

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xaluprine 20 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml suspension indeholder 20 mg mercaptopurin-monohydrat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

1 ml suspension indeholder 3 mg aspartam, 1 mg methylparahydroxybenzoat (som natriumsalt), 0,5 mg ethylparahydroxybenzoat (som natriumsalt) og saccharose (spor).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral suspension.

Suspensionen har en lyserød til brun farve.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xaluprine er indiceret til behandling af akut lymfoblastær leukæmi (ALL) hos voksne, unge og børn.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Xaluprine skal overvåges af en læge eller andet sundhedspersonale med erfaring inden for behandling af patienter med ALL.

Dosering

Dosen fastlægges på baggrund af omhyggeligt monitoreret hæmatotoksicitet, og dosen skal justeres nøje for at tilpasses den enkelte patient i overensstemmelse med den anvendte behandlingsprotokol. Afhængigt af behandlingsfasen varierer start- eller måldoser generelt mellem 25-75 mg/m² legemsoverfladeareal (BSA) dagligt, men bør være lavere hos patienter med reduceret eller ingen thiopurinmethyltransferase (TPMT) eller nudixhydrolase 15 (NUDT15) -enzymaktivitet (se pkt. 4.4).

25 mg/m ²			50 mg/m ²			75 mg/m ²		
BSA (m ²)	Dosis (mg)	Mængde (ml)	BSA (m ²)	Dosis (mg)	Mængde (ml)	BSA (m ²)	Dosis (mg)	Mængde (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

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke udført specifikke undersøgelser hos ældre. Det tilrådes imidlertid at monitorere nyre- og leverfunktion hos disse patienter. I tilfælde af funktionsnedsættelse bør det overvejes at reducere dosis af Xaluprine.

Nedsat nyrefunktion

Da farmakokinetikken for mercaptopurin ikke er formelt undersøgt ved nyreinsufficiens, kan der ikke gives nogen specifikke dosisanbefalinger. Da nedsat nyrefunktion kan resultere i langsommere eliminering af mercaptopurin og dets metabolitter og derfor en større kumulativ effekt, bør det overvejes at reducere startdosis hos patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter skal monitoreres nøje for dosisrelaterede bivirkninger.

Nedsat leverfunktion

Da farmakokinetikken for mercaptopurin ikke er formelt undersøgt ved leverinsufficiens, kan der ikke gives nogen specifikke dosisanbefalinger. Da der er mulighed for nedsat eliminering af mercaptopurin, bør det overvejes at reducere startdosis hos patienter med nedsat leverfunktion. Patienter skal monitoreres nøje for dosisrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.4).

Skift mellem tabletter og oral suspension og vice versa

Mercaptopurin findes også i tabletform. Mercaptopurin oral suspension og tablet er ikke bioækvivalente med hensyn til maksimal plasmakoncentration, og der tilrådes derfor intensiveret hæmatologisk monitorering af patienten ved skift af formulering (se pkt. 5.2).

Kombination med xanthinoxidasehæmmere

Allopurinol og andre xanthinoxidasehæmmere reducerer mercaptopurins katabolismehastighed. Når allopurinol og mercaptopurin administreres samtidig, er det essentielt, at der kun gives en fjerdedel af den sædvanlige dosis mercaptopurin. Andre xanthinoxidasehæmmere skal undgås (se pkt. 4.5).

Patienter med TPMT-variant

Mercaptopurin metaboliseres af det polymorfiske TPMT-enzym. Patienter med ringe eller ingen nedarvet TPMT-aktivitet har øget risiko for svær toksicitet fra konventionelle doser af mercaptopurin og kræver generelt en væsentlig dosisreduktion. Bestemmelse af TPMT-genotype eller -fænotype kan anvendes til at identificere patienter uden eller med reduceret TPMT-aktivitet. TPMT-test kan ikke erstatte hæmatologisk monitorering hos patienter, som får Xaluprine. Den optimale startdosis for patienter med homozygotmangel er ikke fastlagt (se pkt. 4.4).

Patienter med NUDT15-variant

Patienter med en nedarvet variant i NUDT15-genet har en øget risiko for alvorlig mercaptopurintoksicitet (se pkt. 4.4). Disse patienter kræver generelt en dosisreduktion; særligt de patienter, der er homozygote for NUDT15-varianten (se pkt. 4.4). Det kan overvejes at udføre genotypisk testning af NUDT15-varianter før påbegyndelse af behandling med mercaptopurin. Det er i alle tilfælde nødvendigt at monitorere blodtallene nøje.

Administration

Xaluprine er beregnet til oral brug og skal genopløses (ved at ryste kraftigt i mindst 30 sekunder) før dosering.

Der medfølger to dosissprøjter (en 1 ml og en 5 ml) til nøjagtig opmåling af den ordinerede dosis oral suspension. Det anbefales, at sundhedspersonalet rådgiver patienten eller plejepersonen med hensyn til, hvilken sprøjte der skal anvendes, for at sikre, at der gives en korrekt mængde.

Xaluprine kan tages sammen med mad eller på tom mave, men patienter bør standardisere deres administrationsmetode. Dosen må ikke tages sammen med mælk eller mælkeprodukter (se pkt. 4.5). Xaluprine skal tages mindst én time før eller to timer efter indtagelse af mælk eller mælkeprodukter.

Mercaptopurin udviser daglig variation i farmakokinetik og effekt. Administration om aftenen sammenlignet med om morgenen kan reducere risikoen for recidiv. Derfor bør den daglige dosis Xaluprine tages om aftenen.

For at fremme nøjagtig og konsekvent dosisafgivelse til maven bør der drikkes vand efter hver dosis Xaluprine.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig brug af vaccine mod gul feber (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Cytotoksicitet og hæmatologisk monitorering

Behandling med mercaptopurin forårsager knoglemarvssuppression, som fører til leukopeni og trombocytopeni og mindre hyppigt til anæmi. Hæmatologiske parametre bør nøje monitoreres under behandlingen. Leukocyt- og trombocyt-tallet fortsætter med at falde efter ophør af behandlingen. Derfor skal behandlingen omgående afbrydes ved det første tegn på et unormalt stort fald i tallene. Knoglemarvssuppression er reversibel, hvis mercaptopurin afbrydes tidligt nok.

Patienter med TPMT-variant

Patienter med en nedarvet variant i TPMT-genet, der medfører mangel på eller fravær af TPMT-enzymaktivitet, er meget følsomme over for mercaptopurins myelosupprimerende virkning og har en tendens til at udvikle hurtig knoglemarvsdepression efter initiering af behandling med mercaptopurin. Dette problem kan forværres ved samtidig administration af aktive stoffer, som hæmmer TPMT, såsom olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin. Nogle laboratorier foretager test af TPMT-mangel, selvom disse test ikke har vist sig at identificere alle patienter med risiko for svær toksicitet. Derfor er nøje monitorering af blodtal nødvendigt. Der kræves generelt væsentlige dosisreduktioner til homozygote patienter med TPMT-mangel for at undgå udvikling af livstruende knoglemarvssuppression.

En mulig forbindelse mellem reduceret TPMT-aktivitet og sekundær leukæmi og myelodysplasi er rapporteret hos personer, som fik mercaptopurin i kombination med andre cytotoxiske midler (se pkt. 4.8).

Patienter med NUDT15-variant

Patienter med en nedarvet variant i NUDT15-genet har en øget risiko for alvorlig mercaptopurintoksicitet, såsom tidlig leukopeni og alopeci, fra konventionelle doser thiopurinbehandling. De kræver generelt en dosisreduktion, særligt de patienter, der er homozygote for NUDT15-varianten (se pkt. 4.2). Hyppigheden af NUDT15 c.415C>T har en etnisk variabilitet på ca. 10 % hos østasiater, 4 % hos latinamerikanere, 0,2 % hos europæere og 0 % hos afrikanere. Det er i alle tilfælde nødvendigt at monitorere blodtallene nøje.

Immunsuppression

Ved immunisering med vacciner med levende organismer er der risiko for infektion hos immunkompromitterede værter. Derfor anbefales immunisering med levende vacciner ikke.

Patienter i remission bør under alle omstændigheder ikke få vacciner med levende organismer, før patienten anses for at kunne reagere på vaccinen. Intervallet mellem seponering af kemoterapi og genopretning af patientens evne til at reagere på vaccinen afhænger af de anvendte immundæmpende lægemidlers styrke og type, den tilgrundliggende sygdom samt andre faktorer.

Det kan være nødvendigt at reducere mercaptopurindosis, når dette middel kombineres med andre lægemidler, hvis primære eller sekundære toksicitet er myelosuppression (se pkt. 4.5).

Hepatotoksicitet

Xaluprine er hepatotoksisk, og leverfunktionstest skal overvåges ugentligt under behandlingen. Hyppigere overvågning kan tilrådes hos patienter med tidligere eksisterende leversygdom, eller som får anden potentielt hepatotoksisk behandling. Patienten skal instrueres i omgående at ophøre med at tage Xaluprine, hvis der er tegn på gulsot (se pkt. 4.8).

Nyretoksicitet

Under remissionsinduktion, når der forekommer hurtig cellelyse, skal urinsyre niveauet i blod og urin overvåges, da der kan udvikles hyperurikæmi og/eller hyperurikosuri med risiko for urinsyre nefropati. Hydrering og alkalisering af urinen kan minimere eventuelle nyrekomplikationer.

Pankreatitis ved ikke-foreskrevet anvendelse til behandling af patienter med inflammatorisk tarmsygdom

Der er indberettet tilfælde af pankreatitis med en hyppighed på $\geq 1/100$ til $< 1/10$ ("almindelig") hos patienter, der behandles for den ikke-godkendte indikation inflammatorisk tarmsygdom.

Mutagenicitet og carcinogenicitet

Patienter i immunsupprimerende behandling, herunder med mercaptopurin, har en øget risiko for at udvikle lymfoproliferative sygdomme og andre maligniteter, især hudcancer (melanom og non-melanom), sarkomer (Kaposi og non-Kaposi) og cervixcancer *in situ*. Den øgede risiko synes at være relateret til behandlingens intensitet og varighed. Det er rapporteret, at seponering af den immunsupprimerende behandling kan medføre partiel regression af den lymfoproliferative sygdom.

Et behandlingsregime bestående af flere immunsuppressiva, herunder thiopuriner, bør derfor anvendes med forsigtighed, da det kan medføre lymfoproliferative sygdomme, i nogle tilfælde med dødelig udgang. En kombination af flere immunsuppressiva administreret samtidigt øger risikoen for Epstein-Barr-virus (EBV) -relaterede lymfoproliferative sygdomme.

Stigninger i kromosomafvigelse blev observeret i de perifere lymfocytter hos leukæmipatienter, hos patienter med renalcellecancer, som fik en ikke defineret dosis mercaptopurin, og hos patienter med kronisk nyresygdom behandlet med doser på 0,4 – 1,0 mg/kg/dag.

I lyset af påvirkningen af cellernes deoxyribonukleinsyre (DNA) er mercaptopurin potentielt kræftfremkaldende, og denne behandlings teoretiske risiko for carcinogenese bør tages i betragtning.

Hepatosplenisk T-celle lymfom er rapporteret hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom* behandlet med azathioprin (prodrug til to mercaptopurin) eller mercaptopurin, enten med eller uden samtidig behandling med antistof mod anti-TNF-alfa. Denne sjældne type T-celle lymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis fatal (se også pkt. 4.8).

*inflammatorisk tarmsygdom er en uautoriseret indikation.

Makrofag-aktiveringssyndrom

Makrofag-aktiveringssyndrom (MAS) er en kendt, livstruende tilstand, der kan udvikles hos patienter med autoimmune sygdomme, navnlig inflammatorisk tarmsygdom (ikke-godkendt indikation), og der kan potentielt være en øget følsomhed for udvikling af syndromet ved brug af mercaptopurin. Hvis MAS opstår eller mistænkes, skal evaluering og behandling startes så hurtigt som muligt, og mercaptopurin skal seponeres. Læger skal være opmærksomme på symptomer på infektion forårsaget af f.eks. Epstein-Barr-virus (EBV) og cytomegalovirus (CMV), da disse kan udløse MAS.

Infektioner

Patienter, der behandles med mercaptopurin alene eller i kombination med andre immunsuppressive midler, herunder kortikosteroider, har vist en øget modtagelighed over for virale, bakterielle og svampeinfektioner, herunder alvorlig eller atypisk infektion samt viral reaktivering. Den infektiøse sygdom og komplikationer kan være mere alvorlig hos disse patienter end hos patienter, der ikke er blevet behandlet.

Der skal tages højde for forudgående eksponering over for eller infektion med varicella-zoster-virus før påbegyndelse af behandlingen. Lokale retningslinjer kan, om nødvendigt, tages under overvejelse, herunder profylaktisk behandling. Serologisk testning før påbegyndelse af behandling bør overvejes med hensyn til hepatitis B. Lokale retningslinjer kan tages under overvejelse, herunder profylaktisk behandling ved tilfælde, der er blevet bekræftet positive vha. serologisk testning. Der er indberettet tilfælde af neutropenisk sepsis hos patienter med ALL, der fik mercaptopurin.

UV-eksponering

Patienter, som behandles med mercaptopurin, er mere følsomme over for solen. Eksponering for sollys og UV-lys skal begrænses, og patienter bør opfordres til at bære beskyttende beklædning og bruge solbeskyttelse med en høj beskyttelsesfaktor.

Metabolisme og ernæring

Purinanaloger (azathioprin og mercaptopurin) kan påvirke niacins pathway, hvilket kan medføre nikotinsyremangel (pellagra). I forbindelse med brugen af purinanaloger er der indberettet tilfælde af pellagra, navnlig hos patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom. Diagnosen pellagra bør overvejes hos patienter med lokaliseret pigmenteret hududslæt (dermatitis), gastroenteritis eller neurologiske sygdomme, herunder svækkede kognitive funktioner. Passende medicinsk behandling med niacin-/nicotinamidtilskud skal iværksættes.

Pædiatrisk population

Der er indberettet tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi hos børn med ALL, som fik mercaptopurin (se pkt. 4.8). De fleste indberettede tilfælde forekom hos børn under 6 år eller med et lavt BMI.

Interaktioner

Hvis der gives orale antikoagulantia sammen med mercaptopurin, anbefales en intensiveret monitorering af INR (International Normalised Ratio) (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder aspartam (E951), en kilde til fenylalanin. Kan være skadeligt for personer med fenylketonuri. Hverken non-kliniske eller kliniske data er tilgængelige til vurdering af anvendelse af aspartam hos spædbørn under 12 uger.

Lægemidlet indeholder også natriummethylparahydroxybenzoat og natriumethylparahydroxybenzoat, som kan give allergiske reaktioner (muligvis med forsinkelse).

Dette lægemiddel indeholder saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans, glukose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel. Langvarig brug øger risikoen for dental karies, og det er meget vigtigt, at en tilstrækkelig tandhygiejne opretholdes.

Sikker håndtering af suspensionen

Forældre og plejepersoner bør undgå, at Xaluprine kommer i kontakt med hud eller slimhinder. Skyl øjeblikkeligt og grundigt med sæbe og vand (se pkt. 6.6), hvis suspensionen kommer i kontakt med hud eller slimhinder.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Mercaptopurins indvirkning på mad

Administration af mercaptopurin sammen med mad reducerer den systemiske eksponering en smule, men dette bliver sandsynligvis ikke klinisk signifikant. Derfor kan Xaluprine tages sammen med mad eller på tom mave, men patienter bør standardisere deres administrationsmetode. Dosen må ikke tages sammen med mælk eller mælkeprodukter, da de indeholder xanthinoxidase, et enzym, som metaboliserer mercaptopurin og derfor kan føre til reducerede plasmakoncentrationer af mercaptopurin.

Mercaptopurins indvirkning på andre lægemidler

Vacciner

Samtidig administration af vaccine mod gul feber er kontraindiceret på grund af risikoen for dødelig sygdom hos immunkompromitterede patienter (se pkt. 4.3).

Vaccination med andre levende vacciner anbefales ikke hos immunkompromitterede personer (se pkt. 4.4).

Antikoagulantia

Der er rapporteret om hæmning af warfarins antikoagulerende virkning, når midlet gives samtidig med mercaptopurin. Det anbefales at monitorere INR-værdien (International Normalised Ratio) under samtidig administration af orale antikoagulantia.

Antiepileptika

Cytotoksiske midler kan reducere tarmenes absorption af fenytoin. Omhyggelig monitorering af serumniveauet af fenytoin anbefales. Det er muligt, at niveauet af andre antiepileptika også kan ændre sig. Serumniveauet af antiepileptika skal overvåges nøje under behandling med Xaluprine, og dosen skal justeres efter behov.

Andre lægemidlers indvirkning på mercaptopurin

Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol og andre xanthinoxidasehæmmere

Xanthinoxidaseaktiviteten hæmmes af allopurinol, oxipurinol og thiopurinol, hvilket medfører reduceret omdannelse af biologisk aktiv 6-thioinosinsyre til biologisk inaktiv 6-thioruinsyre. Når allopurinol og Xaluprine administreres samtidig, er det essentielt, at der kun gives en fjerdedel af den sædvanlige dosis Xaluprine, da allopurinol reducerer mercaptopurins metaboliseringshastighed via xanthinoxidase. Også andre xanthinoxidasehæmmere som febuxostat kan nedsætte mercaptopurins metabolisme, og samtidig administration anbefales ikke, da der foreligger utilstrækkelige data til at fastlægge en relevant dosisreduktion.

Aminosalicylater

Da der foreligger dokumentation *in vitro* for, at aminosalicylatderivater (f.eks. olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin) hæmmer TPMT-enzymet, som metaboliserer mercaptopurin, skal disse administreres med forsigtighed til patienter, som får samtidig behandling med Xaluprine (se pkt. 4.4).

Infliximab

Der er set interaktioner mellem azathioprin, et pro-drug til mercaptopurin, og infliximab. Patienter, som fik azathioprin, oplevede forbigående forhøjelser af niveauerne af 6-TGN (6-thioguaninnucleotid, en aktiv metabolit af azathioprin) og fald i gennemsnitlige leukocyttal i de første uger efter infusion af infliximab, som vendte tilbage til de tidligere niveauer efter 3 måneder.

Methotrexat

Methotrexat (20 mg/m² oralt) øgede eksponeringen for mercaptopurin (areal under kurven, AUC) med ca. 31 %, og methotrexat (2 eller 5 g/m² intravenøst) øgede mercaptopurins AUC med hhv. 69 % og 93 %. Ved samtidig administration med høje doser methotrexat kan det være nødvendigt at justere dosis af mercaptopurin.

Ribavirin

Ribavirin hæmmer enzymet inosinmonophosphatdehydrogenase (IMPDH), hvilket nedsætter produktionen af de aktive thioguaninnukleotider (TGN'er). Der er rapporteret svær myelosuppression efter samtidig administration af et prodrug af mercaptopurin og ribavirin. Derfor frarådes samtidig administration af ribavirin og mercaptopurin (se pkt. 5.2).

Myelosuppressive stoffer

Når mercaptopurin kombineres med andre myelosuppressive stoffer, skal der udvises forsigtighed. Det kan være nødvendigt at reducere dosis baseret på hæmatologisk monitorering (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception til mænd og kvinder.

Evidensen for mercaptopurins teratogenicitet hos mennesker er usikker. Både seksuelt aktive mænd og kvinder skal anvende sikker kontraception henholdsvis under behandlingen og i mindst tre eller seks måneder efter den sidste dosis. Dyreforsøg har påvist embryotoksisk og embryoletal virkning (se pkt. 5.3).

Graviditet

Xaluprine må ikke gives til patienter, som er gravide, eller som kan blive gravide, uden omhyggeligt at afveje risiko og fordele.

Der har været rapporter om for tidlig fødsel og lav fødselsvægt, efter at moderen har været eksponeret for mercaptopurin. Der har også været rapporter om medfødte abnormiteter og spontan abort, efter at enten moderen eller faderen har været eksponeret. Flere medfødte abnormiteter har været rapporteret efter behandling af moderen med mercaptopurin i kombination med andre kemoterapimidler.

Af en nyere epidemiologisk rapport fremgår det, at der muligvis ikke er nogen øget risiko for for tidlig fødsel, lav fødselsvægt eller medfødte abnormiteter hos børn af kvinder, som tager mercaptopurin under graviditeten.

Det anbefales, at nyfødte børn af kvinder, som har været eksponeret for mercaptopurin under graviditeten, monitoreres for hæmatologiske forstyrrelser og forstyrrelser i immunsystemet.

Der er undertiden indberettet graviditetskløe med kolestase i forbindelse med behandling med azathioprin (et pro-drug til mercaptopurin). Fordelen for moderen og påvirkningen af fosteret skal vurderes omhyggeligt, hvis der konstateres kolestase under graviditet.

Amning

Mercaptopurin er påvist i råmælk og modermælk hos kvinder i behandling med azathioprin. Derfor bør kvinder, som får Xaluprine, ikke amme.

Fertilitet

Virkningen af behandling med mercaptopurin på fertilitet hos mennesker kendes ikke, men der er rapporter om, at både mænd og kvinder har fået børn efter at være blevet behandlet som børn eller unge. Forbigående udbredt oligospermi er rapporteret efter eksponering for mercaptopurin i kombination med kortikosteroider.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. En negativ virkning på disse aktiviteter kan ikke forudsiges på baggrund af det aktive stofs farmakologi.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De vigtigste bivirkninger ved behandling med mercaptopurin er knoglemarvssuppression, som fører til leukopeni og trombocytopeni.

Der foreligger ikke tilstrækkelig nyere klinisk dokumentation for mercaptopurin, som kan understøtte nøjagtig påvisning af hyppigheden af bivirkninger.

Tabel over bivirkninger

Følgende hændelser er identificeret som bivirkninger. Bivirkningerne er angivet ud fra systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). De alvorligste bivirkninger er anført først inden for hver hyppighedsgruppe.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Bakterielle og virale infektioner, infektioner forbundet med neutropeni
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Sjælden	Neoplasmer, herunder lymfoproliferative sygdomme, hudcancer (melanom og non-melanom), sarkomer (Kaposi og non-Kaposi) og cervixcancer <i>in situ</i> (se pkt. 4.4).
	Meget sjælden	Sekundær leukæmi og myelodysplasi
	Ikke kendt	Hepatosplenisk T-celle lymfom* (se pkt. 4.4)
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Knoglemarvssuppression, leukopeni og trombocytopeni
	Almindelig	Anæmi
Immunsystemet	Ikke almindelig	Arthralgi, udslæt, lægemiddelinduceret feber
	Sjælden	Ansigtssødem
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Anoreksi
	Ikke kendt	Hypoglykæmi [†] , pellagra (se pkt. 4.4)
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré, opkastning, kvalme, pankreatitis*
	Ikke almindelig	Mundsår
	Sjælden	Pankreatitis
	Meget sjælden	Mavesår
	Ikke kendt	Stomatitis, cheilitis
Lever og galdeveje	Almindelig	Galdestase, hepatotoksicitet
	Ikke almindelig	Hepatisk nekrose
	Ikke kendt	Portal hypertension*, nodulær regenerativ hyperplasi*, sinusoidaltobstruktionssyndrom*
Hud og subkutane væv	Sjælden	Alopeci
	Ikke kendt	Fotosensibiliserende reaktion, erythema nodosum
Det reproduktive system og mammae	Sjælden	Forbigående oligospermi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke kendt	Slimhindeinflammation
Undersøgelser	Ikke kendt	Reducerede koaguleringsfaktorer

* Hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom, en uautoriseret indikation.

[†] Hos den pædiatriske population

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Mercaptopurin er hepatotoksisk hos dyr og mennesker. De histologiske fund hos mennesker har vist hepatisk nekrose og galdestase.

Incidensen af hepatotoksicitet varierer betragteligt og kan forekomme med alle doser, men hyppigere, når den anbefalede dosis overskrides.

Monitorering af leverfunktionstest kan muliggøre tidlig påvisning af hepatotoksicitet. Dette er som regel reversibelt, hvis behandlingen med mercaptopurin afbrydes i tide, men der er forekommet fatal leverskade.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Gastrointestinale bivirkninger, herunder kvalme, opkastning og diarré samt anoreksi, kan være tidlige symptomer på, at der er sket en overdosering. Den primære toksiske virkning er i knoglemarven, hvilket resulterer i myelosuppression. Hæmatologisk toksicitet kan sandsynligvis være sværere med kronisk overdosis end med en enkelt indtagelse af Xaluprine. Leverdysfunktion og gastroenteritis kan også forekomme.

Risikoen for overdosering er ligeledes øget, når xanthinoxidasehæmmere gives samtidig med mercaptopurin (se pkt. 4.5).

Behandling

Da der ikke er nogen kendt antidot, bør blodbilledet nøje overvåges, og der skal om nødvendigt indsættes generelle understøttende foranstaltninger sammen med relevant blodtransfusion. Aktive foranstaltninger (som anvendelse af aktivt kul eller ventrikelskylning) er muligvis ikke effektive ved overdosis af mercaptopurin, medmindre proceduren kan gennemføres inden for 60 minutter efter indtagelsen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, antimetabolitter, purinanaloger;
ATC-kode: L01BB02

Virkningsmekanisme

Mercaptopurin er et inaktivt pro-drug, som virker som en purinantagonist, men kræver celleoptagelse og intracellulær anabolisme over for thioguaninnukleotider for cytotoxicitet.

mercaptopurin-metabolitter hæmmer den indbyrdes konvertering af *de novo*-purinsyntese og purinnukleotider. Thioguanin-nukleotiderne er også inkorporeret i nukleinsyrer, hvilket er medvirkende til det aktive stofs cytotoxiske virkning.

Der er som regel krydsresistens mellem mercaptopurin og 6-thioguanin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Oralt mercaptopurins biotilgængelighed har en betydelig variabilitet hos forskellige individer, hvilket sandsynligvis skyldes first-pass-metabolismen. Ved oral administration i doser på 75 mg/m² til 7 pædiatriske patienter var biotilgængeligheden i gennemsnit 16 % af den administrerede dosis inden for et område på 5 til 37 %.

I en sammenlignende undersøgelse af biotilgængelighed hos raske frivillige (n=60) blev 50 mg Xaluprine oral suspension påvist at være bioækvivalent med 50 mg referencetabletten for AUC, men ikke C_{max}. Gennemsnitlig (90 % CI) C_{max} med oral suspension var 39 % (22 % - 58 %) højere end tabletten, selvom der var mindre variabilitet mellem forsøgspersonerne (% C.V) med den orale suspension (46 %) end tabletten (69 %).

Biotransformation

Mercaptopurins intracellulære anabolisme katalyseres af flere enzymer til dannelse af thioguanin-nukleotider (TGN'er), men der dannes flere forskellige midlertidige TGN'er i processen mod TGN'er. Det første skridt katalyseres af hypoxanthin-guanin fosforibosyltransferase som giver thioinosin-monofosfat (TIMP). Senere trin omfatter enzymerne inosinmonophosphatdehydrogenase (IMPDH) og guaninmonophosphatsyntetase. Mercaptopurin gennemgår også S-methylering af enzymet thiopurin S-methyltransferase (TPMT), hvilket giver methylmercaptopurin, som er inaktivt. TPMT katalyserer imidlertid også S-methyleringen af den primære nukleotide metabolit, TIMP, og danner methylthioinosin-monofosfat (mTIMP). Både TIMP og mTIMP hæmmer fosforibosylpyrofosfat-amidotransferase, et enzym, som er væsentligt i *de novo* purinsyntese. Xanthinoxidase er det væsentligste katabolenzym og konverterer mercaptopurin til den inaktive metabolit, 6-thiourinsyre. Den udskilles i urinen. Omkring 7 % af en oral dosis udskilles som uændret mercaptopurin inden for 12 timer efter administrationen.

Elimination

Halveringstiden af mercaptopurin er 90 ± 30 minutter, men de aktive metabolitter har længere halveringstid (cirka 5 timer) end udgangsstoffet. Den åbenbare clearance er 4832 ± 2562 ml/min/m². Der er lav optagelse af mercaptopurin i cerebrospinalvæsken.

Mercaptopurin udskilles primært via metabolisme.

5.3 Non-klinske sikkerhedsdata

Genotoksicitet

Mercaptopurin er som andre antimetabolitter mutagen og forårsager kromosomafvigelser *in vitro* og *in vivo* hos mus og rotter.

Carcinogenicitet

På grund af det genotoksiske potentiale er mercaptopurin potentielt kræftfremkaldende.

Teratogenicitet

Mercaptopurin forårsager embryoletalitet og svære teratogene virkninger hos mus, rotte, hamster og kanin i doser, som ikke er toksiske for moderen. Hos alle arter afhænger graden af embryotoksicitet og typen af misdannelser af dosis og drægtighedens stadie på administrationstidspunktet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Xanthangummi
Aspartam (E951)
Koncentreret hindbærsaft
Saccharose
Natriummethylparahydroxybenzoat (E219)
Natriumethylparahydroxybenzoat (E215)
Kaliumsorbat (E202)
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Renset vand

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder

Efter første anbrud: 56 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C.
Hold flasken tæt tillukket (se pkt. 6.6).

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ravfarvet type III-glasflaske med børnesikret lukning (HDPE med ekspanderet membran af polyethylen) med 100 ml oral suspension.

Hver pakning indeholder en flaske, en LDPE-flaskeadapter og 2 doseringssprøjter (en sprøjte gradueret til 1 ml og en sprøjte gradueret til 5 ml).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sikker håndtering

Alle, som håndterer Xaluprine, skal vaske hænder før og efter administration af en dosis. For at reducere risikoen for eksponering bør forældre og plejepersoner bære engangshandsker ved håndtering af Xaluprine.

Undgå, at Xaluprine kommer i kontakt med hud eller slimhinder. Skyl øjeblikkeligt og grundigt med sæbe og vand, hvis Xaluprine kommer i kontakt med hud eller slimhinder. Spildt suspension skal straks tørres op.

Kvinder, som er gravide, som planlægger at blive gravide, eller som ammer, må ikke håndtere Xaluprine.

Forældre/plejepersoner og patienter bør informeres om at holde Xaluprine utilgængeligt for børn, helst i et lukket skab. Utilsigtet indtagelse af Xaluprine kan være dødelig for børn.

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte produktet og minimere risikoen for at komme til at spilde det.

Flasken skal rystes kraftigt i mindst 30 sekunder for at sikre, at den orale suspension er godt blandet.

Bortskaffelse

Xaluprine er cytotoxisk. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/727/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 09. marts 2012

Dato for seneste fornyelse: 18. november 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xaluprine 20 mg/ml oral suspension
mercaptopurin-monohydrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml suspension indeholder 20 mg mercaptopurin-monohydrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriummethylparahydroxybenzoat (E219), natriummethylparahydroxybenzoat (E215), kaliumsorbat (E202), natriumhydroxid, aspartam (E951) og saccharose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral suspension.

100 ml glasflaske
Flaskeadapter
1 ml og 5 ml doseringssprøjter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tages efter lægens anvisninger med de medfølgende doseringssprøjter.

Ryst kraftigt før brug i mindst 30 sekunder.

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk.

8. UDLØBSDATO

EXP:

Kasseres 56 dage efter første åbning.

Åbningsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C.

Hold flasken tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler eller affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/727/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Xaluprine 20 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKEETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xaluprine 20 mg/ml oral suspension
mercaptopurin-monohydrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml suspension indeholder 20 mg mercaptopurin-monohydrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriummethylparahydroxybenzoat (E219), natriummethylparahydroxybenzoat (E215), kaliumsorbat (E202), natriumhydroxid, aspartam (E951) og saccharose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral suspension.

100 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tages efter lægens anvisninger med de medfølgende doseringssprøjter.

Omrystes kraftigt inden brug i mindst 30 sekunder.

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk.

8. UDLØBSDATO

EXP

Kasseres 56 dage efter første åbning.

Åbningsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C.

Hold flasken tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler eller affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/727/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Xaluprine 20 mg/ml oral suspension mercaptopurin-monohydrat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xaluprine
3. Sådan skal du tage Xaluprine
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere informationer

1. Virkning og anvendelse

Xaluprine indeholder mercaptopurin-monohydrat. Det tilhører en gruppe af lægemidler kaldet cytotoxika (også kaldet kemoterapi).

Xaluprine anvendes til akut lymfoblastisk leukæmi (også kaldet akut lymfocytisk leukæmi eller ALL). Det er en sygdom, som udvikler sig hurtigt, og som øger antallet af nye hvide blodlegemer. De nye hvide blodlegemer er umodne (ikke færdigdannede) og kan ikke vokse og fungere korrekt. Derfor kan de ikke bekæmpe infektioner og kan forårsage blødning.

Spørg din læge, hvis du vil have mere at vide om sygdommen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xaluprine

- **Tag ikke Xaluprine**, hvis du er allergisk over for mercaptopurin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i pkt. 6).
- **Du må ikke blive vaccineret** mod gul feber, mens du tager Xaluprine, da det kan være dødeligt.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Xaluprine:

- Hvis du for nyligt har fået eller snart skal have en vaccination (vaccine).
- Hvis du er blevet vaccineret mod gul feber.
- Hvis du har lever- eller nyreproblemer. Lægen vil i så fald kontrollere, at de fungerer korrekt.
- Hvis du har en lidelse, hvor din krop producerer for lidt af et enzym ved navn TPMT (thiopurinmethyltransferase) eller NUDT15 (nudixhydrolase 15), da lægen måske skal justere din dosis.
- Hvis du planlægger at få et barn. Dette gælder både for mænd og kvinder. Xaluprine kan skade din sæd eller dine æg (se "Graviditet, amning og frugtbarhed" herunder).

Hvis du får immunsupprimerende behandling, kan behandling med Xaluprine medføre en øget risiko for:

- tumorer, herunder hudkræft. Når du tager Xaluprine, skal du derfor undgå for megen eksponering for sollys, og du skal bruge beskyttende påklædning og solcreme med høj beskyttelsesfaktor.
- lymfoproliferative sygdomme
 - o behandling med Xaluprine øger risikoen for at få en type kræft, der kaldes "lymfoproliferativ sygdom". Ved behandlingsregimer, der består af flere immunsupprimerende lægemidler, herunder thiopuriner, kan dette medføre dødsfald.
 - o En kombination af flere immunsupprimerende lægemidler, der gives samtidigt, øger risikoen for sygdomme i lymfesystemet på grund af en virusinfektion (Epstein-Barr-virus-relaterede lymfoproliferative sygdomme).

Behandling med Xaluprine kan medføre øget risiko for:

- udvikling af en alvorlig lidelse, der hedder makrofag-aktiveringssyndrom (kraftig aktivering af hvide blodlegemer forbundet med en betændelseslignende reaktion (inflammation)). Denne lidelse ses typisk hos personer, der har visse typer leddegigt.

Nogle patienter med inflammatorisk tarmsygdom, som har fået mercaptopurin, har udviklet en sjælden og aggressiv form for kræft, der kaldes hepatosplenisk T-celle lymfom (se punkt 4, Bivirkninger).

Infektioner

Når du behandles med Xaluprine øges risikoen for virale, bakterielle og svampeinfektioner, og infektionerne kan være mere alvorlige. Se også punkt 4.

Fortæl det til lægen før du starter behandlingen, om du har haft skoldkopper, helvedesild eller hepatitis B (en leversygdom forårsaget af en virus).

Blodprøver

Behandling med mercaptopurin kan påvirke din knoglemarv. Dette betyder, at du kan have et nedsat antal hvide blodlegemer, blodplader og (mere sjældent) røde blodlegemer. Din læge vil tage hyppige og regelmæssige blodprøver under behandlingen. Formålet er at overvåge niveauet af disse celler i blodet. Hvis behandlingen stoppes tidligt nok, vender blodcellerne tilbage til det normale niveau.

Leverfunktion

Mercaptopurin er skadelig for leveren. Derfor vil din læge tage hyppige og regelmæssige leverfunktionsprøver, mens du tager mercaptopurin. Hvis du allerede har en leversygdom, eller hvis du tager andre lægemidler, der kan påvirke leveren, vil lægen udføre hyppigere prøver. Hvis du bemærker, at det hvide i dine øjne eller din hud bliver gul (gulsot), skal du straks kontakte lægen, da din behandling måske straks skal afbrydes.

TPMT- og NUDT15-genvarianter

Hvis du har nedarvede varianter af TPMT- og/eller NUDT15-generne (gener, som er medvirkende til nedbrydningen af Xaluprine i kroppen), har du en højere risiko for infektioner og hårtab, og din læge kan derfor give dig en lavere dosis.

Vitamin-B3-mangel (pellagra)

Fortæl det straks til lægen, hvis du har diarré, lokaliseret pigmenteret hududslæt (dermatitis) eller nedsat evne til at huske, ræsonnere og tænke (demens), da disse symptomer kan være tegn på vitamin-B3-mangel. Lægen vil ordinere vitamintilskud (niacin/nicotinamid) for at forbedre din tilstand.

Undgå, at Xaluprine kommer i kontakt med hud, øjne eller næse. Hvis du ved et uheld får noget i øjne eller næse, skal du skylle området med vand.

Hvis du ikke er sikker på, om noget af ovenstående gælder for dig, så tal med din læge eller apotekspersonalet, før du begynder at tage Xaluprine.

Børn og unge

Der er undertiden set lavt blodsukker hos børn, navnlig hos børn under 6 år eller med et lavt BMI. Kontakt barnets læge, hvis det sker.

Brug af anden medicin sammen med Xaluprine

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

I særdeleshed skal du fortælle det til lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- ribavirin (anvendes til behandling af virus)
- andre cytotoxiske lægemidler (kemoterapi) – når de anvendes sammen med Xaluprine, er der større risiko for bivirkninger som for eksempel anæmi
- allopurinol, thiopurinol, oxipurinol eller febuxostat (anvendes til behandling af urinsyreigt)
- orale antikoagulerende midler (anvendes til at fortynde blodet)
- olsalazin eller mesalazin (anvendes til en tarmlidelse ved navn ulcerativ colitis)
- sulfasalazin (anvendes til reumatoid arthritis eller ulcerativ colitis)
- methotrexat (anvendes til behandling af cancer, leddegigt eller hudsygdom (svær psoriasis))
- anti-epileptiske lægemidler som fenytoin, carbamazepin. Blodniveau ved antiepileptiske lægemidler skal måske overvåges, og om nødvendigt skal dosis justeres
- infliximab (anvendes til behandling af visse tarmsygdomme (Crohns sygdom og colitis ulcerosa), leddegigt, ankyloserende spondylitis eller hudsygdom (svær psoriasis))

Vaccinationer, mens du tager Xaluprine

Hvis du skal have en vaccination, er det vigtigt at tale med din læge eller sundhedspersonalet, før du får den. Vaccinationer med levende vacciner (som polio, mæslinger, fåresyge og røde hunde) anbefales ikke, da disse vacciner kan give dig en infektion, hvis du får dem, mens du tager Xaluprine.

Brug af Xaluprine sammen med mad og drikke

Xaluprine kan tages sammen med mad eller på tom mave. Du skal imidlertid benytte samme metode hver dag.

Tag ikke Xaluprine samtidig med mælk eller mælkeprodukter, da de kan gøre medicinen mindre effektiv. Xaluprine skal tages mindst én time før eller to timer efter indtagelse af mælk eller mælkeprodukter.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Tag ikke Xaluprine, hvis du planlægger at få et barn, uden først at spørge din læge til råds. Dette gælder både for mænd og kvinder. Xaluprine kan skade din sæd eller dine æg. Der skal anvendes pålidelig prævention for at undgå graviditet, mens du eller din partner tager Xaluprine. Mænd skal fortsætte med at anvende effektiv prævention i mindst 3 måneder, og kvinder skal fortsætte i mindst 6 måneder efter, at behandlingen er stoppet. Hvis du allerede er gravid, skal du tale med lægen, før du tager Xaluprine.

Brug af Xaluprine under graviditeten kan forårsage kraftig, udbredt kløe uden hududslæt. Du kan også opleve kvalme og appetitløshed på samme tid, hvilket kan være tegn på en sygdom, der hedder leverbetinget graviditetskløe (en leversygdom under graviditet). Kontakt straks lægen, da denne tilstand kan forårsage skade på dit ufødte barn.

Xaluprine bør ikke håndteres af kvinder, som er eller planlægger at blive gravide, eller som ammer.

Du må ikke amme, mens du tager Xaluprine. Spørg lægen, apotekspersonalet eller jordemoderen til råds.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at Xaluprine vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, men der er ikke foretaget undersøgelser, som bekræfter dette.

Xaluprine indeholder aspartam, natriummethylparahydroxybenzoat (E219), natriumethylparahydroxybenzoat (E215) og saccharose.

Dette lægemiddel indeholder 3 mg aspartam (E951) pr. ml. Aspartam er en phenylalaninkilde. Det kan være skadeligt, hvis du har phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin ophobes, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt.

Xaluprine indeholder også natriummethylparahydroxybenzoat (E219) og natriumethylparahydroxybenzoat (E215), som kan give allergiske reaktioner (muligvis med forsinkelse).

Xaluprine indeholder saccharose. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter. Kan være skadeligt for tænderne.

3. Sådan skal du tage Xaluprine

Xaluprine må kun gives til dig af en speciallæge med erfaring i behandling af blodsygdomme.

- Når du tager Xaluprine, vil lægen regelmæssigt tage blodprøver. Dette sker for at kontrollere antal og type af celler i dit blod og for at sikre, at din lever fungerer korrekt.
- Din læge kan også bede om andre blod- og urinprøver for at overvåge dit urinsyreniveau. Urinsyre er et naturligt kemikalie i kroppen, og niveauet af urinsyre kan stige, mens du tager Xaluprine.
- Din læge kan af og til ændre din dosis af Xaluprine på grund af disse test.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Den sædvanlige startdosis for voksne, unge og børn er mellem 25-75 mg/m² legemsoverfladeareal dagligt. Din læge vil ordinere den korrekte dosis til dig. Kontrollér nøje den orale suspensions dosis og styrke for at sikre, at du tager den korrekte dosis, som fremgår af tabellerne nedenfor. Din læge kan af og til ændre din dosis af Xaluprine, for eksempel på grund af forskellige test. Spørg altid lægen eller sundhedspersonalet, hvis du er i tvivl om, hvor meget medicin du skal tage.

Det er vigtigt at tage Xaluprine om aftenen for at gøre medicinen mere effektiv.

Du kan tage medicinen sammen med mad eller på tom mave, men metoden skal være den samme hver dag. Du skal tage medicinen mindst én time før eller to timer efter indtagelse af mælk eller mælkeprodukter.

Hver pakning af Xaluprine indeholder en flaske med medicin, en hætte, en flaskeadapter og to doseringssprøjter (en 1 ml sprøjte og en 5 ml sprøjte). Brug altid de medfølgende sprøjter til at tage medicinen.

Det er vigtigt, at du bruger den korrekte doseringssprøjte til din medicin. Din læge eller apotekspersonalet fortæller dig, hvilken sprøjte du skal bruge afhængig af den ordinerede dosis.

Den **mindste** 1 ml sprøjte, markeret fra 0,1 til 1,0 ml, er til opmåling af doser, som er mindre end eller lig med 1 ml. Du skal bruge denne sprøjte, hvis den samlede mængde, du skal tage, er mindre end eller lig med 1 ml (hver graduering af 0,1 ml indeholder 2 mg mercaptopurin). Tabellen nedenfor viser konvertering af dosis (mg) til mængde (ml) for 1 ml-sprøjten.

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

Den **større** 5 ml sprøjte, markeret fra 1 ml til 5 ml, er til opmåling af doser, som er større end 1 ml. Du skal bruge denne sprøjte, hvis den samlede mængde, du skal tage, er mere end 1 ml (hver graduering af 0,2 ml indeholder 4 mg mercaptopurin). Tabellen nedenfor viser konvertering af dosis (mg) til mængde (ml) for 5 ml-sprøjten.

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

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

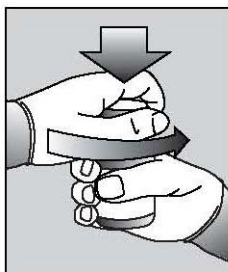
Hvis du er forælder eller plejeperson, som giver medicinen, skal du vaske dine hænder før og efter, at du giver en dosis. Spildt medicin skal straks tørres op. For at reducere risikoen for eksponering bør du bruge engangshandsker ved håndtering af Xaluprine.

Skyl øjeblikkeligt og grundigt med sæbe og vand, hvis Xaluprine kommer i kontakt med hud, øjne eller næse.

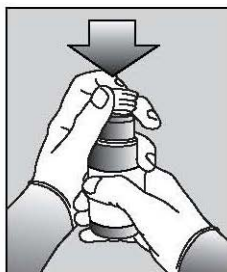
Følg nedenstående instruktioner, når du tager medicinen:



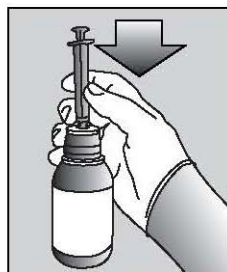
Figur 1



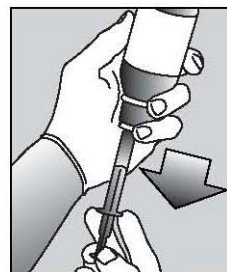
Figur 2



Figur 3



Figur 4



Figur 5

1. Tag engangshandsker på, inden du håndterer Xaluprine.
2. **Ryst flasken kraftigt i mindst 30 sekunder** for at sikre, at medicinen er godt blandet (**Figur 1**).
3. Tag flaskens kappe af (**Figur 2**), tryk adapteren fast ned i flaskens top, og lad den sidde til fremtidige doser (**Figur 3**).

4. Skub spidsen af doseringssprøjten ned i adapterens hul (**Figur 4**). **Din læge eller apotekspersonalet rådgiver dig om, hvilken sprøjte du skal bruge, enten 1 ml eller 5 ml, for at give den korrekte dosis.**
5. Vend flasken på hovedet (**Figur 5**).
6. Træk sprøjstens stempel tilbage, så medicinen trækkes op fra flasken og ind i sprøjten. Træk stemplet tilbage til punktet på skalaen, som svarer til den ordinerede dosis (**Figur 5**). Spørg altid lægen eller sundhedspersonalet, hvis du er i tvivl om, hvor meget medicin du skal trække op i sprøjten.
7. Vend flasken, så den vender rigtigt, og træk forsigtigt sprøjten ud af adapteren. Hold på cylinderen og ikke på stemplet.
8. Placer forsigtigt sprøjstens spids inde i din mund på indersiden af kinden.
9. Pres langsomt og forsigtigt stemplet ned, så medicinen forsigtigt sprøjtes ind på indersiden af kinden, og synk den. Du må IKKE trykke kraftigt på stemplet eller sprøjte medicinen om bag i munden eller halsen, da du kan få den galt i halsen.
10. Tag sprøjten ud af munden.
11. Synk dosen af oral suspension, og drik derefter lidt vand for at sikre, at der ikke er mere medicin i munden.
12. Sæt hættten på flasken igen, og lad adapteren blive siddende. Kontrollér, at hættten er lukket tæt.
13. Vask sprøjten med varmt vand, og skyl den godt. Hold sprøjten under vand, og bevæg stemplet op og ned flere gange for at sikre, at indersiden af sprøjten er ren. Lad sprøjten lufttørre helt, før du bruger den igen til dosering af medicinen. Du må ikke tørre sprøjten af. Opbevar sprøjten et hygiejnisk sted sammen med medicinen.

Gentag ovenstående for hver dosis efter lægens eller apotekspersonalets anvisninger.

Hvis du har taget for meget Xaluprine

Hvis du tager for meget Xaluprine, skal du straks søge læge eller tage på hospitalet. Du kan få kvalme, kaste op eller få diarré. Medbring medicinens emballage og denne indlægsseddel.

Hvis du har glemt at tage Xaluprine

Fortæl det til lægen. **Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.**

Hvis du holder op med at tage Xaluprine

Du må ikke stoppe med at tage din medicin, medmindre lægen siger det. Ellers kan du få et tilbagefald af din sygdom.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Søg omgående speciallæge, eller tag på hospitalet, hvis du får nogen af de følgende bivirkninger:

- Allergisk reaktion. Symptomer kan være:
 - o hududslæt
 - o feber
 - o ledsmerter
 - o hævelser i ansigtet
 - o hudknuder (erythema nodosum) (hyppigheden er ikke kendt)
- Et hvilket som helst tegn på feber eller infektion (ondt i halsen, ømhed i munden eller urinvejsproblemer)
- En hvilken som helst **uventet** blodudtrædning eller blødning, da det kan betyde, at der produceres for få blodlegemer af en bestemt type

- Hvis du **pludselig** føler dig dårligt tilpas (også selvom du har normal temperatur) og får mavesmerter og utilpashed, kan det være et tegn på betændelse i bugspytkirtlen
- En hvilken som helst gulfarvning af det hvide i øjnene eller huden (gulsot)
- Hvis du har diarré

Søg læge, hvis du får nogen af de følgende bivirkninger, som også kan optræde med denne medicin:

Meget almindelige (rammer mere end 1 ud af 10)

- et fald i antallet af hvide blodlegemer og blodplader (kan vise sig ved blodprøver)

Almindelige (rammer mindre end 1 ud af 10)

- utilpashed (kvalme eller opkastning)
- leverskade – kan vise sig ved blodprøver
- et fald i antallet af røde blodlegemer, som kan gøre dig træt, svag eller stakåndet – kaldes anæmi
- tab af appetit
- diarré
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom

Ikke almindelige (rammer mindre end 1 ud af 100)

- mundsår
- ledsmerter
- hududslæt
- feber
- permanent leverskade (levernekrose)

Sjældne (rammer mindre end 1 ud af 1.000)

- hårtab
- hos mænd: midlertidigt lavt sædcelletal
- allergiske reaktioner, der medfører hævelser i ansigtet
- forskellige former for kræft, herunder blodkræft, lymfekræft og hudkræft
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) hos patienter med leukæmi (blodkræft)

Meget sjældne (rammer mindre end 1 ud af 10.000)

- en anden type leukæmi end den, der behandles
- sår på tarmene

Andre bivirkninger (ikke kendt hyppighed)

- en sjælden type kræft (hepatosplenisk T-celle lymfom hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom) (se punkt 2, Advarsler og forsigtighedsregler)
- brændende eller snurrende fornemmelse i mund eller læber (betændelse i slimhinderne, stomatitis)
- revnede eller hævede læber (cheilitis)
- vitamin-B3-mangel (pellagra) i forbindelse med lokaliseret pigmenteret hududslæt, diarré eller nedsat evne til at huske, ræsonnere eller tænke generelt
- overfølsomhed over for sollys, der giver hudreaktioner
- fald i koaguleringsfaktorer

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger

Lavt blodsukker (hypoglykæmi) - hyppigheden er ikke kendt.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn, helst i et låst skab. Utsigtet indtagelse kan være dødelig for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og flasken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C.
- Hold flasken tæt tillukket for at forhindre, at produktet bliver ødelagt og for at minimere risikoen for at komme til at spilde det.
- Ubrugt indhold skal kasseres 56 dage efter åbning af flasken.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xaluprine indeholder:

Aktivt stof: mercaptopurin-monohydrat. 1 ml suspension indeholder 20 mg mercaptopurin-monohydrat.

Øvrige indholdsstoffer: xanthangumi, aspartam (E951), koncentreret hindbærsaft, saccharose, natriummethylparahydroxybenzoat (E219), natriumethylparahydroxybenzoat (E215), kaliumsorbat (E202), natriumhydroxid og rensed vand (se punkt 2 Xaluprine indeholder aspartam, natriummethylparahydroxybenzoat (E219) og natriumethylparahydroxybenzoat (E215) og saccharose).

Udseende og pakningsstørrelser

Xaluprine er en lyserød til brun oral suspension. Det findes i glasflasker på 100 ml med et børnesikret låg. Hver pakning indeholder en flaske, en flaskeadapter og to doseringsprøjter (en sprøjte gradueret til 1 ml og en sprøjte gradueret til 5 ml). Din læge eller apotekspersonalet vil fortælle dig, hvilken sprøjte du skal bruge, afhængigt af den ordinerede dosis.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Tyskland

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.