

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xaluprine 20 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml suspension innehåller 20 mg merkaptopurin (som monohydrat).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En ml suspension innehåller 3 mg aspartam, 1 mg metylhydroxibensoat (som natriumsaltet) och 0,5 mg etylhydroxibensoat (som natriumsaltet) samt sackaros (spår).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral suspension.

Suspensionen är rosa till brun i färgen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xaluprine är avsett för behandling av akut lymfoblastisk leukemi (ALL) hos vuxna, ungdomar och barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Xaluprine bör övervakas av läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av patienter med ALL.

Dosering

Dosen styrs av uppmärksamt övervakad hematotoxicitet och dosen bör noggrant justeras för att passa den enskilda patienten i enlighet med det behandlingsprotokoll som används. Beroende på behandlingsfas varierar start- eller måldoserna i allmänhet mellan 25 och 75 mg/m² kroppsytan per dag, men bör vara lägre hos patienter med reducerad eller ingen aktivitet hos enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT) (se avsnitt 4.4).

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

6-merkaptopurin metaboliseras av det polymorfa TPMT-enzymet. Patienter med låg eller ingen medfödd TPMT-aktivitet har ökad risk för svår toxicitet vid konventionella doser av merkaptopurin och kräver i allmänhet betydande dosreduktion. TPMT-genotypning eller-fenotypning kan användas för att identifiera patienter som saknar eller som har reducerad TPMT-aktivitet. TPMT-test kan inte ersätta hematologisk övervakning av patienter som får Xaluprine. Den optimala startdosen för patienter med homozygot brist har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre

Inga specifika studier har genomförts på äldre. Det är dock tillrådligt att övervaka njur- och leverfunktionen hos dessa patienter, och om det sker någon försämring bör man överväga att reducera dosen av Xaluprine.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken för 6-merkaptopurin inte formellt har studerats vid nedsatt njurfunktion kan inga specifika dosrekommendationer ges. Eftersom nedsatt njurfunktion kan leda till långsammare eliminering av merkaptopurin och dess metaboliter och därmed en ökad kumulativ effekt, bör man överväga att reducera startdoserna hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienterna ska noggrant övervakas med avseende på dosrelaterade biverkningar.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom farmakokinetiken för 6-merkaptopurin inte formellt har studerats vid nedsatt leverfunktion kan inga specifika dosrekommendationer ges. Eftersom det finns risk för reducerad eliminering av merkaptopurin, bör man överväga att reducera startdosen hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienterna ska noggrant övervakas med avseende på dosrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4).

Byte från tablett till oral suspension och vice versa

6-merkaptopurin finns även i tablettform. 6-merkaptopurin oral suspension och tablett är inte bioekvivalenta med avseende på maximal plasmakoncentration och därför rekommenderas intensifierad hematologisk övervakning av patienten vid byte av formulering (se avsnitt 5.2).

Kombination med xantinoxidashämmare

Allopurinol och andra xantinoxidashämmare minskar 6-merkaptopurins katabolismhastighet. När allopurinol och 6-merkaptopurin administreras samtidigt är det viktigt att endast en fjärdedel av den vanliga dosen av 6-merkaptopurin ges. Andra xantinoxidashämmare bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Patienter med NUDT15-variant

Patienter med ärftlig muterad NUDT15-gen löper ökad risk för svår 6-merkaptopurintoxicitet (se avsnitt 4.4). Dessa patienter kräver i allmänhet en dosreduktion; särskilt de med homozygot NUDT15-variant (se avsnitt 4.4). Genotypbestämning av NUDT15-varianter kan övervägas innan behandling med 6-merkaptopurin inleds. I samtliga fall är noggrann övervakning av blodstatus nödvändig.

Administreringssätt

Xaluprine är avsett för oral användning och kräver återdispergering (genom att skaka kraftigt i minst 30 sekunder) före dosering.

Två doserings sprutor (en lila spruta graderad till 1 ml och en vit spruta graderad till 5 ml) tillhandahålls för exakta mått av förskrivna doser av den orala suspensionen. Det rekommenderas att sjukvårdspersonalen informerar patienten eller vårdaren om vilken spruta som ska användas för att säkerställa att korrekt volym administreras.

Xaluprine kan tas med mat eller på fastande mage, men patienterna bör standardisera administreringssättet. Dosen ska inte tas tillsammans med mjölk eller mejeriprodukter (se avsnitt 4.5). Xaluprine ska tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter intag av mjölk eller mejeriprodukter.

6-merkaptopurin visar dygnsvariation i farmakokinetik och effekt. Administrering på kvällen jämfört med på morgonen kan minska risken för återfall. Därför bör den dagliga dosen av Xaluprine tas på kvällen.

För att underlätta korrekt och konsekvent dostillförsel till magsäcken bör patienten inta vatten efter varje dos Xaluprine.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning av vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Cytotoxicitet och hematologisk övervakning

Behandling med 6-merkaptopurin orsakar benmärgssuppression som leder till leukopeni och trombocytopeni och, mindre ofta, till anemi. Noggrann övervakning av hematologiska parametrar ska ske under behandling. Leukocyt- och trombocytantalet fortsätter att sjunka efter avslutad behandling, så vid första tecknet på en onormalt stor minskning av antalet ska behandlingen omedelbart avbrytas. Benmärgssuppressionen är reversibel om behandlingen med 6-merkaptopurin avbryts i tid.

Det finns individer med medfödd brist på TPMT-enzymaktivitet som är mycket känsliga för den myelosuppressiva effekten av 6-merkaptopurin och snabbt kan utveckla benmärgsdepression när behandling med 6-merkaptopurin påbörjas. Detta problem kan förvärras av samtidig administrering av aktiva substanser som hämmar TPMT, såsom olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin. Vissa laboratorier erbjuder test av TPMT-brist, även om det har visat sig att dessa tester inte identifierar alla patienter med risk för allvarlig toxicitet. Det är därför nödvändigt med noggrann övervakning av blodstatus. Betydande dosreduktioner krävs i allmänhet för patienter med homozygot TPMT-brist för att undvika utveckling av livshotande benmärgssuppression.

Ett möjligt samband mellan minskad TPMT-aktivitet och sekundär leukemi och myelodysplasi har rapporterats hos individer som fått 6-merkaptopurin i kombination med andra cytotoxiska medel (se avsnitt 4.8).

Immunsuppression

Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos individer med nedsatt immunförsvar. Därför rekommenderas inte immunisering med levande vacciner.

Levertoxicitet

Xaluprine är levertoxiskt och leverfunktionsprover ska tas en gång per vecka under behandling. Tätare kontroller kan vara lämpligt hos patienter med befintlig leversjukdom eller som får annan potentiellt levertoxisk behandling. Patienten ska instrueras att omedelbart avbryta behandlingen med Xaluprine om ikterus uppstår (se avsnitt 4.8).

Njurtoxicitet

Under induktion av remission, när snabb celllys pågår, ska urinsyranivåerna i blod och urin kontrolleras, eftersom hyperurikemi och/eller hyperurikosuri kan utvecklas med risk för urinsyranefropati. Hydrering och alkalisering av urin kan minimera risken för njurkomplikationer.

Pankreatit i behandling utanför godkänd indikation (off-label) av patienter med inflammatorisk tarmsjukdom

Pankreatit har rapporterats förekomma med en frekvens på $\geq 1/100$ till $< 1/10$ ("vanliga") hos patienter som behandlas för off label-indikationen inflammatorisk tarmsjukdom.

Mutagenicitet och karcinogenicitet

Patienter som genomgår immunsuppressiv behandling, inräknat merkaptopurin, löper högre risk för att utveckla lymfoproliferativa störningar och andra maligniteter, särskilt hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och uterin livmodershalscancer *in situ*. Den högre risken verkar vara relaterad till immunsuppressionens grad och duration. Det har rapporterats att avbrott av immunsuppressionen kan ge partiell regression av den lymfoproliferativa störningen.

En behandlingskur med flera immunsuppressiva medel (inräknat tiopuriner) bör därför användas med försiktighet eftersom den kan leda till lymfoproliferativa störningar, där dödsfall i vissa fall har

rapporterats. En kombination av flera och samtidigt administrerade immunsuppressiva läkemedel ökar risken för Epstein-Barr virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa störningar.

Ökningar av kromosomförändringar observerades i de perifera lymfocyterna hos leukemipatienter, hos en patient med njurcellscancer som fick en icke angiven dos av 6-merkaptopurin och hos patienter med kronisk njursjukdom som behandlades med doser på 0,4 - 1,0 mg/kg/dag.

Med tanke på dess effekt på cellulär deoxiribonukleinsyra (DNA) är 6-merkaptopurin potentiellt cancerframkallande och hänsyn ska tas till den teoretiska risken för cancer med denna behandling.

Hepatosplenärt T-cellslymfom har rapporterats hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom* som behandlats med azatioprin (prodrug till 6-merkaptopurin) eller 6-merkaptopurin, antingen med eller utan samtidig behandling med antikroppar mot TNF-alfa. Denna sällsynta typ av T-cellslymfom har ett aggressivt sjukdomsförlopp och är vanligtvis dödlig (se även avsnitt 4.8).

* inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) är en olicensierad indikation

Makrofagaktiveringssyndrom

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) är en känd, livshotande sjukdom som kan utvecklas hos patienter med autoimmuna sjukdomar, särskilt vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) (ej godkänd indikation), och det kan potentiellt finnas en ökad mottaglighet för utveckling av sjukdomen när merkaptopurin används. Om MAS inträffar, eller misstänks, bör utvärdering och behandling inledas så tidigt som möjligt, och behandling med merkaptopurin avbrytas. Läkare bör vara uppmärksamma på symtom på infektion såsom EBV och cytomegalovirus (CMV), eftersom dessa är kända utlösande faktorer för MAS.

Infektioner

Patienter som behandlas med 6-merkaptopurin som monoterapi eller i kombination med andra immunsuppressiva medel, inklusive kortikosteroider, har visat ökad känslighet för infektioner med virus, svamp och bakterier, inklusive svår eller atypisk infektion, och viral reaktivering. Den infektiösa sjukdomen och komplikationer kan vara svårare hos dessa patienter än hos icke behandlade patienter.

Tidigare exponering för eller infektion med varicella zoster-virus bör beaktas innan behandling inleds. Lokala riktlinjer kan beaktas, inklusive profylaktisk behandling vid behov. Serologisk testning innan behandling inleds bör övervägas när det gäller hepatit B. Lokala riktlinjer kan beaktas, inklusive profylaktisk behandling för fall som har bekräftats positiva med serologisk testning. Fall av neutropen sepsis har rapporterats bland patienter som fått 6-merkaptopurin för ALL.

Patienter med NUDT15-variant

Patienter med ärftlig muterad NUDT15-gen löper ökad risk för svår 6-merkaptopurintoxicitet, såsom tidig leukopeni och alopeci, efter behandling med tiopurin i vanliga doser. De kräver i allmänhet dosreduktion, särskilt de med homozygot NUDT15-variant (se avsnitt 4.2). Frekvensen av NUDT15 c.415C>T har en etnisk variabilitet på cirka 10 % hos östasiater, 4 % hos latinamerikaner, 0,2 % hos européer och 0 % hos afrikaner. I samtliga fall är noggrann övervakning av blodstatus nödvändig.

Pediatrik population

Fall av symtomatisk hypoglykemi har rapporterats hos barn med ALL som har fått 6-merkaptopurin (se avsnitt 4.8). De flesta av de rapporterade fallen var barn som var under sex år eller hade ett lågt kroppsmasseindex.

Interaktioner

När orala antikoagulantia administreras tillsammans med 6-merkaptopurin rekommenderas utökad kontroll av INR (International Normalised Ratio) (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen:

Detta läkemedel innehåller aspartam (E951), en fenylalaninkälla. Det kan vara skadligt för personer med fenylketonuri.

Det innehåller också natriummetylparahydroxibensoat och natriumetylhydroxibensoat som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Eftersom detta läkemedel innehåller sackaros bör patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist. Långtidsbehandling ökar risken för karies och det är viktigt att adekvat tandhygien bibehålls.

Säker hantering av suspensionen

Föräldrar och vårdgivare ska undvika att Xaluprine kommer i kontakt med hud eller slemhinnor. Om suspensionen kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska området omedelbart tvättas noggrant med tvål och vatten (se avsnitt 6.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Administrering av 6-merkaptopurin i samband med mat kan minska den systemiska exponeringen något, men detta är sannolikt inte av klinisk betydelse. Xaluprine kan därför tas tillsammans med mat eller på fastande mage, men patienterna bör standardisera administreringssättet. Dosen ska inte tas tillsammans med mjölk eller mejeriprodukter, eftersom de innehåller xantinoxidas, ett enzym som metaboliserar 6-merkaptopurin, och därför kan leda till reducerade plasmakoncentrationer av merkaptopurin.

Merkaptopurins effekter på andra läkemedel

Samtidig administrering av vaccin mot gula febern är kontraindicerat på grund av risken för dödlig sjukdom hos patienter med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.3).

Vaccinationer med andra levande vacciner rekommenderas inte hos personer med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.4).

Hämning av warfarins antikoagulationseffekt när det ges tillsammans med 6-merkaptopurin har rapporterats. Övervakning av INR-värdet (International Normalised Ratio) rekommenderas vid samtidig behandling med orala antikoagulantia.

Cytotoxiska medel kan minska den intestinala absorptionen av fenytoin. Noggrann övervakning av fenytoinnivåerna i serum rekommenderas. Det är möjligt att nivåerna av andra antiepileptiska läkemedel också kan förändras. Serumnivåer av antiepileptika bör noggrant övervakas vid behandling med Xaluprine och dosjusteringar bör göras vid behov.

Andra läkemedels effekter på merkaptopurin

När allopurinol och Xaluprine administreras samtidigt är det viktigt att endast en fjärdedel av den normala dosen av Xaluprine ges, eftersom allopurinol minskar hastigheten för 6-merkaptopurins metabolism via xantinoxidas. Även andra xantinoxidashämmare, såsom febuxostat, kan minska merkaptopurins metabolism och samtidig administrering rekommenderas inte, eftersom tillgängliga data är otillräckliga för att fastställa lämplig dosreduktion.

Eftersom det finns *in vitro*-bevis för att aminosalicylsyraderivat (t.ex. olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin) hämmar TPMT-enzymet som metaboliserar 6-merkaptopurin, ska de ges med försiktighet till patienter som får samtidig behandling med Xaluprine (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Bevisen på 6-merkaptopurins teratogenicitet hos människa är tvetydiga. Både sexuellt aktiva män och kvinnor ska använda effektiva preventivmetoder under behandling och i minst tre månader efter den sista dosen. Djurstudier visar embryotoxiska och embryoletala effekter (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Xaluprine ska inte ges till patienter som är gravida eller som kan bli gravida utan noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet.

Det har förekommit rapporter om prematur födsel och låg födelsevikt efter att modern exponerats för 6-merkaptopurin. Det har också förekommit rapporter om medfödda missbildningar och spontan abort efter att antingen modern eller fadern exponerats. Flera medfödda missbildningar har rapporterats efter att modern exponerats för 6-merkaptopurin i kombination med andra kemoterapeutika.

En nyare epidemiologisk rapport antyder att det inte finns någon ökad risk för prematura födselar, låg födelsevikt vid fullgångighet eller medfödda missbildningar hos barn till kvinnor som exponerats för merkaptopurin under graviditeten.

Det rekommenderas att nyfödda barn till kvinnor som exponerats för merkaptopurin under graviditet övervakas med avseende på hematologiska störningar och störningar i immunsystemet.

Amning

6-merkaptopurin har identifierats i kolostrum och bröstmjölk hos kvinnor som får behandling med azatioprin och därför ska kvinnor som får Xaluprine inte amma.

Fertilitet

Effekten av behandling med 6-merkaptopurin på fertiliteten hos människa är okänd, men det finns rapporter om lyckat faderskap/moderskap efter behandling under barndom eller ungdom. Övergående, uttalad oligospermi har rapporterats efter exponering för 6-merkaptopurin i kombination med kortikosteroider.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på bilkörning eller användning av maskiner har utförts. En negativ effekt på dessa aktiviteter kan inte förutsägas utifrån den aktiva substansens farmakologi.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den huvudsakliga biverkningen av behandling med 6-merkaptopurin är benmärgssuppression som leder till leukopeni och trombocytopeni.

Det saknas modern, klinisk dokumentation för merkaptopurin, som kan användas för exakt bestämning av biverkningsfrekvenser.

Tabell över biverkningar

Följande händelser har identifierats som biverkningar. Biverkningarna listas efter organsystem och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Bakterie- och virusinfektioner, infektioner associerade med neutropeni
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Sällsynta	Neoplasier inräknat lymfoproliferativa störningar, hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och uterin livmodershalscancer <i>in situ</i> (se avsnitt 4.4).
	Mycket sällsynta	Sekundär leukemi och myelodysplasi
	Ingen känd frekvens	Hepatosplenärt T-cellslymfom* (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Benmärgssuppression, leukopeni och trombocytopeni
	Vanliga	Anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Artralgi, hudutslag, läkemedelsfeber
	Sällsynta	Ansiktsödem
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi
	Ingen känd frekvens	Hypoglykemi [†]
Magtarmkanalen	Vanliga	Stomatit, diarré, kräkningar, illamående
	Mindre vanliga	Pankreatit, orala sår
	Mycket sällsynta	Intestinala sår
Lever och gallvägar	Vanliga	Gallstas, levertoxicitet
	Mindre vanliga	Levernekros
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Alopeci
	Ingen känd frekvens	Ljuskänslighetsreaktion
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Övergående oligospermi

* Hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), en olicensierad indikation.

[†] I den pediatrika populationen.

Beskrivning av utvalda biverkningar

6-merkaptopurin är levertoxiskt hos djur och människa. Histologiska fynd hos människa har visat levernekros och gallstas.

Förekomsten av levertoxicitet varierar betydligt och kan inträffa vid alla doser, men oftare när den rekommenderade dosen överskrids.

Övervakning av leverfunktionstester kan möjliggöra tidig upptäckt av levertoxicitet. Denna är vanligtvis reversibel om behandlingen med 6-merkaptopurin avbryts i tid, men dödlig leverskada har förekommit.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Gastrointestinala effekter, inklusive illamående, kräkningar och diarré samt anorexi kan vara tidiga symtom på att överdosering har skett. Den huvudsakliga toxiska effekten är på benmärgen och resulterar i myelosuppression. Hematologisk toxicitet är sannolikt mer omfattande vid kronisk överdosering än vid ett enskilt intag av Xaluprine. Leverdysfunktion och gastroenterit kan också förekomma.

Risken för överdosering ökar också när xantinoxidashämmare ges samtidigt som 6-merkaptopurin (se avsnitt 4.5).

Behandling

Eftersom det inte finns någon känd antidot, ska blodstatus noggrant följas och allmänt understödande åtgärder, tillsammans med lämplig blodtransfusion, påbörjas vid behov. Aktiva åtgärder (till exempel användning av aktivt kol eller ventrikelsköljning) kanske inte är effektiva vid överdosering av 6-merkaptopurin om inte åtgärden kan sättas in inom 60 minuter efter intag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, antimetaboliter, purinanaloger, ATC-kod: L01BB02

Verkningsmekanism

6-merkaptopurin är en inaktiv prodrug som verkar som en purinantagonist, men som kräver cellulärt upptag och intracellulär anabolism till tioguaninnukleotider för att bli cytotoxisk.

6-merkaptopurinmetaboliterna hämmar *de novo*-syntes av purin och purinnukleotidomvandlingar.

Tioguanidnukleotiderna inkorporeras också i nukleinsyror och detta bidrar till den aktiva substansens cytotoxiska effekter.

Korsresistens förekommer ofta mellan 6-merkaptopurin och 6-tioguanin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten för oralt 6-merkaptopurin visar betydande interindividuell variation, som troligen är ett resultat av dess första-passagemetabolism. Vid oral administrering i doser på 75 mg/m² till 7 pediatrika patienter var biotillgängligheten i genomsnitt 16 % av den administrerade dosen, med en spridning på 5 till 37 %.

I en jämförande biotillgänglighetsstudie på vuxna friska frivilliga försökspersoner (n=60), visade sig 50 mg Xaluprine oral suspension vara bioekvivalent med 50 mg tablett beträffande AUC, men inte C_{max}. Genomsnittlig (90 % KI) C_{max} med den orala suspensionen var 39 % (22 - 58 %) högre än med tablett, även om det var mindre variation mellan individerna (% CV) med den orala suspensionen (46 %) än med tablett (69 %).

Metabolism

Den intracellulära anabolismen av 6-merkaptopurin katalyseras av flera enzymer för att så småningom bilda 6-tioguaninnukleotider (TGN), men en mängd intermediära TGN bildas på vägen till TGN. Det

första steget katalyseras av hypoxantin-guaninfosforibosyltransferas och ger tioinosinmonofosfat (TIMP). 6-merkaptopurin genomgår också S-metylering av enzymet tiopurin-S-metyltransferas (TPMT) och bildar metylmerkaptopurin, som är inaktivt. TPMT katalyserar dock även S-metyleringen av den huvudsakliga nukleotidmetaboliten, TIMP, och bildar metyltioinosinmonofosfat (mTIMP). Både TIMP och mTIMP hämmar fosforibosyl-pyrofosfat-amidottransferas, ett enzym som är viktigt vid *de novo*-syntes av purin. Xantinoxidas är det huvudsakliga kataboliska enzymet och det omvandlar 6-merkaptopurin till den inaktiva metaboliten 6-tiourinsyra. Denna utsöndras i urinen. Ungefär 7 % av en oral dos utsöndras som oförändrat 6-merkaptopurin inom 12 timmar efter administrering.

Eliminering

Elimineringshalveringstiden för 6-merkaptopurin är 90 ± 30 minuter, men de aktiva metaboliterna har längre halveringstid (ungefär 5 timmar) än moderssubstanten. Skenbar kroppsclearance är 4832 ± 2562 ml/min/m². Endast en liten del av 6-merkaptopurin överförs till cerebrospinalvätskan.

6-merkaptopurin elimineras främst genom metabolism.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gentoxicitet

6-merkaptopurin är, liksom andra antimetaboliter, mutagen och orsakar kromosomskador hos mus och råttor *in vitro* och *in vivo*.

Karcinogenicitet

Med tanke på dess genotoxiska potential är 6-merkaptopurin potentiellt karcinogen.

Teratogenicitet

6-merkaptopurin orsakar embryoletalitet och allvarliga teratogena effekter hos mus, råttor, hamster och kanin vid doser som är icke-toxiska för modern. Hos alla arter beror graden av embryotoxicitet och typen av missbildningar på dos och dräktighetsstadium vid tidpunkten för administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Xantangummi
Aspartam (E951)
Koncentrerad hallonsaft
Sackaros
Natriummetylparahydroxibensoat (E219)
Natriumetylparahydroxibensoat (E215)
Kaliumsorbat (E202)
Natriumhydroxid
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

1 år

Efter första öppnandet: 56 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut flaskan väl (se avsnitt 6.6)

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad flaska av typ III-glas med manipulerings säker, barnsäker förslutning (HDPE med expanderad polyetenfilm) innehållande 100 ml oral suspension.

Varje förpackning innehåller en flaska, en flaskadapter av HDPE och 2 doseringssprutor av polyeten (en lila spruta graderad till 1 ml och en vit spruta graderad till 5 ml).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Säker hantering

Alla som hanterar Xaluprine ska tvätta händerna före och efter administrering av en dos. För att minska risken för exponering ska föräldrar och vårdgivare använda engångshandskar när de hanterar Xaluprine.

Kontakt med hud och slemhinnor måste undvikas. Om Xaluprine kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska området omedelbart tvättas noggrant med tvål och vatten. Spill måste omedelbart torkas upp.

Kvinnor som är gravida, planerar att bli gravida eller ammar ska inte hantera Xaluprine.

Föräldrar/vårdgivare och patienter ska uppmanas att förvara Xaluprine utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Tillslut flaskan väl för att skydda produkten och minimera risken för oavsiktligt spill.

Flaskan ska skakas kraftigt i minst 30 sekunder för att säkerställa att den orala suspensionen är väl blandad.

Destruktion

Xaluprine är cytotoxiskt. Icke använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för hantering och destruktion av cytotoxiska läkemedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/727/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09 mars 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 18 november 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xaluprine 20 mg/ml oral suspension
merkaptopurin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml suspension innehåller 20 mg merkaptopurin (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: natriummetylparahydroxibensoat (E219), natriumetylparahydroxibensoat (E215), kaliumsorbat (E202), natriumhydroxid, aspartam (E951) och sackaros. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral suspension.

100 ml glasflaska
Flaskadapter
1 ml och 5 ml doseringssprutor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tas enligt läkares föreskrift med hjälp av de doseringssprutor som medföljer.

Skakas kraftigt i minst 30 sekunder före användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.
Kasseras 56 dagar efter första öppnandet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut flaskan väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska destrueras enligt lokala föreskrifter.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/727/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xaluprine 20 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xaluprine 20 mg/ml oral suspension
merkaptopurin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml suspension innehåller 20 mg merkaptopurin (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: natriummetylparahydroxibensoat (E219), natriumetylparahydroxibensoat (E215), kaliumsorbat (E202), natriumhydroxid, aspartam (E951) och sackaros. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral suspension.

100 ml.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tas enligt läkares föreskrift med hjälp av de doseringssprutor som medföljer.

Skakas kraftigt före användning i minst 30 sekunder.

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.
Kasseras 56 dagar efter första öppnandet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut flaskan väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska destrueras enligt lokala föreskrifter.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/727/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Xaluprine 20 mg/ml oral suspension

merkaptopurin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xaluprine är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xaluprine
3. Hur du tar Xaluprine
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xaluprine ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xaluprine är och vad det används för

Xaluprine innehåller merkaptopurin. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas cytotoxiska medel (kallas även kemoterapi).

Xaluprine används för behandling av akut lymfoblastisk leukemi (kallas även akut lymfatisk leukemi eller ALL). Detta är en sjukdom med snabb tillväxt som ökar antalet nya vita blodkroppar. Dessa nya vita blodkroppar är omogna (inte fullt utvecklade) och oförmögna att växa och fungera ordentligt. De kan därför inte bekämpa infektioner och kan orsaka blödningar.

Fråga din läkare om du vill ha mer information om denna sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du tar Xaluprine

- **Ta inte Xaluprine** om du är allergisk (överkänslig) mot merkaptopurin eller mot något av övriga innehållsämnen i Xaluprine (se avsnitt 6).
- **Vaccinera dig inte** med vaccin mot gula febern medan du tar Xaluprine, eftersom det kan få dödlig utgång.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Xaluprine

- om du har vaccinerats med vaccin mot gula febern,
- om du har njur- eller leverproblem, eftersom din läkare måste kontrollera att njurar och lever fungerar som de ska,
- om du har ett tillstånd där din kropp producerar för lite av det enzym som kallas TPMT (tiopurinmetyltransferas), eftersom din läkare kan behöva justera dosen,
- om du planerar att skaffa barn. Detta gäller både män och kvinnor. Xaluprine kan skada din sperma eller dina ägg (se ”Graviditet, amning och fertilitet” nedan).

Om du genomgår immunsuppressiv behandling och tar Xaluprine kan detta öka din risk för:

- tumörer, inräknat hudcancer. När du tar Xaluprine bör du därför undvika överdriven solning samt bära skyddskläder och använda solskyddsmedel med hög skyddsfaktor.
- lymfoproliferativa störningar
 - behandling med Xaluprine ökar din risk för att få en typ av cancer som kallas lymfoproliferativ störning. Vid behandlingsskurer som innehåller flera immunsuppressiva läkemedel (inräknat tiopuriner) kan detta leda till dödsfall.
 - En kombination av flera samtidigt använda immunsuppressiva läkemedel ökar risken för störningar i lymfsystemet till följd av en virusinfektion (lymfoproliferativa störningar som har samband med Epstein-Barr virus (EBV)).

Att ta Xaluprine kan öka din risk för:

- utveckling av ett allvarligt tillstånd som kallas makrofagaktiveringssyndrom (överdriven aktivering av vita blodkroppar förknippade med inflammation), som vanligtvis inträffar hos personer som har vissa typer av artrit

Vissa patienter som har en inflammatorisk tarmsjukdom och har fått 6-merkaptopurin har utvecklat en sällsynt och aggressiv typ av cancer som kallas hepatosplenärt T-cellslymfom (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar).

Infektioner

När du behandlas med Xaluprine ökar risken för virus-, svamp- och bakterieinfektioner, och infektionerna kan vara allvarligare. Se även avsnitt 4.

Tala om för läkaren innan behandlingen inleds om du har haft vattkoppor, bältros eller hepatit B (en leversjukdom som orsakas av ett virus).

NUDT15-genmutation

Om du har en ärftlig mutation i NUDT15-genen (en gen som är involverad i nedbrytningen av Xaluprine i kroppen), så är risken högre för att du ska få infektioner och håravfall och läkaren kan i detta fall ge dig en lägre dos.

Undvik att Xaluprine kommer i kontakt med hud, ögon eller näsa. Om du råkar få in lite i ögonen eller näsan, spola området med vatten.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Xaluprine.

Barn och ungdomar

Lågt blodsocker har ibland setts hos barn, främst hos barn under sex år eller med ett lågt kroppsmasseindex. Tala med ditt barns läkare om detta händer.

Andra läkemedel och Xaluprine

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana. Detta gäller även naturläkemedel.

Tala i synnerhet om för läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du tar något av följande:

- Andra cytotoxiska läkemedel (kemoterapi) - när de används tillsammans med Xaluprine finns det större risk för biverkningar, såsom anemi (blodbrist).
- Allopurinol eller febuxostat (används för behandling av gikt).
- Orala antikoagulantia (används för att förtunna blodet).
- Olsalazin eller mesalazin (används för en tarmsjukdom som kallas ulcerös kolit).
- Sulfasalazin (används för reumatoid artrit eller ulcerös kolit).
- Läkemedel mot epilepsi såsom fenytoin, karbamazepin. Blodnivåerna av läkemedel mot epilepsi kan behöva övervakas och doserna vid behov justeras.

Vaccinationer under tiden du tar Xaluprine

Om du ska vaccineras är det viktigt att du talar med din läkare eller sjuksköterska innan du får vaccinet. Vaccination med levande vacciner (såsom polio, mässling, påssjuka och röda hund) rekommenderas inte, eftersom dessa vacciner kan orsaka infektion om du får dem medan du tar Xaluprine.

Xaluprine med mat och dryck

Xaluprine kan tas tillsammans med mat eller på fastande mage. Metoden bör dock vara densamma från dag till dag.

Ta inte Xaluprine tillsammans med mjölk eller mejeriprodukter, eftersom de kan göra läkemedlet mindre effektivt. Xaluprine ska tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter intag av mjölk eller mejeriprodukter.

Graviditet, amning och fertilitet

Ta inte Xaluprine om du planerar att skaffa barn utan att först be din läkare om råd. Detta gäller både män och kvinnor. Xaluprine kan skada din sperma eller dina ägg. Du måste använda tillförlitliga preventivmedel för att undvika graviditet medan du eller din partner tar Xaluprine. Både män och kvinnor ska fortsätta att använda effektiva preventivmedel i minst 3 månader efter avslutad behandling. Om du redan är gravid måste du tala med din läkare innan du tar Xaluprine.

Xaluprine ska inte hanteras av kvinnor som är eller planerar att bli gravida eller ammar.

Amma inte medan du tar Xaluprine. Be läkare, apotekspersonal eller barnmorska om råd.

Körförmåga och användning av maskiner

Xaluprine förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner, men inga studier har gjorts för att bekräfta detta.

Xaluprine innehåller aspartam, natriummetylparahydroxibensoat (E219), natriummetylparahydroxibensoat (E215) och sackaros

Xaluprine innehåller aspartam (E951), som innehåller en fenylalaninkälla. Det kan vara skadligt för personer med fenylketonuri.

Xaluprine innehåller också natriummetylparahydroxibensoat (E219) och natriummetylparahydroxibensoat (E215) som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Xaluprine innehåller sackaros. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel. Läkemedlet kan dessutom vara skadligt för tänderna.

3. Hur du tar Xaluprine

Xaluprine ska endast ges till dig av en specialistläkare med erfarenhet av behandling av blodsjukdomar.

- När du tar Xaluprine kommer din läkare att ta regelbundna blodprover. Detta gör läkaren för att kontrollera antalet och typen av celler i blodet och för att försäkra sig om att din lever fungerar som den ska.
- Din läkare kan också be om andra blod- och urinprover för att kontrollera dina urinsyranivåer. Urinsyra är ett naturligt ämne i kroppen, vars nivåer kan stiga medan du tar Xaluprine.
- Din läkare kan ibland ändra dosen av Xaluprine till följd av dessa prover.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Vanlig startdos för vuxna, ungdomar och barn är mellan 25 och 75 mg/m² kroppsyta varje dag. Din läkare ordinerar rätt dos för dig. Ibland kan läkaren ändra dosen av

Xaluprine till följd av olika tester. Rådfråga alltid läkare eller sjuksköterska om du är osäker på hur mycket läkemedel du ska ta.

Det är viktigt att du tar Xaluprine på kvällen för att läkemedlet ska bli effektivare.

Läkemedlet kan tas med mat eller på fastande mage, men metoden ska vara densamma från dag till dag. Läkemedlet ska tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter intag av mjölk eller mejeriprodukter.

Förpackningen med Xaluprine innehåller en flaska med läkemedel, ett lock, en flaskadapter och två doseringssprutor (en lila 1 ml-spruta och en vit 5 ml-spruta). Använd alltid de medföljande sprutorna för att ta läkemedlet.

Det är viktigt att du använder rätt doseringsspruta för läkemedlet. Läkaren eller apotekspersonalen talar om för dig vilken spruta du ska använda beroende på vilken dos som har ordinerats.

Den mindre 1 ml-sprutan (lila), märkt 0,1 till 1,0 ml, ska användas för att mäta upp doser på mindre eller lika med 1,0 ml. Du ska använda denna spruta om den totala mängd som du måste ta är mindre än eller lika med 1,0 ml (varje gradering på 0,1 ml innehåller 2 mg merkaptopurin).

Den större 5 ml-sprutan (vit), märkt 1 ml till 5 ml, ska användas för att mäta upp doser på mer än 1 ml. Du ska använda denna spruta om den totala mängd som du måste ta är mer än 1,0 ml (varje gradering på 0,2 ml innehåller 4 mg merkaptopurin).

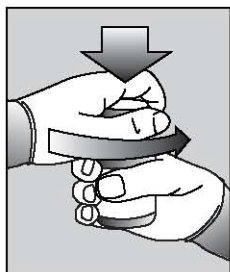
Om du är förälder eller vårdgivare och ska ge läkemedlet, tvätta dina händer före och efter att du har gett en dos. Torka omedelbart upp spill. För att minska risken för exponering ska du använda engångshandskar när du hanterar Xaluprine.

Om Xaluprine kommer i kontakt med hud, ögon eller näsa ska området omedelbart tvättas noggrant med tvål och vatten.

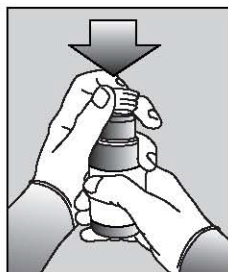
När du använder läkemedlet ska du följa instruktionerna nedan:



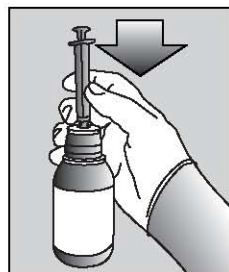
Figur 1



Figur 2



Figur 3



Figur 4



Figur 5

1. Ta på engångshandskar innan du hanterar Xaluprine.
2. **Skaka flaskan kraftigt i minst 30 sekunder** för att säkerställa att läkemedlet är väl blandat (**Figur 1**).
3. Ta av flasklocket (**Figur 2**) och tryck fast adaptern ordentligt inuti toppen på flaskan och låt den sitta kvar för framtida doser (**Figur 3**).
4. Tryck in doseringssprutans spets i hålet på adaptern (**Figur 4**). **Läkaren eller apotekspersonalen upplyser dig om vilken spruta du ska använda, antingen 1 ml (lila spruta) eller 5 ml (vit spruta), för att ge rätt dos.**
5. Vänd flaskan upp och ned (**Figur 5**).
6. Dra sprutkolven bakåt så att läkemedlet dras ur flaskan och in i sprutan. Dra tillbaka kolven till den punkt på skalan som motsvarar den ordinerade dosen (**Figur 5**). Rådfråga alltid din läkare eller sjuksköterska om du är osäker på hur mycket läkemedel du ska dra upp i sprutan.
7. Vänd tillbaka flaskan åt rätt håll och ta försiktigt bort sprutan från adaptern medan du håller i sprutcyllindern istället för i kolven.
8. Stick försiktigt i sprutspetsen i munnen på insidan av kinden.

9. Tryck långsamt och försiktigt in kolven för att försiktigt spruta in läkemedlet på insidan av kinden och svälj det. Tryck INTE in kolven hårt eller spruta ut läkemedlet i bakre delen av munnen eller svalget, eftersom du då kan kvävas.
10. Ta ut sprutan ur munnen.
11. Svälj dosen av oral suspension och drick därefter lite vatten, för att säkerställa att inget läkemedel finns kvar i munnen.
12. Sätt tillbaka locket på flaskan med adaptorn kvar. Se till att locket är väl tillslutet.
13. Tvätta sprutan med ”tvålvatten” och skölj väl. Håll sprutan under vatten och skjut kolven ut och in flera gånger för att säkerställa att sprutans insida är ren. Låt sprutan torka helt innan du använder den för dosering igen. Förvara sprutan på en hygienisk plats tillsammans med läkemedlet.

Upprepa ovanstående för varje dos enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar.

Om du har tagit för stor mängd av Xaluprine

Om du har tagit för stor mängd av Xaluprine, kontakta din läkare eller uppsök sjukhus omedelbart. Du kan må illa, kräkas eller få diarré. Ta läkemedelsförpackningen och denna bipacksedel med dig.

Om du har glömt att ta Xaluprine

Informera din läkare: **Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.**

Om du slutar att ta Xaluprine

Sluta inte att ta ditt läkemedel om inte din läkare säger till dig att göra det, annars kan du få återfall av din sjukdom.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får några av följande biverkningar, tala med din specialisläkare eller uppsök sjukhus omedelbart:

Allergisk reaktion, tecknen kan innefatta:

- hudutslag
- hög kroppstemperatur
- ledsmärta
- svullet ansikte

Tecken på feber eller infektion (ont i halsen, ont i munnen eller problem att urinera)

Oväntade blåmärken eller blödningar, eftersom detta kan innebära att för få blodkroppar av en speciell typ produceras

Om du **plötsligt** känner dig dålig (även om du har normal kroppstemperatur) och får buksmärtor och mår illa, eftersom detta kan vara tecken på inflammerad bukspottkörtel

Gulfärgning av ögonvitrorna eller huden (gulshot)

Om du får diarré

Tala med din läkare om du får någon av följande biverkningar som också kan förekomma i samband med detta läkemedel:

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 personer)

- en minskning av antalet vita blodkroppar och blodplättar (kan visa sig i blodprover)

Vanliga (förekommer hos färre än 1 av 10 personer)

- illamående eller kräkningar
- leverskada - detta kan visa sig i blodprover
- en minskning av antalet blodkroppar som kan göra dig trött, svag eller andfädd (kallas anemi)
- aptitlöshet
- diarré
- inflammation i munslemhinnan (stomatit)

Mindre vanliga (drabbar färre än 1 av 100 personer)

- munsår
- inflammerad bukspottkörtel
- ledsmärta
- hudutslag
- feber
- bestående skador på levern (levernekros)

Sällsynta (drabbar färre än 1 av 1 000 personer)

- håravfall
- hos män: tillfälligt lågt spermieantal
- svullet ansikte
- olika cancertyper inräknat blod-, lymf- och hudcancer

Mycket sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 10 000 personer)

- en annan typ av leukemi än den som behandlas
- sår i tarmarna

Övriga biverkningar (frekvensen är okänd)

- en sällsynt typ av cancer (hepatosplenärt T-cellslymfom), (se avsnitt 2, Varningar och försiktighet).
- ljuskänslighet som ger upphov till hudreaktioner.

Ytterligare biverkningar hos barn

Lågt blodsocker (hypoglykemi) - frekvensen är okänd.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xaluprine ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter ”Utg. dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 25 °C.
- Tillslut flaskan väl för att förhindra att läkemedlet förstörs och för att minska risken för oavsiktligt spill.
- Kassera icke använt innehåll 56 dagar efter att flaskan öppnades första gången.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är merkaptopurin (som monohydrat). En ml suspension innehåller 20 mg merkaptopurinmonohydrat.

Övriga innehållsämnen är xantangummi, aspartam (E951), koncentrerad hallonsaft, sackaros, natriummetylparahydroxibensoat (E219), natriummetylparahydroxibensoat (E215), kaliumsorbat (E202), natriumhydroxid och renat vatten (se avsnitt 2 för mer information om aspartam, natriummetylparahydroxibensoat (E219), natriummetylparahydroxibensoat (E215) och sackaros).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xaluprine är en rosa till brun oral suspension. Det levereras i glasflaskor om 100 ml med barnsäkert lock. Varje förpackning innehåller en flaska, en flaskadapter och två doseringssprutor (en lila spruta graderad till 1 ml och en vit spruta graderad till 5 ml). Din läkare eller apotekspersonalen kommer att tala om vilken spruta som ska användas beroende på vilken dos som har ordinerats.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA IV

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för merkaptopurin är CHMP:s slutsatser följande:

Patienter som behandlas med 6-merkaptopurin och utvecklar myelosuppression löper ökad risk för att få infektioner. Med tanke på de spontana fallrapporter om infektioner som mottagits och de som publicerats, inklusive allvarliga infektioner såsom hepatit B, varicella zoster och pneumocystis jirovecii-pneumoni under rapporteringsperioden för denna periodiska säkerhetsrapportering, och det potentiella tidssambandet, stödde PRAC förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning om att uppdatera avsnitt 4.4 i produktresumén så att det inkluderar en varning om detta samt att lägga till ”bakterie- och virusinfektioner” och ”infektioner associerade med neutropeni” som nya läkemedelsbiverkningar med frekvensen ”mindre vanliga” i avsnitt 4.8 i produktresumén.

Baserat på aktuella publiceringar kan man dra slutsatsen att risken för inducerad leukopeni och alopeci på grund av tiopuriner är signifikant förhöjd hos patienter som är positiva för den muterade nudix hydrolas 15 (NUDT15)R139 C-varianten. Denna genetiska faktor ses ofta hos patienter med förfäder från stora områden i Asien, inklusive japanska, koreanska och kinesiska populationer. Baserat på data från publicerad litteratur, ansåg PRAC att det nu finns tillräckligt med tillgänglig evidens för att uppdatera avsnitt 4.2 och 4.4 i produktresumén så att den inkluderar en ny varning om den ökade risken för svår toxicitet hos patienter med ärftlig muterad NUDT15-gen som behandlas med 6-merkaptopurin. Det finns för närvarande inga tillgängliga data till stöd för att göra det obligatoriskt för läkare att utföra genetisk testning innan läkemedlet används. PRAC samtyckte emellertid till att inkludera ett uttalande om att genotypbestämning av NUDT15 innan behandling inleds kan beaktas.

Med tanke på de data som presenterats i den granskade periodiska säkerhetsrapporten ansåg PRAC därför att det krävdes ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller merkaptopurin. CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för merkaptopurin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller merkaptopurin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännande (godkännandena) för försäljning ska ändras.