindre legen din sier du skal det, ellers kan du få et tilbakefall av lidelsen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dersom du får noen av følgende bivirkninger, må du snakke med spesialistlegen din eller dra til et sykehus umiddelbart:

Allergiske reaksjoner, tegnene kan omfatte:

- hudutslett
- feber
- leddsmerter
- hovent ansikt

Tegn på feber eller infeksjon (sår hals, sår munn eller urinveisproblemer)

Uventede bloduttredelser eller blødning, som kan bety at det produseres for få blodceller av en bestemt type

Plutselig uvelhet (selv ved normal kroppstemperatur) med magesmerter og kvalme, da dette kan være tegn på betennelse i bukspyttkjertelen

Det hvite i øynene eller huden blir gul farget (gulsott)

Diaré

Snakk med legen din hvis du opplever noen av følgende bivirkninger, som også kan oppstå ved bruk av dette legemidlet:

Svært vanlige (oppstår hos flere enn 1 av 10 pasienter)

- redusert antall hvite blodceller og trombocytter (kan påvises ved blodprøver)

Vanlige (oppstår hos færre enn 1 av 10 pasienter)

- uvelhet (kvalme eller oppkast)
- leverskade – dette kan påvises med blodprøver
- redusert antall røde blodceller, som kan gjøre deg trett, svak eller kortpustet (kalles anemi)
- tap av appetitt
- diaré
- betennelse i munnen (stomatitt)

Mindre vanlige (oppstår hos færre enn 1 av 100 pasienter)

- munnsår
- betennelse i bukspyttkjertelen
- leddsmerter
- hudutslett
- feber
- permanent leverskade (hepatisk nekrose)

Sjeldne (oppstår hos færre enn 1 av 1000 pasienter)

- hårtap
- hos menn: midlertidig redusert antall sædceller
- hovent ansikt
- ulike typer kreft inkludert blodkreft, lymfekreft og hudkreft

Svært sjeldne (oppstår hos færre enn 1 av 10 000 pasienter)

- en annen type leukemi enn den som behandles
- sår i tarmen

Andre bivirkninger (oppstår hos et ukjent antall pasienter)

- en sjelden form for blodkreft (hepatosplenisk T-cellelymfom) (se avsnitt 2, Advarsler og forsiktighetsregler).
- følsomhet for sollys som forårsaker hudreaksjoner

Bivirkninger som kan oppstå hos barn

Lavt blodsukker (hypoglykemi) – oppstår hos et ukjent antall pasienter

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xaluprine

- Oppbevares utilgjengelig for barn, helst i et låst skap. Utilsiktet svelging kan være dødelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

- Oppbevares ved høyst 25 °C.
- Hold flasken tett lukket for å forhindre forringing av legemidlet og redusere risikoen for utilsiktet spill.
- Ubrukt legemiddel kastes 56 dager etter at flasken er åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xaluprine

Virkestoff er merkaptopurin (som monohydrat). Én ml mikstur, suspensjon inneholder 20 mg merkaptopurinmonohydrat.

Andre innholdsstoffer er xantangummi, aspartam (E951), konsentrert bringebærsaft, sukrose, natriummetylparahydroksybenzoat (E219), natriumetylparahydroksybenzoat (E215), kaliumsorbat (E202), natriumhydroksid og rensset vann (se avsnitt 2 for mer informasjon om aspartam, natriummetylparahydroksybenzoat (E219), natriumetylparahydroksybenzoat (E215) og sukrose).

Hvordan Xaluprine ser ut og innholdet i pakningen

Xaluprine er en rosa til brun mikstur. Den leveres i glassflasker på 100 ml med en barnesikker kork. Hver pakning inneholder én flaske, et flaskeadapter og to doseringssprøyter (en lilla sprøyte på gradinndelt til 1 ml og en hvit gradinndelt til 5 ml). Lege eller apotek vil fortelle deg hvilken sprøyte du skal bruke ut fra den forskrevne dosen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG IV

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for
markedsføringstillatelse(n)**

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for merkaptopurin har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Pasienter som mottar behandling med 6-merkaptopurin og utvikler myelosuppresjon, har økt risiko for å utvikle infeksjoner. Tatt i betraktning de mottatte og publiserte kasuistikkene vedrørende spontane infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner som hepatitt B, varicella zoster og pneumocystis jirovecii-pneumoni i løpet av rapporteringsperioden for denne PSUSA, og det mulige temporale forholdet, støttet PRAC forslaget til innehaveren av markedsføringstillatelsen om å oppdatere pkt. 4.4 i preparatomtalen for å inkludere en advarsel angående og for å tilføye "bakterie- og virusinfeksjoner" og "infeksjoner assosiert med nøyttropeni" som nye bivirkninger med frekvensen "mindre vanlige" i pkt. 4.8 i preparatomtalen.

Basert på nylige publikasjoner kan det konkluderes at risikoen for industert leukopeni og alopesi fra tiopuriner er signifikant forhøyet hos pasienter som er positive for den muterte varianten nudix-hydrolase 15 (NUDT15)R139 C. Denne genetiske faktoren er ofte observert hos pasienter med etnisk opprinnelse fra brede områder i Asia, inkludert japanske, koreanske og kinesiske populasjoner. Basert på data fra den publiserte litteraturen anså PRAC at gjeldende tilgjengelige holdepunkter er tilstrekkelig for å oppdatere pkt. 4.2 og 4.4 i preparatomtalen til å inkludere en ny advarsel om den økte risikoen for alvorlig toksisitet hos pasienter med nedarvet mutert NUDT15-gen behandlet med 6-merkaptopurin. Det finnes hittil ingen tilgjengelige data som støtter at leger er nødt til å utføre genetisk testing før bruk av dette produktet. PRAC gikk imidlertid med på å inkludere et utsagn om at genotypisk testing av NUDT15 før oppstart av behandlingen kan overveies.

Tatt i betraktning informasjonen presentert i den evaluerte PSUR, anså PRAC derfor at endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder merkaptopurin var berettiget. CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for merkaptopurin mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder merkaptopurin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).