

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xaluprine 20 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Suspension enthält 20 mg Mercaptopurin-Monohydrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Suspension enthält 3 mg Aspartam, 1 mg Methyl(4-hydroxybenzoat) (als Natriumsalz), 0,5 mg Ethyl(4-hydroxybenzoat) (als Natriumsalz) und Saccharose (Spuren).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.

Die Farbe der Suspension ist rosa bis braun.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xaluprine ist angezeigt zur Behandlung von akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Xaluprine ist von einem Arzt oder anderen medizinischen Fachkräften mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit ALL zu überwachen.

Dosierung

Die Dosis richtet sich nach der umsichtig überwachten Hämatotoxizität und ist gemäß dem verwendeten Behandlungsprotokoll sorgfältig dem einzelnen Patienten anzupassen. Je nach Behandlungsphase variieren die Anfangs- oder Zieldosen im Allgemeinen zwischen 25-75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) pro Tag, sollten jedoch bei Patienten mit reduzierter oder fehlender Aktivität der Enzyme Thiopurinmethyltransferase (TPMT) oder Nudix-Hydrolase 15 (NUDT15) niedriger sein (siehe Abschnitt 4.4).

25 mg/m ²			50 mg/m ²			75 mg/m ²		
KOF (m ²)	Dosis (mg)	Menge (ml)	KOF (m ²)	Dosis (mg)	Menge (ml)	KOF (m ²)	Dosis (mg)	Menge (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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen Studien bei älteren Patienten durchgeführt. Es ist jedoch ratsam, bei diesen Patienten die Nieren- und die Leberfunktion zu überwachen, und falls eine Funktionseinschränkung vorliegt, ist eine Reduktion der Dosis von Xaluprine in Betracht zu ziehen.

Nierenfunktionsstörung

Da die Pharmakokinetik von Mercaptopurin nicht formal bei Nierenfunktionsstörung untersucht wurde, können keine speziellen Dosisempfehlungen gegeben werden. Da eine eingeschränkte Nierenfunktion zu einer langsameren Ausscheidung von Mercaptopurin und seiner Metabolite und daher zu einer stärkeren kumulativen Wirkung führen kann, sind bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion reduzierte Anfangsdosen in Betracht zu ziehen. Die Patienten sind engmaschig auf dosisabhängige Nebenwirkungen zu überwachen.

Leberfunktionsstörung

Da die Pharmakokinetik von Mercaptopurin nicht formal bei Leberfunktionsstörung untersucht wurde, können keine speziellen Dosisempfehlungen gegeben werden. Da die Möglichkeit einer reduzierten Elimination von Mercaptopurin besteht, sind bei Patienten mit Leberfunktionsstörung reduzierte Anfangsdosen in Betracht zu ziehen. Die Patienten sind engmaschig auf dosisabhängige Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Umstellung von Tablette auf Suspension zum Einnehmen und umgekehrt

Es ist auch eine Tablettenform von Mercaptopurin erhältlich. Die Suspension zum Einnehmen und die Tablettenform von Mercaptopurin sind in Bezug auf die maximale Plasmakonzentration nicht bioäquivalent, weshalb nach einem Wechsel zwischen den Darreichungsformen eine verstärkte hämatologische Überwachung des Patienten empfohlen wird (siehe Abschnitt 5.2).

Kombination mit Xanthinoxidasehemmern

Allopurinol und andere Xanthinoxidasehemmer hemmen den Abbau von Mercaptopurin. Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und Mercaptopurin ist es wichtig, dass nur ein Viertel der üblichen Dosis von Mercaptopurin gegeben wird. Andere Xanthinoxidasehemmer sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit der TPMT-Variante

Mercaptopurin wird von dem polymorphen Enzym TPMT metabolisiert. Bei Patienten mit geringer oder fehlender angeborener TPMT-Aktivität besteht ein erhöhtes Risiko einer schweren Toxizität durch konventionelle Dosen von Mercaptopurin, weshalb bei ihnen im Allgemeinen eine erhebliche Dosisreduktion erforderlich ist. Mittels TPMT-Genotypisierung oder -Phänotypisierung können Patienten mit fehlender oder reduzierter TPMT-Aktivität identifiziert werden. Die TPMT-Testung kann jedoch nicht die hämatologische Überwachung bei Patienten, die Xaluprine erhalten, ersetzen. Die optimale Anfangsdosis für homozygot defiziente Patienten ist nicht ermittelt worden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborener Variante des NUDT15-Gens besteht ein erhöhtes Risiko für eine schwere Mercaptopurin-Toxizität (siehe Abschnitt 4.4). Bei diesen Patienten ist im Allgemeinen eine Dosisreduzierung erforderlich, insbesondere bei Patienten, die Träger einer homozygoten NUDT15-Variante sind (siehe Abschnitt 4.4). Daher kann vor dem Beginn der Behandlung mit Mercaptopurin eine Genotypisierung zur Bestimmung NUDT15-Variante in Erwägung gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

Art der Anwendung

Xaluprine ist zur oralen Anwendung bestimmt und muss vor Entnahme der Dosis redispergiert werden (durch mindestens 30 Sekunden langes kräftiges Schütteln).

Zur genauen Abmessung der verordneten Dosis der Suspension zum Einnehmen werden zwei Dosierspritzen (eine 1 ml und eine 5 ml) mitgeliefert. Es wird empfohlen, dass eine medizinische Fachkraft den Patienten bzw. die Betreuungsperson unterweist, welche Spritze zu verwenden ist, um sicherzustellen, dass die richtige Menge eingenommen wird.

Xaluprine kann mit einer Mahlzeit oder auf nüchternen Magen eingenommen werden, die Patienten sollten jedoch immer bei der gleichen Art der Anwendung bleiben. Die Dosis darf nicht zusammen mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Xaluprine ist mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach Milch oder Milchprodukten einzunehmen.

Die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Mercaptopurin zeigen tagesrhythmische Schwankungen. Die abendliche Einnahme kann verglichen mit der morgendlichen Einnahme das Rückfallrisiko senken. Deshalb sollte die Tagesdosis von Xaluprine abends eingenommen werden.

Zur Unterstützung einer genauen und einheitlichen Abgabe der Dosis in den Magen sollte der Patient nach jeder Dosis von Xaluprine Wasser zu sich nehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zytotoxizität und hämatologische Überwachung

Die Behandlung mit Mercaptopurin bewirkt eine Knochenmarksuppression, die zu Leukopenie und Thrombozytopenie und, weniger häufig, zu Anämie führt. Während der Therapie ist eine sorgfältige Überwachung der hämatologischen Parameter durchzuführen. Die Leukozyten- und Thrombozytenzahl nimmt auch nach Absetzen der Behandlung weiter ab, so dass die Behandlung beim ersten Anzeichen eines ungewöhnlich starken Abfalls der Blutwerte unverzüglich zu unterbrechen ist. Die Knochenmarksuppression ist reversibel, sofern Mercaptopurin früh genug abgesetzt wird.

Patienten mit der TPMT-Variante

Patienten mit angeborener Variante des TPMT-Gens, die einen Mangel oder das Fehlen des Enzyms TPMT zur Folge hat, sind sehr empfindlich gegenüber der myelosuppressiven Wirkung von Mercaptopurin und neigen zur Entwicklung einer raschen Knochenmarkdepression nach Beginn der Behandlung mit Mercaptopurin. Dieses Problem kann durch gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, die TPMT hemmen, wie z. B. Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin, verstärkt werden. Einige Labore bieten Tests zum Nachweis eines TPMT-Mangels an, doch es wurde nicht gezeigt, dass diese Tests alle Patienten mit erhöhtem Risiko einer schweren Toxizität identifizieren können. Deshalb ist eine engmaschige Überwachung der Blutwerte erforderlich. Bei Patienten mit homozygotem TPMT-Mangel ist im Allgemeinen eine erhebliche Dosisreduktion erforderlich, um die Entwicklung einer lebensbedrohlichen Knochenmarksuppression zu vermeiden.

Bei Personen, die Mercaptopurin in Kombination mit anderen Zytostatika erhielten, wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen verminderter TPMT-Aktivität und sekundären Leukämien sowie Myelodysplasie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborener Variante des NUDT15-Gens besteht bei herkömmlichen Dosen einer Thiopurin-Therapie ein erhöhtes Risiko für eine schwere Mercaptopurin-Toxizität, wie eine frühe Leukopenie und Alopezie. Bei diesen Patienten ist im Allgemeinen eine Dosisreduktion erforderlich, insbesondere bei den Patienten, die homozygote Träger der NUDT15-Variante sind (siehe Abschnitt 4.2). Die Inzidenz von NUDT15 c.415C>T unterliegt einer ethnischen Variabilität von ca. 10 % bei Ostasiaten, 4 % bei hispanischer Bevölkerung, 0,2 % bei Europäern und 0 % bei Afrikanern. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

Immunsuppression

Bei immungeschwächten Patienten kann die Immunisierung mit einem Lebendimpfstoff zu Infektionen führen. Deshalb werden Immunisierungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

In jedem Fall sollten Patienten in Remission so lange keine Lebendimpfstoffe erhalten, bis davon auszugehen ist, dass sie in der Lage sind, auf den Impfstoff anzusprechen. Die Zeitspanne zwischen dem Abbruch der Chemotherapie und der Wiederherstellung der Fähigkeit des Patienten, auf den Impfstoff anzusprechen, hängt von der Intensität und Art der verwendeten Immunsuppressiva, der Grunderkrankung und anderen Faktoren ab.

Die Mercaptopurin-Dosis muss möglicherweise reduziert werden, wenn dieses Mittel mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, deren primäre oder sekundäre Toxizität eine Myelosuppression ist (siehe Abschnitt 4.5).

Hepatotoxizität

Xaluprine ist hepatotoxisch, weshalb die Leberfunktion während der Behandlung wöchentlich überwacht werden sollte. Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder einer anderen potenziell hepatotoxischen Therapie können häufigere Kontrollen ratsam sein. Der Patient sollte angewiesen werden, Xaluprine sofort abzusetzen, falls eine Gelbsucht sichtbar wird (siehe Abschnitt 4.8).

Renale Toxizität

Wenn es während der Remissionsinduktion zu einer raschen Lyse von Zellen kommt, sollten die Harnsäurespiegel im Blut und Urin überwacht werden, da sich eine Hyperurikämie und/oder Hyperurikosämie entwickeln kann, wodurch die Gefahr einer Harnsäurenephropathie besteht. Durch Hydratation und Urinalkalinisierung können potenzielle renale Komplikationen vermindert werden.

Pankreatitis bei Off-Label-Behandlung von Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung

Bei Patienten, die wegen der nicht zugelassenen Indikation entzündliche Darmerkrankung behandelt wurden, wurde mit einer Häufigkeit von $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ („häufig“) über das Auftreten von Pankreatitis berichtet.

Mutagenität und Karzinogenität

Bei Patienten, die eine Therapie mit Immunsuppressiva, einschließlich Mercaptopurin, erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen und anderer maligner Erkrankungen, insbesondere Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere) sowie In-situ-Karzinome der Cervix uteri. Das erhöhte Risiko scheint mit dem Grad und der Dauer der Immunsuppression zusammenzuhängen. Es wurde berichtet, dass ein Absetzen der Immunsuppression unter Umständen zu einer teilweisen Regression der lymphoproliferativen Erkrankung führt.

Ein Behandlungsschema mit mehreren Immunsuppressiva (einschließlich Thiopurinen) sollte daher mit Vorsicht angewendet werden, da es zu lymphoproliferativen Erkrankungen, darunter solchen mit berichteten Todesfällen, führen könnte. Eine Kombination mehrerer gleichzeitig angewendeter Immunsuppressiva erhöht das Risiko für Epstein-Barr-Virus (EBV) bedingte lymphoproliferative Erkrankungen.

Vermehrte Chromosomenaberrationen wurden in den peripheren Lymphozyten von Leukämiepatienten, bei einem Patienten mit Nierenzellkarzinom, der eine ungenannte Dosis von Mercaptopurin erhielt, und bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die mit Dosen von 0,4-1,0 mg/kg/Tag behandelt wurden, beobachtet.

Aufgrund seiner Wirkung auf die zelluläre Desoxyribonukleinsäure (DNA) ist Mercaptopurin potenziell karzinogen, weshalb das theoretische Risiko der Karzinogenese bei dieser Behandlung zu berücksichtigen ist.

Es wurden Fälle von hepatosplenalem T-Zell-Lymphom bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung* gemeldet, die mit Azathioprin (das Prodrug von Mercaptopurin) oder Mercaptopurin als Monotherapie oder in Kombination mit TNF-alpha-Antikörpern behandelt wurden. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen aggressiven Krankheitsverlauf und führt in der Regel zum Tode (siehe auch Abschnitt 4.8).

*Entzündliche Darmerkrankung (inflammatory bowel disease, IBD) ist eine nicht zugelassene Indikation.

Makrophagenaktivierungssyndrom

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine bekannte, lebensbedrohliche Erkrankung, die bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen auftreten kann, insbesondere bei jenen mit entzündlicher Darmerkrankung (nicht zugelassene Indikation). Möglicherweise besteht bei der Anwendung von Mercaptopurin eine erhöhte Anfälligkeit für das Auftreten dieser Erkrankung. Wenn MAS auftritt oder vermutet wird, sollte die Untersuchung und Behandlung so bald wie möglich erfolgen, und die Behandlung mit Mercaptopurin ist abzusetzen. Ärzte sollten auf Symptome für Infektionen mit EBV und Zytomegalievirus (CMV) achten, da diese bekannte Auslöser von MAS sind.

Infektionen

Patienten, die mit Mercaptopurin allein oder mit Mercaptopurin in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Corticosteroiden, behandelt wurden, zeigten eine erhöhte Anfälligkeit für virale, Pilz- und bakterielle Infektionen, darunter auch schwere oder atypische Infektionen und Virusreaktivierungen. Die Infektionen und Komplikationen können bei diesen Patienten im Vergleich zu nicht behandelten Patienten einen schwereren Verlauf nehmen.

Eine frühere Exposition gegenüber oder eine Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus muss vor Beginn der Behandlung berücksichtigt werden. Lokale Behandlungsrichtlinien, und ggf. Richtlinien zur prophylaktischen Therapie, sollten berücksichtigt werden. Eine serologische Untersuchung auf Hepatitis B sollte vor dem Beginn der Behandlung in Betracht gezogen werden. Im Fall einer positiven serologischen Untersuchung sollten lokale Richtlinien einschließlich Richtlinien zur prophylaktischen Therapie, berücksichtigt werden. Fälle von neutropenischer Sepsis wurden bei Patienten berichtet, die Mercaptopurin zur Behandlung einer ALL erhalten hatten.

UV-Exposition

Patienten, die mit Mercaptopurin behandelt werden, sind sonnenempfindlicher. Die Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Licht sollte begrenzt werden, und den Patienten sollte empfohlen werden, schützende Kleidung zu tragen und ein Sonnenschutzmittel mit hohem Schutzfaktor zu verwenden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Purinanaloga (Azathioprin und Mercaptopurin) können mit dem Niacinstoffwechsel interferieren, was potenziell zu Nikotinsäuremangel (Pellagra) führen kann. Fälle von Pellagra wurden unter der Anwendung von Purinanaloga gemeldet, insbesondere bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die Diagnose von Pellagra sollte bei Patienten mit lokalem pigmentiertem Ausschlag (Dermatitis), Gastroenteritis oder neurologischen Defiziten, einschließlich kognitiver Verschlechterung, erwogen werden. Es muss eine adäquate Behandlung mit Niacin/Nicotinamidpräparaten eingeleitet werden.

Kinder und Jugendliche

Für an ALL erkrankte Kinder, die mit Mercaptopurin behandelt werden, wurden Fälle von symptomatischer Hypoglykämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die berichteten Fälle traten in der Mehrzahl bei Kindern unter 6 Jahren oder mit einem niedrigen Body-Mass-Index auf.

Wechselwirkungen

Wenn orale Antikoagulanzen gleichzeitig mit Mercaptopurin gegeben werden, wird eine verstärkte Überwachung der INR (International Normalised Ratio) empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Aspartam (E 951) als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie. Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

Es enthält außerdem Natriummethyl(4-hydroxybenzoat) (E 219) und Natriummethyl(4-hydroxybenzoat) (E 215), die allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Die Langzeitanwendung erhöht das Risiko von Zahnkaries, und es ist wichtig, dass eine angemessene Zahnhygiene beibehalten wird.

Sicherer Umgang mit der Suspension

Eltern und Betreuer sollten den Kontakt von Xaluprine mit Haut oder Schleimhäuten vermeiden. Falls die Suspension mit Haut oder Schleimhäuten in Kontakt kommt, sollte sie unverzüglich und gründlich mit Wasser und Seife abgewaschen werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Nahrungsmitteln auf Mercaptopurin

Die Anwendung von Mercaptopurin mit einer Mahlzeit kann die systemische Exposition leicht verringern, was jedoch wahrscheinlich nicht von klinischer Bedeutung ist. Deshalb kann Xaluprine mit einer Mahlzeit oder auf nüchternen Magen eingenommen werden, die Patienten sollten jedoch immer bei der gleichen Art der Anwendung bleiben. Die Dosis sollte nicht zusammen mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden, da diese Xanthinoxidase, ein Enzym, das Mercaptopurin metabolisiert, enthalten und daher zu verminderten Plasmakonzentrationen von Mercaptopurin führen können.

Auswirkungen von Mercaptopurin auf andere Arzneimittel

Impfstoffe

Die gleichzeitige Anwendung von Gelbfieberimpfstoff ist aufgrund des Risikos tödlich verlaufender Erkrankungen bei immungeschwächten Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Impfungen mit anderen Lebendimpfstoffen werden bei immungeschwächten Personen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzen

Eine Hemmung der antikoagulativen Wirkung von Warfarin wurde bei gleichzeitiger Anwendung mit Mercaptopurin berichtet. Bei gleichzeitiger Gabe von Mercaptopurin und oralen Antikoagulanzen wird die Überwachung des INR-Wertes (International Normalised Ratio) empfohlen.

Antiepileptika

Zytotoxische Wirkstoffe können die intestinale Resorption von Phenytoin herabsetzen. Deshalb wird eine sorgfältige Überwachung der Phenytoinserumspiegel empfohlen. Es ist möglich, dass auch die Serumspiegel anderer Antiepileptika verändert werden. Daher sollten die Serumspiegel von Antiepileptika während der Behandlung mit Xaluprine engmaschig überwacht und bei Bedarf Dosisanpassungen vorgenommen werden.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Mercaptopurin

Allopurinol/Oxipurinol/Thiopurinol und andere Xanthinoxidasehemmer

Die Xanthinoxidaseaktivität wird durch Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol gehemmt, was eine verminderte Umwandlung von biologisch aktiver 6-Thioinosinsäure in biologisch inaktive 6-Thioharnsäure zur Folge hat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Allopurinol und Xaluprine ist es wichtig, dass nur ein Viertel der üblichen Dosis von Xaluprine gegeben wird, da Allopurinol die Metabolisierungsrate von Mercaptopurin durch Xanthinoxidase vermindert. Auch andere Xanthinoxidasehemmer, wie z. B. Febuxostat, können den Metabolismus von Mercaptopurin beeinträchtigen und die gleichzeitige Anwendung wird, da nicht genügend Daten vorliegen, um eine adäquate Dosisreduktion zu bestimmen, nicht empfohlen.

Aminosalicylate

Da *In-vitro*-Daten darauf hinweisen, dass Aminosalicylsäurederivate (wie z. B. Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin) das Enzym TPMT, das Mercaptopurin metabolisiert, hemmen, sollten diese bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit Xaluprine erhalten, mit Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Infliximab

Es wurden Wechselwirkungen zwischen Azathioprin, einem Prodrug von Mercaptopurin, und Infliximab beobachtet. Bei Patienten, die Azathioprin erhielten, kam es in den ersten Wochen nach der Infliximab-Infusion zu einer vorübergehenden Erhöhung des 6-TGN-Spiegels (6-Thioguanin-Nukleotid, ein aktiver Metabolit von Azathioprin) und einer Abnahme der mittleren Leukozytenzahl; nach 3 Monaten kehrten die Werte wieder auf das vorherige Niveau zurück.

Methotrexat

Methotrexat (20 mg/m² oral) erhöhte die Mercaptopurin-Exposition (Fläche unter der Kurve, AUC) um ca. 31 % und Methotrexat (2 oder 5 g/m² intravenös) erhöhte die Mercaptopurin-AUC um 69 % bzw. 93 %. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit hochdosiertem Methotrexat muss die Mercaptopurindosis möglicherweise angepasst werden.

Ribavirin

Ribavirin hemmt das Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), was eine geringere Produktion von aktiven Thioguanin-Nukleotiden (TGN) zur Folge hat. Es wurde über eine schwere Myelosuppression nach gleichzeitiger Verabreichung eines Prodrugs von Mercaptopurin und Ribavirin berichtet; daher wird von der gleichzeitigen Verabreichung von Ribavirin und Mercaptopurin abgeraten (siehe Abschnitt 5.2).

Myelosuppressive Arzneimittel

Wenn Mercaptopurin mit anderen myelosuppressiven Arzneimitteln verabreicht wird, ist Vorsicht geboten. Basierend auf der hämatologischen Überwachung können Dosisreduzierungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Die Beweise für die Teratogenität von Mercaptopurin bei Menschen sind nicht eindeutig. Sexuell aktive Männer und Frauen sollten während der Behandlung und bis mindestens 3 bzw. 6 Monate nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Tierexperimentelle Studien weisen auf embryotoxische und embryofetale Wirkungen hin (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Xaluprine darf Patientinnen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden.

Es liegen Berichte über Frühgeburten und niedriges Geburtsgewicht nach mütterlicher Exposition gegenüber Mercaptopurin vor. Außerdem wurde über kongenitale Anomalien und Spontanaborte nach mütterlicher oder väterlicher Exposition berichtet. Nach mütterlicher Behandlung mit Mercaptopurin in Kombination mit anderen Chemotherapeutika wurden multiple kongenitale Anomalien beobachtet.

Eine neuere epidemiologische Untersuchung deutet darauf hin, dass bei Frauen, die während der Schwangerschaft Mercaptopurin ausgesetzt sind, kein erhöhtes Risiko von Frühgeburten, niedrigem Geburtsgewicht bei termingerechten Neugeborenen oder kongenitalen Anomalien besteht.

Es wird empfohlen, Neugeborene von Frauen, die während der Schwangerschaft Mercaptopurin ausgesetzt waren, auf hämatologische Veränderungen und Störungen des Immunsystems zu überwachen.

In Verbindung mit einer Azathioprin (einem Prodrug von Mercaptopurin)-Therapie wurde gelegentlich über eine Schwangerschaftscholestase berichtet. Wenn eine Schwangerschaftscholestase bestätigt wird, sollte eine sorgfältige Bewertung des Nutzens für die Mutter und der Auswirkungen auf den Fötus durchgeführt werden.

Stillzeit

Mercaptopurin ist im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen, die mit Azathioprin behandelt wurden, festgestellt worden. Deshalb sollten Frauen, die Xaluprine erhalten, nicht stillen.

Fertilität

Die Auswirkungen der Therapie mit Mercaptopurin auf die menschliche Fertilität sind nicht bekannt. Es liegen jedoch Berichte über eine erfolgreiche Vaterschaft/Mutterschaft nach Behandlung mit Mercaptopurin während der Kindheit oder Jugend vor. Nach Exposition gegenüber Mercaptopurin in Kombination mit Corticosteroiden ist über eine vorübergehende Oligospermie berichtet worden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Eine schädliche Wirkung auf diese Tätigkeiten lässt sich aus der Pharmakologie des Wirkstoffs nicht vorhersagen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die wichtigste Nebenwirkung der Behandlung mit Mercaptopurin ist eine Knochenmarksuppression, die zu Leukopenie und Thrombozytopenie führt.

Für Mercaptopurin liegt keine moderne klinische Dokumentation vor, mit der die genaue Bestimmung der Häufigkeit von Nebenwirkungen gestützt werden kann.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Ereignisse wurden als Nebenwirkungen identifiziert. Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und folgenden Häufigkeitskategorien angegeben: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Bakterielle und virale Infektionen, Infektionen, die mit Neutropenie in Verbindung stehen
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Selten	Neoplasien, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome und andere) und In-situ-Karzinom der Cervix uteri (siehe Abschnitt 4.4)
	Sehr selten	Sekundäre Leukämie und Myelodysplasie
	Nicht bekannt	Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom* (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkdepression, Leukopenie und Thrombozytopenie
	Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Arthralgie, Hautausschlag, Arzneimittelfieber
	Selten	Gesichtsödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie
	Nicht bekannt	Hypoglykämie [†] , Pellagra (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö, Erbrechen, Nausea, Pankreatitis*
	Gelegentlich	Mundgeschwüre
	Selten	Pankreatitis
	Sehr selten	Darmgeschwüre
	Nicht bekannt	Stomatitis, Cheilitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Cholestase, Hepatotoxizität
	Gelegentlich	Lebernekrose
	Nicht bekannt	Portale Hypertonie*, noduläre regenerative Hyperplasie*, sinusoidales Obstruktionssyndrom*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Selten	Alopezie
	Nicht bekannt	Lichtempfindlichkeitsreaktion, Erythema nodosum
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Vorübergehende Oligospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Schleimhautentzündung
Untersuchungen	Nicht bekannt	Erniedrigung der Gerinnungsfaktoren

* Bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung, einer nicht zugelassenen Indikation.

[†] Bei Kindern und Jugendlichen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Mercaptopurin ist bei Tieren und beim Menschen hepatotoxisch. Die histologischen Befunde bei Menschen haben eine Lebernekrose und Cholestase gezeigt.

Die Inzidenz der Hepatotoxizität schwankt erheblich; sie kann bei jeder Dosis auftreten, ist jedoch bei Überschreitung der empfohlenen Dosis häufiger zu beobachten.

Durch Überwachung mittels Leberfunktionstests kann eine Hepatotoxizität frühzeitig erkannt werden. Diese ist gewöhnlich reversibel, wenn die Therapie mit Mercaptopurin früh genug abgesetzt wird. Dennoch sind tödliche Leberschädigungen aufgetreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zeichen und Symptome

Gastrointestinale Wirkungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Anorexie, können Frühsymptome einer Überdosis sein. Die toxische Hauptwirkung betrifft das Knochenmark und führt zur Myelosuppression. Die hämatologische Toxizität ist bei chronischer Überdosierung wahrscheinlich schwerer als bei einmaliger Einnahme von Xaluprine. Eine Leberfunktionsstörung und Gastroenteritis können ebenfalls auftreten.

Das Risiko einer Überdosis ist auch erhöht, wenn Xanthinoxidasehemmer gleichzeitig mit Mercaptopurin gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Behandlung

Da kein Antidot bekannt ist, sollte das Blutbild engmaschig überwacht werden, und bei Bedarf sind allgemeine unterstützende Maßnahmen in Verbindung mit geeigneter Bluttransfusion einzuleiten. Aktive Maßnahmen (wie z. B. die Anwendung von Aktivkohle oder einer Magenspülung) sind im Falle einer Mercaptopurin-Überdosierung nicht wirksam, es sei denn, sie werden innerhalb von 60 Minuten nach Einnahme getroffen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Antimetabolite, Purin-Analoga, ATC-Code: L01BB02

Wirkmechanismus

Mercaptopurin ist ein inaktives Prodrug, das als Purinantagonist wirkt, jedoch, um eine zytotoxische Wirkung zu entfalten, eine zelluläre Aufnahme und intrazellulären Anabolismus zu Thioguaninnukleotiden erfordert. Die Mercaptopurin-Metabolite hemmen die De-novo-Purinsynthese und die Purin-Nukleotid-Interkonversionen. Die Thioguanin-Nukleotide werden außerdem in Nukleinsäuren eingebaut, was ebenfalls zu den zytotoxischen Wirkungen des Wirkstoffes beiträgt.

Es besteht gewöhnlich eine Kreuzresistenz zwischen Mercaptopurin und 6-Thioguanin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von oral angewendetem Mercaptopurin zeigt eine beträchtliche interindividuelle Variabilität, die wahrscheinlich auf seinen First-pass-Metabolismus zurückzuführen ist. Nach oraler Anwendung in einer Dosierung von 75 mg/m² an 7 pädiatrischen Patienten betrug die Bioverfügbarkeit durchschnittlich 16 % der gegebenen Dosis, bei einem Bereich von 5 % bis 37 %.

In einer vergleichenden Bioverfügbarkeitsstudie an gesunden erwachsenen Probanden (n=60) wurde gezeigt, dass 50 mg Xaluprine Suspension zum Einnehmen bioäquivalent zur 50-mg-Referenztablette in Bezug auf die AUC, nicht jedoch in Bezug auf C_{max} waren. Die mittlere (90 %-KI) C_{max} war mit der Suspension zum Einnehmen um 39 % (22 %-58 %) höher als mit der Tablette, obwohl die Variabilität zwischen Probanden (%C.V) mit der Suspension zum Einnehmen (46 %) geringer war als mit der Tablette (69 %).

Biotransformation

Der intrazelluläre Anabolismus von Mercaptopurin wird durch verschiedene Enzyme katalysiert und führt über mehrere intermediäre Thioguanin-Nukleotide schließlich zur Bildung von 6-Thioguanin-Nukleotiden (TGN). Der erste Schritt wird durch Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase katalysiert und ergibt Thioinosinmonophosphat (TIMP). An den weiteren Schritten sind die Enzyme Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) und Guaninmonophosphat-Synthetase beteiligt. Außerdem unterliegt Mercaptopurin der S-Methylierung durch das Enzym Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT), die zu inaktivem Methylmercaptopurin führt. TPMT katalysiert jedoch auch die S-Methylierung des Nukleotid-Hauptmetaboliten TIMP zu Methylthioinosinmonophosphat (mTIMP). Sowohl TIMP als auch mTIMP sind Inhibitoren der Phosphoribosylpyrophosphat-Amidotransferase, eines wichtigen Enzyms bei der De-novo-Purinsynthese. Xanthinoxidase ist das wichtigste katabole Enzym, das Mercaptopurin in den inaktiven Metaboliten 6-Thioharnsäure konvertiert. Dieser wird im Urin ausgeschieden. Etwa 7 % einer oralen Dosis werden innerhalb von 12 Stunden nach der Anwendung als unverändertes 6-Mercaptopurin ausgeschieden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Mercaptopurin beträgt 90±30 Minuten, wobei jedoch die aktiven Metabolite eine längere Halbwertszeit (ca. 5 Stunden) haben als die Muttersubstanz. Die apparente Clearance beträgt 4832±2562 ml/min/m². Mercaptopurin ist nur schwach liquorgängig.

Der Haupteliminationsweg für Mercaptopurin ist die Metabolisierung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität

Mercaptopurin ist, ebenso wie andere Antimetabolite, mutagen und verursacht Chromosomenaberrationen *in vitro* und *in vivo* bei Mäusen und Ratten.

Karzinogenität

Aufgrund seines genotoxischen Potenzials ist Mercaptopurin potenziell karzinogen.

Teratogenität

Bei Mäusen, Ratten, Hamstern und Kaninchen ist Mercaptopurin in Dosen, die für das Muttertier nicht toxisch sind, embryolethal und verursacht schwere teratogene Wirkungen. Der Grad der Embryotoxizität und die Art der Fehlbildungen sind bei allen Spezies von der Dosis und dem Trächtigkeitsstadium zum Zeitpunkt der Anwendung abhängig.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Xanthangummi
Aspartam (E 951)
Himbeersaftkonzentrat
Saccharose
Natriummethyl(4-hydroxybenzoat) (E 219)
Natriumethyl(4-hydroxybenzoat) (E 215)
Kaliumsorbat (E 202)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach Anbruch: 56 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Die Flasche fest verschlossen halten (siehe Abschnitt 6.6).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene Glasflasche (Typ III) mit manipulationsgeschütztem, kindergesichertem Deckel (HDPE mit Einsatz aus geschäumtem Polyethylen) mit 100 ml Suspension zum Einnehmen.

Jede Packung enthält eine Flasche, einen LDPE-Flaschenadapter und 2 Dosierspritzen (eine Spritze mit Skala bis 1 ml und eine Spritze mit Skala bis 5 ml).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sichere Handhabung

Jeder, der Xaluprine handhabt, sollte sich vor und nach der Anwendung einer Dosis die Hände waschen. Um das Risiko einer Exposition zu verringern, sollten Eltern und Betreuer beim Umgang mit Xaluprine Einmalhandschuhe tragen.

Jeder Kontakt von Xaluprine mit Haut oder Schleimhäuten muss vermieden werden. Falls Xaluprine mit Haut oder Schleimhäuten in Kontakt kommt, sollte es unverzüglich und gründlich mit Wasser und Seife abgewaschen werden. Verschüttete Suspension muss sofort aufgewischt werden.

Frauen, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder stillen, sollten Xaluprine nicht handhaben.

Eltern/Betreuer und Patienten sind darauf hinzuweisen, dass Xaluprine für Kinder unzugänglich aufzubewahren ist, vorzugsweise in einem verschlossenen Schrank. Eine versehentliche Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

Die Flasche fest verschlossen halten, um die Unversehrtheit des Arzneimittels zu schützen und die Gefahr versehentlichen Verschüttens zu minimieren.

Die Flasche sollte mindestens 30 Sekunden lang kräftig geschüttelt werden, damit die Suspension zum Einnehmen gut durchmischt wird.

Beseitigung

Xaluprine ist zytotoxisch. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lipomed GmbH
Hegenheimer Straße 2
79576 Weil Am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/11/727/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. März 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. November 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

Lipomed GmbH
Hegenheimer Straße 2
79576 Weil am Rhein
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.-

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagementplan (RMP)**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xaluprine 20 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Mercaptopurin-Monohydrat

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Suspension enthält 20 mg Mercaptopurin-Monohydrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Natriummethyl(4-hydroxybenzoat) (E 219), Natriummethyl(4-hydroxybenzoat) (E 215), Kaliumsorbat (E 202), Natriumhydroxid, Aspartam (E 951) und Saccharose. Nähere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen.

Glasflasche mit 100 ml
Flaschenadapter
1-ml- und 5-ml-Dosierspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Mittels der Dosierspritzen wie vom Arzt verordnet einnehmen.

Vor Anwendung mindestens 30 Sekunden lang kräftig schütteln.

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch.

8. VERFALLDATUM

verw.bis:

56 Tage nach Anbruch beseitigen.

Anbruchdatum:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lipomed GmbH
Hegenheimer Straße 2
79576 Weil Am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/727/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Xaluprine 20 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xaluprine 20 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Mercaptopurin-Monohydrat

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Suspension enthält 20 mg Mercaptopurin-Monohydrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Natriummethyl(4-hydroxybenzoat) (E 219), Natriummethyl(4-hydroxybenzoat) (E 215), Kaliumsorbat (E 202), Natriumhydroxid, Aspartam (E 951) und Saccharose. Nähere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen.

100 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Mithilfe der Dosierspritzen wie vom Arzt verordnet einnehmen.

Vor Anwendung mindestens 30 Sekunden lang kräftig schütteln.

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

verw.bis:

56 Tage nach Anbruch beseitigen.

Anbruchdatum:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lipomed GmbH
Hegenheimer Straße 2
79576 Weil Am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/727/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Xaluprine 20 mg/ml Suspension zum Einnehmen Mercaptopurin-Monohydrat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xaluprine und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xaluprine beachten?
3. Wie ist Xaluprine einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xaluprine aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xaluprine und wofür wird es angewendet?

Xaluprine enthält Mercaptopurin-Monohydrat. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Zytostatika (oder Chemotherapeutika) bezeichnet werden.

Xaluprine wird zur Behandlung von akuter lymphoblastischer Leukämie (auch als akute lymphatische Leukämie oder ALL bezeichnet) angewendet. Hierbei handelt es sich um eine schnell fortschreitende Erkrankung, bei der die Zahl neuer weißer Blutkörperchen zunimmt. Diese neuen weißen Blutkörperchen sind unreif (nicht voll ausgebildet) und außerstande, sich richtig zu entwickeln und richtig zu funktionieren. Sie sind deshalb nicht in der Lage, Infektionen zu bekämpfen, und können Blutungen verursachen.

Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie weitere Informationen über diese Erkrankung wünschen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xaluprine beachten?

- **Xaluprine darf nicht eingenommen werden**, wenn Sie allergisch gegen Mercaptopurin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **Lassen Sie sich nicht gegen Gelbfieber impfen**, während Sie Xaluprine einnehmen, weil dies tödlich verlaufen kann.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Xaluprine einnehmen:

- wenn Sie in letzter Zeit eine Impfung (einen Impfstoff) erhalten haben oder demnächst eine Impfung (einen Impfstoff) erhalten werden.
- wenn Sie gegen Gelbfieber geimpft wurden.
- wenn Sie Nieren- oder Leberprobleme haben, da Ihr Arzt kontrollieren muss, ob diese richtig funktionieren.

- wenn Sie eine Erkrankung haben, bei der Ihr Körper eine zu geringe Menge des Enzyms TPMT (Thiopurinmethyltransferase) oder NUDT15 (Nudix-Hydrolase 15) bildet, da Ihr Arzt in diesem Fall die Dosis anpassen muss.
- wenn Sie eine Schwangerschaft planen. Diese Vorsicht gilt für Männer und Frauen. Xaluprine kann Samen- oder Eizellen schädigen (siehe „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).

Wenn Sie eine Therapie mit Immunsuppressiva erhalten, könnte sich Ihr Risiko für folgende Erkrankungen durch die Einnahme von Xaluprine erhöhen:

- Tumore, einschließlich Hautkrebs. Wenn Sie Xaluprine einnehmen, vermeiden Sie es daher, sich übermäßigem Sonnenlicht auszusetzen, tragen Sie Schutzkleidung und verwenden Sie schützende Sonnencreme mit einem hohen Lichtschutzfaktor.
- Lymphoproliferative Erkrankungen
 - o Die Behandlung mit Xaluprine erhöht Ihr Risiko, an einer bestimmten Art von Krebs zu erkranken, die „lymphoproliferative Erkrankung“ genannt wird. Bei Behandlungsschemata, die mehrere Immunsuppressiva (einschließlich Thiopurinen) enthalten, kann dies zum Tod führen.
 - o Eine Kombination mehrerer gleichzeitig angewendeter Immunsuppressiva erhöht das Risiko für durch Virusinfektion verursachte Erkrankungen des Lymphsystems (durch das Epstein-Barr-Virus [EBV] bedingte lymphoproliferative Erkrankungen).

Die Einnahme von Xaluprine kann Ihr Risiko für Folgendes erhöhen:

- Auftreten einer schweren Erkrankung, die „Makrophagenaktivierungssyndrom“ genannt wird (exzessive Aktivierung weißer Blutkörperchen, die mit Entzündungen einhergeht) und in der Regel bei Menschen mit bestimmten Arten von Arthritis auftritt.

Bei einigen Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, die mit Mercaptopurin behandelt wurden, ist eine seltene und aggressive Krebsform mit der Bezeichnung hepatosplenisches T-Zell-Lymphom aufgetreten (siehe Abschnitt 4.).

Infektionen

Wenn Sie mit Xaluprine behandelt werden, besteht für Sie ein erhöhtes Risiko für virale, Pilz- und bakterielle Infektionen. Die Infektionen können einen schwereren Verlauf nehmen. Siehe auch Abschnitt 4.

Teilen Sie Ihrem Arzt vor dem Beginn der Behandlung mit, ob Sie Windpocken, Gürtelrose oder Hepatitis B (eine von einem Virus hervorgerufene Lebererkrankung) hatten oder nicht.

Bluttests

Die Behandlung mit Mercaptopurin kann Ihr Knochenmark beeinträchtigen. Das bedeutet, dass Sie eine reduzierte Anzahl von weißen Blutkörperchen, Blutplättchen und (seltener) roten Blutkörperchen in Ihrem Blut haben. Ihr Arzt wird während der Behandlung häufig und regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen, um die Menge dieser Zellen in Ihrem Blut zu überwachen. Wenn die Behandlung früh genug beendet wird, kehren Ihre Blutzellen wieder auf normale Werte zurück.

Leberfunktion

Mercaptopurin ist giftig für Ihre Leber. Deshalb wird Ihr Arzt häufig und regelmäßig Leberfunktionstests durchführen, während Sie Mercaptopurin einnehmen. Wenn Sie bereits eine Lebererkrankung haben oder wenn Sie andere Medikamente einnehmen, die die Leber schädigen könnten, wird Ihr Arzt häufigere Tests durchführen. Wenn Sie eine Gelbfärbung des weißen Anteils Ihrer Augen oder Ihrer Haut bemerken (Gelbsucht), informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, da Sie Ihre Behandlung möglicherweise sofort abbrechen müssen.

TPMT- und NUDT15-Genvarianten

Wenn Sie angeborene Varianten des TPMT- und/oder NUDT15-Gens (Genen, die am Abbau von Xaluprine im Körper beteiligt sind) aufweisen, besteht für Sie ein höheres Risiko für Infektionen und Haarausfall, und Ihr Arzt kann Ihnen in diesem Fall ggf. eine niedrigere Dosis verschreiben.

Vitamin-B3-Mangel (Pellagra)

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie Durchfall, einen lokalisierten pigmentierten Ausschlag (Dermatitis) oder eine Verschlechterung Ihres Gedächtnisses, Ihres Denkvermögens oder Ihrer Denkfähigkeit (Demenz) haben, da diese Symptome auf einen Vitamin-B3-Mangel hinweisen können. Ihr Arzt wird Ihnen Vitaminpräparate (Niacin/Nicotinamid) verschreiben, um Ihren Zustand zu verbessern.

Vermeiden Sie den Kontakt von Xaluprine mit Haut, Augen oder Nase. Wenn versehentlich etwas davon in die Augen oder die Nase gelangt, spülen Sie die betroffene Stelle mit Wasser ab.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einer der obigen Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Xaluprine einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurden gelegentlich niedrige Blutzuckerwerte festgestellt, hauptsächlich bei Kindern unter 6 Jahren oder mit einem niedrigen Body-Mass-Index. Sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt, falls dies eintritt.

Einnahme von Xaluprine zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder eine Pflegefachkraft insbesondere dann, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Ribavirin (zur Behandlung von Viren)
- andere zytotoxische Arzneimittel (Chemotherapeutika) – bei gleichzeitiger Verwendung mit Xaluprine besteht eine größere Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen, wie z. B. eine Anämie
- Allopurinol, Thiopurinol, Oxipurinol oder Febuxostat (zur Behandlung von Gicht)
- orale Gerinnungshemmer (zur Blutverdünnung)
- Olsalazin oder Mesalazin (zur Behandlung der Darmerkrankung Colitis ulcerosa)
- Sulfasalazin (gegen rheumatoide Arthritis oder Colitis ulcerosa)
- Methotrexat (zur Behandlung von Krebs, rheumatoider Arthritis oder Hautkrankheiten (schwere Psoriasis))
- Antiepileptika wie Phenytoin oder Carbamazepin. Die Blutspiegel von Antiepileptika müssen ggf. überwacht und die Dosen bei Bedarf angepasst werden
- Infliximab (zur Behandlung gewisser Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa), rheumatoider Arthritis, Spondylitis ankylosans oder Hautkrankheiten (schwere Psoriasis))

Impfungen während der Einnahme von Xaluprine

Es ist wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt oder einer Pflegefachkraft sprechen, bevor Sie sich impfen lassen. Impfungen mit Lebendimpfstoffen (wie Polio, Masern, Mumps und Röteln) werden nicht empfohlen, weil diese Impfstoffe zu einer Infektion führen können, wenn Sie während der Einnahme von Xaluprine damit geimpft werden.

Bei Einnahme von Xaluprine zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Xaluprine kann mit einer Mahlzeit oder auf nüchternen Magen eingenommen werden. Die Einnahme sollte jedoch jeden Tag auf dieselbe Weise erfolgen.

Nehmen Sie Xaluprine nicht zusammen mit Milch oder Milchprodukten ein, da das Arzneimittel dadurch weniger wirksam sein kann. Xaluprine ist mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach Milch oder Milchprodukten einzunehmen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Nehmen Sie Xaluprine nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Sie eine Schwangerschaft planen. Diese Vorsicht gilt für Männer und Frauen. Xaluprine kann Ihre Samen- oder Eizellen schädigen. Zuverlässige Verhütungsmethoden müssen verwendet werden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden, während Sie oder Ihr Partner Xaluprine einnehmen. Nach Beendigung der Behandlung sollten Männer noch für mindestens 3 Monate und Frauen für mindestens 6 Monate wirksame Verhütungsmethoden anwenden. Wenn Sie bereits schwanger sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Xaluprine einnehmen.

Die Einnahme von Xaluprine während der Schwangerschaft kann zu starkem, übermäßigem Juckreiz ohne Hautausschlag führen. Möglicherweise treten gleichzeitig Übelkeit und Appetitlosigkeit auf, was auf eine sogenannte Schwangerschaftscholestase (eine Lebererkrankung während der Schwangerschaft) hindeuten kann. Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, da diese Erkrankung Ihr ungeborenes Kind schädigen kann.

Frauen, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder stillen, sollten Xaluprine nicht handhaben.

Während der Einnahme von Xaluprine dürfen Sie nicht stillen. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder die Hebamme um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Xaluprine Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Studien, die dies bestätigen, sind jedoch nicht durchgeführt worden.

Xaluprine enthält Aspartam, Natriummethyl(4-hydroxybenzoat) (E 219) und Natriummethyl(4-hydroxybenzoat) (E 215) und Saccharose

Dieses Arzneimittel enthält 3 mg Aspartam (E 951) pro ml. Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin. Es kann schädlich sein, wenn Sie eine Phenylketonurie (PKU) haben, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann.

Xaluprine enthält außerdem Natriummethyl(4-hydroxybenzoat) (E 219) und Natriummethyl(4-hydroxybenzoat) (E 215), die allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

Xaluprine enthält Saccharose. Bitte nehmen Sie Xaluprine erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden. Kann schädlich für die Zähne sein.

3. Wie ist Xaluprine einzunehmen?

Xaluprine darf Ihnen nur von einem Facharzt, der Erfahrung in der Behandlung von Blutkrebs hat, gegeben werden.

- Wenn Sie Xaluprine einnehmen, wird Ihr Arzt regelmäßig Bluttests durchführen. Dies geschieht, um die Anzahl und Art der Zellen in Ihrem Blut zu überprüfen und sicherzustellen, dass Ihre Leber richtig arbeitet.
- Mit weiteren Blut- und Urintests wird Ihr Arzt Ihren Harnsäurespiegel überwachen. Harnsäure ist eine natürliche Substanz im Körper, deren Spiegel während der Einnahme von Xaluprine ansteigen können.
- Entsprechend den Ergebnissen dieser Labortests wird Ihr Arzt mitunter Ihre Dosis von Xaluprine ändern.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Die übliche Anfangsdosis für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ist 25-75 mg/m² Körperoberfläche jeden Tag. Ihr Arzt verordnet Ihnen die für Sie richtige Dosis. Überprüfen Sie sorgfältig die Dosis und Stärke der Suspension zum Einnehmen, um sicherzustellen, dass Sie die richtige Dosierung entsprechend der nachstehenden Tabellen einnehmen. Manchmal ändert der Arzt Ihre Dosis von Xaluprine, zum Beispiel aufgrund der Ergebnisse verschiedener Labortests. Wenn Sie sich nicht ganz sicher sind, wie viel Sie einnehmen müssen, fragen Sie bitte bei Ihrem Arzt oder einer Pflegefachkraft nach.

Es ist wichtig, dass Sie Xaluprine abends einnehmen, damit es besser wirkt.

Sie können Ihr Arzneimittel mit einer Mahlzeit oder auf nüchternen Magen einnehmen. Die Einnahme sollte jedoch jeden Tag auf dieselbe Weise erfolgen. Nehmen Sie das Arzneimittel mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach Milch oder Milchprodukten ein.

Die Packung von Xaluprine enthält eine Flasche mit Arzneimittel, einen Deckel einen Flaschenadapter und zwei Dosierspritzen (eine 1-ml-Spritze und eine 5-ml-Spritze). Verwenden Sie immer diese Spritzen zum Einnehmen des Arzneimittels.

Es ist wichtig, dass Sie die richtige Dosierspritze für die Einnahme verwenden. Ihr Arzt oder Apotheker erklärt Ihnen, welche Spritze Sie für die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, verwenden sollten.

Die **kleinere** 1-ml-Spritze mit Markierungen von 0,1 ml bis 1 ml ist zur Abmessung von Dosen bis 1 ml bestimmt. Verwenden Sie diese Spritze, wenn die Gesamtmenge, die Sie einnehmen müssen, höchstens 1 ml beträgt (jeder Teilstrich von 0,1 ml entspricht 2 mg Mercaptopurin). Die nachstehende Tabelle zeigt die Umrechnung zwischen Dosis (mg) und Volumen (ml) für die 1-ml-Spritze.

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

Die **größere** 5-ml-Spritze mit Markierungen von 1 ml bis 5 ml ist zur Abmessung von Dosen über 1 ml bestimmt. Verwenden Sie diese Spritze, wenn die Gesamtmenge, die Sie einnehmen müssen, mehr als 1 ml beträgt (jeder Teilstrich von 0,2 ml entspricht 4 mg Mercaptopurin). Die nachstehende Tabelle zeigt die Umrechnung zwischen Dosis (mg) und Volumen (ml) für die 5-ml-Spritze.

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

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

Wenn Sie als Elternteil oder Betreuer das Arzneimittel geben, waschen Sie sich bitte vor und nach der Gabe jeder Dosis die Hände. Wischen Sie verschüttete Suspension sofort auf. Um das Risiko eines Kontakts mit dem Arzneimittel zu verringern, sollten beim Umgang mit Xaluprine Einmalhandschuhe getragen werden.

Falls Xaluprine mit Haut, Augen oder Nase in Kontakt kommt, sollte es unverzüglich und gründlich mit Wasser und Seife abgewaschen werden.

Halten Sie sich bei der Anwendung des Arzneimittels an die folgende Anleitung:



Abbildung 1

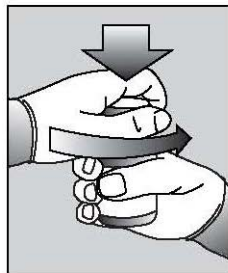


Abbildung 2

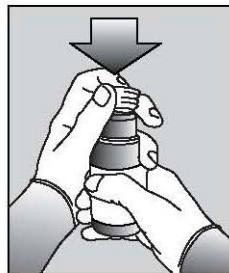


Abbildung 3

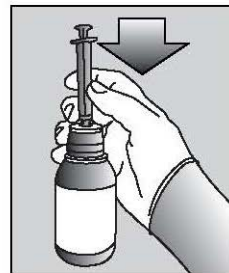


Abbildung 4

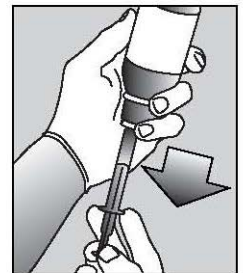


Abbildung 5

1. Ziehen Sie vor dem Umgang mit Xaluprine Einmalhandschuhe an.
2. **Schütteln Sie die Flasche mindestens 30 Sekunden** lang kräftig, damit das Arzneimittel gut durchmischt wird (**Abbildung 1**).
3. Nehmen Sie den Flaschendeckel ab (**Abbildung 2**) und drücken Sie den Adapter fest in die Öffnung der Flasche. Der Adapter bleibt auch für spätere Dosen auf der Flasche (**Abbildung 3**).
4. Führen Sie die Spitze der Dosierspritze in das Loch im Adapter ein (**Abbildung 4**). **Ihr Arzt oder Apotheker erklärt Ihnen, welche Spritze – die 1-ml-Spritze oder die 5-ml-Spritze – Sie verwenden sollten, um die richtige Dosis zu geben.**
5. Drehen Sie die Flasche auf den Kopf (**Abbildung 5**).
6. Ziehen Sie den Kolben der Spritze heraus, um das Arzneimittel aus der Flasche in die Spritze aufzuziehen. Ziehen Sie den Kolben bis zu dem Teilstrich der Skala zurück, der der verordneten Dosis entspricht (**Abbildung 5**). Wenn Sie sich nicht ganz sicher sind, wie viel Sie in die Spritze aufziehen müssen, fragen Sie bei Ihrem Arzt oder einer Pflegefachkraft nach.
7. Drehen Sie die Flasche wieder um und nehmen Sie die Spritze vorsichtig aus dem Adapter. Halten Sie die Spritze hierbei nicht am Kolben, sondern am Zylinder fest.
8. Führen Sie die Spitze der Spritze vorsichtig in den Mund ein und an die Innenseite der Wange.
9. Drücken Sie langsam und vorsichtig den Kolben hinein, um das Arzneimittel in den Mund zu spritzen und zu schlucken. Drücken Sie den Kolben **NICHT** zu kräftig hinein und spritzen Sie das Arzneimittel nicht zu weit nach hinten oder in den Rachen, damit Sie sich nicht verschlucken.
10. Nehmen Sie die Spritze wieder aus dem Mund.

11. Trinken Sie nach der Einnahme der Suspension etwas Wasser, damit kein Rest des Arzneimittels im Mund zurückbleibt.
12. Setzen Sie den Deckel wieder auf die Flasche mit dem eingesetzten Adapter. Achten Sie darauf, dass der Deckel fest zuge dreht ist.
13. Waschen Sie die Spritze mit warmem Wasser und spülen Sie sie gut ab. Halten Sie die Spritze unter Wasser und bewegen Sie den Kolben mehrmals auf und ab, um die Spritze innen zu reinigen. Lassen Sie die Spritze vollständig an der Luft trocknen, bevor Sie sie zur Einnahme der nächsten Dosis verwenden. Nicht trocken wischen. Bewahren Sie die Spritze zusammen mit dem Arzneimittel an einem hygienischen Platz auf.

Wiederholen Sie diesen Vorgang bei der Einnahme jeder Dosis des Arzneimittels.

Wenn Sie eine größere Menge von Xaluprine eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Xaluprine eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder suchen Sie unverzüglich ein Krankenhaus auf. Sie können an Übelkeit oder Erbrechen leiden oder Durchfall haben. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung und diese Gebrauchsinformation mit.

Wenn Sie die Einnahme von Xaluprine vergessen haben

Informieren Sie Ihren Arzt. **Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.**

Wenn Sie die Einnahme von Xaluprine abbrechen

Brechen Sie die Einnahme Ihres Arzneimittels nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie dazu an. Anderenfalls können Sie einen Rückfall Ihrer Erkrankung bekommen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bekommen, informieren Sie sofort Ihren Facharzt oder suchen Sie sofort ein Krankenhaus auf:

- Allergische Reaktion mit folgenden möglichen Symptomen:
 - o Hautausschläge
 - o erhöhte Temperatur
 - o Gelenkschmerzen
 - o Gesichtsschwellung
 - o Hautknötchen (Erythema nodosum) (die Häufigkeit ist nicht bekannt)
- Jedes Anzeichen von Fieber oder einer Infektion (Halsschmerzen, Mundentzündung oder Beschwerden beim Wasserlassen).
- Jeder **unerwartete** Bluterguss oder jede **unerwartete** Blutung, da dies bedeuten kann, dass zu wenige Blutkörperchen eines bestimmten Typs gebildet werden.
- Wenn Sie sich **plötzlich** unwohl fühlen (auch bei normaler Temperatur), Bauchschmerzen haben und Ihnen übel ist, da dies Anzeichen für eine entzündete Bauchspeicheldrüse sein können.
- Gelbfärbung des weißen Anteils der Augen oder der Haut (Gelbsucht).

- Wenn Sie Durchfall haben.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen haben, die mit diesem Arzneimittel ebenfalls auftreten können:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- eine Abnahme der Zahl der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen (kann sich bei Bluttests bemerkbar machen)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit oder Erbrechen
- Leberschädigung – kann sich bei Bluttests bemerkbar machen
- eine Abnahme der roten Blutkörperchen (Anämie), die Sie müde, schwach oder kurzatmig machen kann
- Appetitlosigkeit
- Durchfall
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Mundgeschwüre
- Gelenkschmerzen
- Hautausschlag
- Fieber
- bleibende Schädigung der Leber (Lebernekrose)

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Haarausfall
- bei Männern: vorübergehend verminderte Spermienzahl
- allergische Reaktion, die zu einer Gesichtsschwellung führt
- verschiedene Arten von Krebs, einschließlich Blut-, Lymph- und Hautkrebs
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) bei Patienten mit Leukämie (Blutkrebs)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen)

- eine andere Art von Leukämie als die behandelte
- Darmgeschwüre

Andere Nebenwirkungen (die Häufigkeit ist nicht bekannt)

- Eine seltene Krebsform (hepatosplenaes T-Zell-Lymphom) bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung, (siehe Abschnitt 2, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen).
- Brennen oder Kribbeln im Mund oder an den Lippen (Schleimhautentzündung, Stomatitis).
- Rissige oder geschwollene Lippen (Cheilitis).
- Vitamin-B3-Mangel (Pellagra) in Verbindung mit einem lokalisierten, pigmentierten Hautausschlag, Durchfall oder einer Verschlechterung des Gedächtnisses, des Denkvermögens oder anderer Denkfähigkeiten.
- Sonnenlichtempfindlichkeit mit Hautreaktionen.
- Erniedrigung der Gerinnungsfaktoren.

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Niedriger Blutzucker (Hypoglykämie) - die Häufigkeit ist nicht bekannt.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xaluprine aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf, vorzugsweise in einem verschlossenen Schrank. Eine versehentliche Einnahme kann für Kinder tödlich sein.
- Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nicht über 25 °C lagern.
- Die Flasche fest verschlossen halten, damit das Arzneimittel nicht verdirbt und um das Risiko zu vermindern, dass es versehentlich verschüttet wird.
- 56 Tage nach Anbruch der Flasche den nicht verbrauchten Inhalt beseitigen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xaluprine enthält

Der Wirkstoff ist Mercaptopurin-Monohydrat. 1 ml Suspension enthält 20 mg Mercaptopurin-Monohydrat.

Die sonstigen Bestandteile sind Xanthangummi, Aspartam (E 951), Himbeersaftkonzentrat, Saccharose, Natriummethyl(4-hydroxybenzoat) (E 219), Natriumethyl(4-hydroxybenzoat) (E 215), Kaliumsorbat (E 202), Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser (siehe Abschnitt 2. „Xaluprine enthält Aspartam, Natriummethyl(4-hydroxybenzoat) (E 219), Natriumethyl(4-hydroxybenzoat) (E 215) und Saccharose“).

Wie Xaluprine aussieht und Inhalt der Packung

Xaluprine ist eine rosa bis braune Suspension zum Einnehmen. Es ist in Glasflaschen zu 100 ml mit kindergesichertem Deckel erhältlich. Jede Packung enthält eine Flasche, einen Flaschenadapter und zwei Dosierspritzen (eine Spritze mit Skala bis 1 ml und eine Spritze mit Skala bis 5 ml). Ihr Arzt oder Apotheker erklärt Ihnen, welche Spritze Sie für die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, verwenden sollten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Lipomed GmbH
Hegenheimer Straße 2
79576 Weil Am Rhein
Deutschland

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.