

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Xaluprine 20 mg/ml mixtúra, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af dreifu inniheldur 20 mg af merkaptópúríni (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Einn ml af dreifu inniheldur 3 mg af aspartami, 1 mg af metýlhýdroxýbensóati (sem natriúmsalt), 0,5 mg af etýlhýdroxýbensóati (sem natriúmsalt) og súkrósa (snefil).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, dreifa.

Dreifan er bleik til brún að lit.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xaluprine er ætlað til meðferðar á bráðu eitilfrumuhvítblæði (acute lymphoblastic leukaemia ALL) hjá fullorðnum, unglíngum og börnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis læknir eða aðrir heilbrigðisstarfsmenn sem hafa reynslu í að meðhöndla sjúklinga með brátt eitilfrumuhvítblæði skulu hafa umsjón með meðferðinni.

Skammtar

Skammtar stjórnast af nákvæmu eftirliti með eiturverkunum á blóð og því skal laga skammta á nákvæman hátt að hverjum sjúklingi fyrir sig í samræmi við meðferðaráætlun sem notuð er hverju sinni. Háð fasa meðferðar eru upphafsskammtar eða markskammtar yfirleitt breytilegir á milli 25-75 mg/m² af yfirborði líkamans á sólarhring, en skulu vera lægri hjá sjúklingum með skerta eða enga ensímvirkni tíópúrín metýltransferasa (TPMT) (sjá kafla 4.4).

25 mg/m ²			50 mg/m ²			75 mg/m ²		
Yfirb. líkamans (m ²)	Skammtur (mg)	Rúmmál (ml)	Yfirb. líkamans (m ²)	Skammtur (mg)	Rúmmál (ml)	Yfirb. líkamans (m ²)	Skammtur (mg)	Rúmmál (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-merkaptópúrin umbrotar fyrir tilstilli margbreytilega ensímsins TPMT. Aukin hættu er á alvarlegum eitrunaráhrifum hjá sjúklingum með litla eða enga arfgenga virkni TPMT við hefðbundna skammta af merkaptópúrinu og í slíkum tilfellum er yfirleitt þörf á að minnka skammta verulega. Nota má TPMT arfgerðarpróf eða svipgerðarpróf til að auðkenna sjúklinga með enga eða skerta virkni TPMT. TPMT próf getur ekki komið í stað náins eftirlits með blóðhag sjúklinga sem fá Xaluprine.

Ákjósanlegasti skammtur hjá sjúklingum með skerta arfgerð hefur ekki verið ákvarðaður (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Sértækar rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá öldruðum sjúklingum. Hins vegar er ráðlegt að fylgjast með lifrar- og nýrnastarfsemi hjá slíkum sjúklingum og ef um skerðingu er að ræða, skal íhuga að minnka Xaluprine skammta.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlörf 6-merkaptópúrins hafa ekki verið formlega rannsökuð með tilliti til skertrar nýrnastarfsemi og því er ekki hægt að ráðleggja sérstaka skammta. Þar sem skert nýrnastarfsemi getur hægt á útskilnaði merkaptópúrins og umbrotsefna þess, og því aukið uppsöfnuð áhrif þess, skal íhuga að minnka upphafsskammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Fylgjast skal náið með sjúklingum hvað skammtatengdar aukaverkanir varðar.

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem lyfjahlörf 6-merkaptópúrins hafa ekki verið formlega rannsökuð með tilliti til skertrar lifrarstarfsemi er ekki hægt að ráðleggja sérstaka skammta. Vegna þess að mögulega hægir á útskilnaði merkaptópúrins skal íhuga að minnka upphafsskammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Fylgjast skal náið með sjúklingum hvað skammtatengdar aukaverkanir varðar (sjá kafla 4.4).

Þegar skipt er á milli taflna og mixtúru, dreifu, og öfugt

6-merkaptópúrin fæst einnig á töfluformi. 6-merkaptópúrin mixtúra, dreifa og tafla eru ekki jafngild hvað aðgengi varðar, með tilliti til hámarksþéttni í plasma og því er ráðlagt að auka eftirlit með blóðhag sjúklinga þegar skipt er um lyfjaform (sjá kafla 5.2).

Samhliða xantinoxídasahemlum

Allópúrinól og aðrir xantinoxídasahemlar hægja á sundrunarferli 6-merkaptópúrins. Þegar allópúrinól og 6-merkaptópúrin eru gefin samhliða er brýnt að minnka skammt 6-merkaptópúrins niður í einn fjórða af upphaflegum skammti. Forðast skal samtímis notkun annarra xantinoxídasahemla (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með NUDT15 afbrigði

Sjúklingar með arfgengt stökkbreytt NUDT15 gen eru í aukinni hættu að fá alvarlega 6-merkaptópúrin eitruverkun, (sjá kafla 4.4). Yfirleitt er nauðsynlegt að minnka skammta hjá þessum sjúklingum; einkum þeim sem eru með NUDT15 afbrigði hreinnar arfgerðar (sjá 4.4). Hafa má í huga prófun NUDT15 afbrigða áður en meðferð með 6-merkaptópúrinu er hafin. Í öllu falli er nákvæmt eftirlit með blóðhag nauðsynlegt.

Lyfjagjöf

Xaluprine er til inntöku og verður að endurblanda (með því að hrista það kröftuglega í a.m.k. 30 sekúndur) fyrir skammtagjöf.

Tvær munngjafarsprautur fylgja (fjólublá sprauta sem er kvörðuð að 1 ml og hvít sprauta sem er kvörðuð að 5 ml) til að mæla nákvæmlega ávísaðan skammt af mixtúru, dreifu. Mælt er með því að heilbrigðisstarfsmaður ráðleggi sjúklingnum eða þeim sem gefur lyfið hvaða sprautu skuli nota til að tryggja að rétt magn sé gefið.

Xaluprine má taka með mat eða á fastandi maga en sjúklingar ættu að venja sig á sömu aðferð við lyfjagjöf. Ekki skal taka skammt samhliða mjólk eða mjólkurafurðum (sjá kafla 4.5). Inntaka Xaluprine skal eiga sér stað a.m.k. 1 klst. fyrir og 2 klst. fyrir neyslu mjólkurafurða.

6-merkaptópúrin sýnir daglegar breytingar hvað varðar lyfjahvörf og verkun. Lyfjagjöf á kvöldin í samanburði við lyfjagjöf á morgnana dregur hugsanlega úr hættu á bakslagi. Því skal taka daglegan skammt Xaluprine að kvöldi til.

Eftir hvern skammt af Xaluprine á að drekka vatn til að tryggja að skammturinn komist í magann á nákvæman og samræmdan hátt.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða meðferð með bóluefni gegn gulusótt (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Frumueiturvirkni og eftirlit með blóðmynd

Meðferð með 6-merkaptópúrinu veldur beinmergsbælingu sem leiðir til hvítfrumnafæðar og blóðflagnafæðar og sjaldnar til blóðleysis. Því ber að fylgjast náið með blóðgildum hjá sjúklingum á meðan meðferð stendur. Fjöldi hvítkorna og blóðflagna heldur áfram að minnka eftir að meðferð er stöðvuð og því skal stöðva meðferð tafarlaust við fyrstu merki um óeðlilega mikla lækun þeirra. Beinmergsbælingu má snúa við ef lyfjagjöf 6-merkaptópúris er stöðvuð í tæka tíð.

Sumir einstaklingar með arfgenga vöntun á ensímvirkni TPMT eru mjög næmir fyrir beinmergsbælandi áhrifum 6-merkaptópúris og hafa tilhneigingu til hraðrar beinmergsbælingar þegar meðferð með 6-merkaptópúrinu er hafin. Þetta vandamál magnast ef tekin eru samhliða lyf sem innihalda virk innihaldsefni sem hamla TPMT, s.s. olsalásín, mesalásín eða súlfasalásín. Sumar rannsóknarstofur bjóða próf sem mæla skort á TPMT, þó ekki hafi verið sýnt fram á að slík próf auðkenni alla sjúklinga sem eru í hættu á alvarlegum eitrunaráhrifum. Því er nauðsynlegt að hafa náið eftirlit með blóðgildum. Yfirleitt er nauðsynlegt að minnka umtalsvert skammta hjá sjúklingum með hreina TPMT arfgerð til að koma í veg fyrir lífshættulega þróun á beinmergsbælingu.

Einnig hefur verið greint frá hugsanlegum tengslum á milli lækkaðrar TPMT virkni og afleidds hvítblæðis og mergmisþroska hjá einstaklingum sem fá 6-merkaptópúrin ásamt öðrum frumuskemmandi lyfjum (sjá kafla 4.8).

Ónæmisbæling

Bólusetning með lifandi bóluefni getur valdið sýkingu hjá hýslum með veiklað ónæmiskerfi. Því er ekki mælt með bólusetningu með lifandi bóluefnum.

Eiturverkun á lifur

Xaluprine hefur eituráhrif á lifur og lifrarpróf skulu fara fram vikulega á meðferð stendur. Mælt er með tíðara eftirliti hjá sjúklingum með fyrirliggjandi lifrarsjúkóm eða hjá sjúklingum í annarri meðferð sem hefur mögulega eituráhrif á lifur. Ráðleggja skal sjúklingnum að hætta tafarlaust notkun á Xaluprine ef þeir fá gulu (sjá kafla 4.8).

Eiturverkun á nýru

Fylgjast skal með magni þvagsýru í blóði og þvagi þegar meðferð hefst eftir sjúkdómshlé og hröð frumueyðing á sér stað, þar sem hækkun þvagsýru í blóði og/eða þvagi getur komið fram með hættu á þvagsýrunýrnaskemmdum. Vökvagjöf og lýting (alkalinisation) á þvagi geta einnig dregið úr hættunni á mögulegum nýrnakvillum.

Brisbólga við meðferð sjúklinga með garnabólgujúkdóm sem er ekki samkvæmt samþykktum ábendingum (off-label)

Tilkynnt hefur verið um brisbólgu í $\geq 1/100$ til $< 1/10$ tilvikum („algeng“) hjá sjúklingum sem fá meðferð gegn ósamþykktum ábendingu um garnabólgujúkdóm.

Stökkbreytingavaldandi áhrif á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Sjúklingar á ónæmisbælandi meðferð, þ.m.t. merkaptópúrín, eru í aukinni hættu á að fá eitilfrumkrabbamein og aðra illkynja sjúkdóma, einkum húðkrabbamein (sortuæxli og önnur), sarkmeín (Kaposi-sarkmeín og önnur) og staðbundið leghálskrabbamein. Áhættan virðist tengjast því hve mikil ónæmisbælingin er og hve lengi hún varir. Greint hefur verið frá því að stöðvun ónæmisbælandi meðferðar gæti orðið til þess að eitilfrumkrabbameinið gangi til baka að hluta.

Því skal gæta varúðar ef meðferðaráætlun inniheldur fleiri en eitt ónæmisbælandi lyf (þ.m.t. tíópúrínlyf) þar sem slík meðferð gæti leitt til eitilfrumkrabbameins sem í sumum tilvikum hefur leitt til dauða.

Samsett lyfjameðferð þar sem fleiri en eitt ónæmisbælandi lyf er gefið samhliða eykur hættu á eitilfrumkrabbameini sem tengist Epstein-Barr veirusýkingu (EBV).

Greint var frá litningaskemmdum í úteitilfrumum hjá sjúklingum með hvítblæði, hjá sjúklingi með nýrnafrumkrabbamein sem fékk ótilgreindan skammt af 6-merkaptópúríni og hjá sjúklingum með langvinna nýrnasjúkdóma er fengu meðferð með skömmtum sem námu 0,4 - 1,0 mg/kg/á sólarhring.

Í ljósi verkunar 6-merkaptópúríns á deoxýríbósakjarnsýru (DNA) frumna er það mögulega krabbameinsvaldandi og taka skal tillit til fræðilegrar hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum við þessa meðferð.

Tilkynnt hefur verið um eitilfrumkrabbamein í lifur og milta hjá sjúklingum með garnabólgujúkdóm* sem fengið hafa meðferð með azatiópríni (forlyfi 6-merkaptópúríns) eða 6-merkaptópúríni, annaðhvort með eða án samhliða meðferðar með mótefni gegn TNF-alfa. Þessi sjaldgæfa tegund eitilfrumkrabbameins þróast hratt og er yfirleitt banvæn (sjá einnig kafla 4.8).

*garnabólgujúkdómur (inflammatory bowel disease (IBD)) er ósamþykkt ábending

Virkjunarheilkenni átfrumna (Macrophage activation syndrome)

Virkjunarheilkenni átfrumna (Macrophage activation syndrome (MAS)) er þekktur lífshættulegur kvilli sem sjúklingar með sjálfsofnæmissjúkdóma geta fengið, einkum sjúklingar með bólgusjúkdóm í þörmum (inflammatory bowel disease (IBD)) (ósamþykkt ábending), og hugsanlegt er að notkun merkaptópúríns geri sjúklinga viðkvæmari fyrir honum. Ef virkjunarheilkenni átfrumna kemur fyrir eða ef grunur vaknar um slíkt þar að meta ástandið og hefja meðferð eins fljótt og auðið er og hætta meðferð með merkaptópúríni. Læknar þurfa að vera vakandi fyrir einkennum veirusýkinga á borð við Epstein-Barr veirusýkingu (EBV) og stórfrumuveiru sýkingu (cytomegalovirus (CMV)), þar sem þær eru þekktar kveikjur fyrir virkjunarheilkenni átfrumna (MAS).

Sýkingar

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 6-merkaptópúríni einu sér eða samhliða öðrum ónæmisbælandi lyfjum, þar á meðal barksterum, hefur komið fram aukið næmi fyrir veiru-, sveppa og bakteríusýkingum, meðal annars alvarlegum eða afbrigðiðlegum sýkingum og endurvirkjun veirusýkinga. Smitsjúkdómurinn og fylgikvillar geta verið alvarlegri hjá þessum sjúklingum en hjá sjúklingum sem ekki fá meðferð.

Hafa skal í huga fyrri útsetning fyrir eða sýkingu með varicella zoster veiru áður en meðferð er hafin. Taka skal mið af leiðbeiningum á hverjum stað, þar á meðal fyrirbyggjandi meðferð ef nauðsyn krefur. Hafa skal í huga sermispróf áður en meðferðin hefst með tilliti til lifrabólgu B. Taka skal mið af leiðbeiningum á hverjum stað, þar á meðal fyrirbyggjandi meðferð í þeim tilvikum þar sem sermispróf skila jákvæðum niðurstöðum. Tilkynnt hefur verið um tilvik blóðeitrunar vegna daufkyrningafæðar hjá sjúklingum sem fengu 6-merkaptópúrín við bráðu eitilfrumuhvítblæði.

Sjúklingar með NUDT15 afbrigði

Sjúklingar með arfgengt stökkbreytt NUDT15-gen eru í aukinni hættu að fá alvarlega 6-merkaptópúrín eiturvekun, svo sem snemmbúna hvítfrumnafeð og hárlós, með hefðbundnum skömmtum af tíópúrínmeðferð. Þetta krefst yfirleitt skammtalækkunar, einkum hjá þeim sem eru með með NUDT15 afbrigði hreinnar arfgerðar (sjá 4.2). Tíðni NUDT15 c.415C>T er breytileg eftir kynstofnum og er um

10 % hjá þeim frá Austur-Asíu, 4 % hjá þeim frá Rómönsku Ameríku, 0,2 % hjá þeim frá Evrópu og 0 % hjá þeim frá Afríku. Í öllu falli er nákvæmt eftirlit með blóðhag nauðsynlegt.

Börn

Greint hefur verið frá tilvikum blóðsykurslækkunar með einkennum hjá börnum með brátt eitilfrumuhvítblæði sem fá 6-merkaptópúrín (sjá kafla 4.8). Í meirihluta tilvikanna var um börn yngri en sex ára að ræða eða börn með lágan líkamsþyngdarstuðul.

Milliverkanir

Við samhliða gjöf á blóðþynningarlyfjum til inntöku og 6-merkaptópúríni er mælt með því að auka eftirlit með INR (International Normalised Ratio) (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Þetta lyf inniheldur aspartam (E951), en helsta niðurbrotsefni þess er fenýlalanín, sem getur verið skaðlegt fyrir fólk með fenýlketónmigu. Engin gögn eru fyrirbyggjandi til að meta notkun aspartams hjá ungbörnum yngri en 12 vikna, hvorki klínísk né önnur.

Það inniheldur einnig natríummetýlparahýdroxýbensóat og natríumetýlparahýdroxýbensóat sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

Lyfið inniheldur súkrósa. Sjúklingar með frúktósaþþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrasa-ísómaltaþurrð, sem er sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið. Langvarandi notkun eykur hættu á tannskemmdum og mikilvægt er að nægilegrar tannhirðu sé gætt.

Meðhöndlið dreifuna gætilega

Sjúklingar og heilbrigðisstarfsmenn skulu gæta þess að Xaluprine komist hvorki í snertingu við húð né slímhúð. Ef dreifan kemst í snertingu við húð eða slímhúð skal þvo vandlega með vatni og sápu án tafar (sjá kafla 6.6).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gjöf á 6-merkaptópúríni samhliða fæðu kann að draga örlítið úr útsetningu í líkamanum, en ólíklegt má telja að slíkt hafi klíníska þýðingu. Því má taka Xaluprine með mat eða á fastandi maga en sjúklingar skulu venja sig á sömu aðferð við lyfjagjöf. Ekki skal taka skammt með mjólk eða öðrum mjólkurafurðum þar sem þær innihalda ensímið xantínsoxídas sem veldur umbroti 6-merkaptópúríns og getur því mögulega minnkað þéttni merkaptópúríns í plasma.

Áhrif merkaptópúríns á önnur lyf

Ekki skal nota bóluefni við gulusótt við samhliða inngjöf vegna hættu á banvænum sjúkdómi hjá sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með samhliða inngjöf á lifandi bóluefnum hjá einstaklingum með veiklað ónæmiskerfi (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um hömlun á blóðþynningaráhrifum warfaríns þegar það er gefið samhliða 6-merkaptópúríni. Fylgjast skal náið með INR-gildi (International Normalised Ratio) meðan á samhliða inngjöf blóðþynningarlyfja til inntöku stendur.

Frumuskemmandi lyf draga hugsanlega úr frásogi fenýtóíns í meltingarvegi. Mælt er með að fylgst sé náið með sermisþéttni fenýtóíns. Mögulega breytist einnig þéttni annarra flogaveikislyfja. Fylgjast skal náið með sermisþéttni flogaveikislyfja við Xaluprine meðferð og gera breytingar á skömmtum eins og nauðsyn krefur.

Áhrif annarra lyfja á merkaptópúrín

Þegar allópúrínól og Xaluprine eru gefin samhliða er brýnt að minnka skammt Xaluprine niður í einn fjórða af upphaflegum skammti þar sem allópúrínól dregur úr umbrotshraða 6-merkaptópúríns fyrir tilstilli xantínoxídas. Einnig geta aðrir xantínoxídasahemlar eins og febuxostat mögulega dregið úr umbroti merkaptópúríns og ekki er mælt með samhliða inngjöf þar sem ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að ákvarða viðeigandi minnkun á skömmtum.

Þar sem sýnt hefur verið fram á með *in vitro* rannsóknum að amínósalísýlatafleiður (t.d. olsalazín, mesalazín eða súlfasalazín) hamla TPMT ensíminu sem stuðlar að umbroti 6-merkaptópúríns, skal gæta varúðar þegar þær eru gefnar sjúklingum sem eru samhliða í Xaluprine meðferð (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Sannanir um eituráhrif 6-merkaptópúríns á fóstur hjá mönnum eru tvíræðar. Bæði karlar og konur, sem stunda kynlíf, eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að þrjú mánuði eftir að meðferð lýkur. Dýrarannsóknir benda til eituráhrifa á fósturvísa og fósturdauða (sjá kafla 5.3).

Meðganga

Xaluprine skal ekki gefa þunguðum konum né þeim sem gætu orðið þungaðar í nánustu framtíð, nema að undangengnu ítarlegu mati áhættu og ávinnings.

Tilkynnt hefur verið um fyrirburafæðingar og lága fæðingarþyngd eftir útsetningu mæðra fyrir 6-merkaptópúríni. Einnig hefur verið tilkynnt um meðfædda galla og skyndileg fósturlát, annaðhvort eftir útsetningu móður eða föður. Tilkynnt hefur verið um margskonar meðfædda galla í kjölfar samhliða meðferðar móður með 6-merkaptópúríni og öðrum krabbameinslyfjum.

Nýleg faraldsfræðileg rannsókn bendir ekki til aukinnar hættu á fyrirburafæðingum, lítilli fæðingarþyngd eða meðfæddum göllum hjá konum sem útsettar eru fyrir merkaptópúríni á meðgöngu.

Mælt er með því að eftirlit sé haft með truflunum á blóðhag og ónæmiskerfi nýfæddra barna kvenna sem útsettar hafa verið fyrir merkaptópúríni á meðgöngu.

Brjóstgjöf

6-merkaptópúrín hefur greinst í broddmjólk og brjóstamjólk kvenna í azatíoprín meðferð og því skulu konur sem fá Xaluprine ekki vera með barn á brjósti.

Frjósemi

Áhrif 6-merkaptópúríns á frjósemi manna eru ekki þekkt en tilkynnt hefur verið um að sjúklingar sem hlutu meðferð í barnæsku eða á unglingsaldri hafi orðið feður eða mæður. Tilkynnt hefur verið um skammvinna alvarlega sæðisfrumnaeklu við útsetningu fyrir 6-merkaptópúríni samhliða barksterum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ekki er hægt að meta skaðleg áhrif á slíkar athafnir miðað við lyfjafræði virka efnisins.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Helsta aukaverkun vegna meðferðar með 6-merkaptópúríni er beinmergsbæling sem leiðir til hvítfrumnafæðar og blóðflagnafæðar.

Ekki liggja fyrir nýlegar klínískar samantektir um merkaptópúrín sem nýtast við að ákvarða tíðni aukaverkana á nákvæman hátt.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi einkenni hafa verið skráð sem aukaverkanir: Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($1/10.000$ til $< 1/1000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Sjaldgæfar	Bakteríu- og veirusýkingar, sýkingar sem tengjast daufkyrningafæð
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (þar með talið blöðrur og separ)	Mjög sjaldgæfar	Æxli, þ.m.t. eítílfrumukrabbamein, húðkrabbamein (sortuæxli og önnur), sarkmei (Kaposi-sarkmei og önnur) og staðbundin leghálskrabbamein (sjá kafla 4.4).
	Koma örsjaldan fyrir	Afleitt hvítblæði og mergmisþroski
	Tíðni ekki þekkt	Eítílfrumukrabbamein í lifur og milta* (sjá kafla 4.4)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Beinmergsbæling; hvítfrumnafæð og blóðflagnafæð
	Algengar	Blóðleysi
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Liðverkir, útbrot, lyfjahiti
	Mjög sjaldgæfar	Bjúgur í andliti
Efnaskipti og næring	Algengar	Lystarleysi
	Tíðni ekki þekkt	Blóðsykurslækkun [†]
Meltingarfæri	Algengar	Munnbólga, niðurgangur, uppsölur, ógleði
	Sjaldgæfar	Brisbólga, sár í munni
	Koma örsjaldan fyrir	Sáramyndun í þörmum
Lifur og gall	Algengar	Gallteppa, eiturverkun á lifur
	Sjaldgæfar	Lifrardrep
	Tíðni ekki þekkt	Portæðarháþrýstingur*, hnökróttur endurmyndandi vefjaauki*, heilkenni lifrarstökkæðarteppu*
Húð og undirhúð	Mjög sjaldgæfar	Hármissir
	Tíðni ekki þekkt	Ljósnaemisviðbrögð, þrimlaroði
Æxlunarfæri og brjóst	Mjög sjaldgæfar	Skammvinn sæðisfrumnaekla

* Hjá sjúklingum með garnabólgujúkdóm, ósamþykkt ábending.

[†] Hjá börnum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

6-merkaptópúrín hefur eituráhrif á lifur hjá dýrum og mönnum. Vefjafræðilegar greiningar hafa sýnt lifrardrep og gallteppu.

Tíðni eituráhrifa á lifur er mjög breytileg og geta þau komið fram í kjölfar skammta af hvaða stærð sem er. Eituráhrif koma tíðar fram þegar notað er meira af lyfinu en ráðlagður skammtur segir til um.

Náið eftirlit með lifrarprófum flýta mögulega fyrir greiningu á eituráhrifum á lifur í tæka tíð. Slik áhrif ganga yfirleitt tilbaka ef 6-merkaptópúrín meðferð er hætt nægilega snemma en lífshættulegar lifrarskemmdir hafa átt sér stað.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Einkenni og teikn

Áhrif á meltingarfæri, þ.m.t. ógleði, uppsölur og niðurgangur og lystarleysi eru mögulega fyrstu einkenni um að ofskömmun hafi átt sér stað. Helstu eituráhrif eru á beinmerg sem leiðir til beinmergsbælingar. Líklegra er að eituráhrif á blóð verði alvarlegri við langvinna ofskömmun en við eina inntöku á Xaluprine. Einnig getur skert lifrarstarfsemi og maga- og þarmabólga komið fram. Hættan á ofskömmun eykst einnig við samhliða inngjöf xantínoxídasahemla og 6-merkaptópúríns (sjá kafla 4.5).

Meðferð

Í ljósi þess að ekkert mótefni er þekkt skal fylgjast náið með blóðhag og veita almenna stuðningsmeðferð ásamt viðeigandi blóðgjöf ef nauðsyn krefur. Ólíklegt er að virkar aðgerðir (eins og notkun á lyfjakolum eða magaskolun) beri árangur þegar um ofskömmun á 6-merkaptópúríni er að ræða, nema gripið sé til ráðstafana innan 60 mínútna frá því að inntaka átti sér stað.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: ælishemjandi lyf, andmetabólítar, púrinhliðstæður, ATC flokkur: L01BB02

Verkunarháttur

6-merkaptópúrín er óvirkt forlyf sem verkar sem púrinhemill en krefst frumuupptöku og aðlifu innar frumu við þiógúanínúkleótíð til frumueitrunar. Umbrotsefni 6-merkaptópúríns hamla nýmyndun (de novo) púrína og ummyndanir púrinúkleótíða. Þiógúanínúkleótíð eru einnig tekin upp í kjarnsýrur og stuðlar það að frumuskemmandi áhrifum virka efnisins.

Yfirleitt er um krossónæmi að ræða á milli 6-merkaptópúríns og 6-þiógúaníns.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Aðgengi 6-merkaptópúríns til inntöku hefur reynst töluvert mismunandi á milli einstaklinga, sem stafar líklega af umbroti við fyrstu umferð. Við inntöku skammts sem nam 75 mg/m^2 til 7 hjá börnum, var aðgengi að meðaltali 16% af gefnum skammti, þar sem bilið var frá 5 til 37%.

Í samanburðarrannsókn á aðgengi hjá heilbrigðum, fullorðnum sjálfboðaliðum ($n=60$), reyndist 50 mg af Xaluprine mixtúru, dreifu hafa sama aðgengi og 50 mg taflan hvað AUC varðar, en ekki C_{max} . Meðaltal (90% CI) C_{max} hvað mixtúru, dreifu varðar var 39% (22% - 58%) hærra en í tilviki töflunnar, þrátt fyrir að minni munur væri á milli sjúklinga (%C.V) hvað mixtúru, dreifu varðar (46%) en í tilviki töflunnar (69%).

Umbrot

Aðlífun 6-merkaptópúrins innan frumu er hvatt af nokkrum ensímum og myndar að lokum 6-þiógúanínúkleótíð (TGN) en fjöldi milli-TGN myndast á undan TGN. Fyrsta skrefið er örvast af hýpóxantín-gúanínfosforibósýltransferasa til að mynda tíóínósínmónófosfat (TIMP). 6-merkaptópúrín gengst einnig undir S-metýlun af ensíminu tíópúrín S-metýltransferasa (TPMT) og myndar metýlmerkaptópúrín, sem er óvirkt. Hins vegar örvar TPMT einnig S-metýlun á aðal umbrotsefni núkleótíðsins TIMP og myndar metýltíóínósínmónófosfat (mTIMP). Bæði TIMP og mTIMP eru tálmar fosforibósýlpýrófosfatamídótransferasa sem er mikilvægt ensím við nýmyndun (de novo) púrins. Xantínóxíðasi er megin umbrotsensímið og það breytir 6-merkaptópúrini í óvirka umbrotsefnið 6-þióúrsýru. Það skilst út í þvagi. Um það bil 7% af innteknum skammti skilst út sem óbreytt 6-merkaptópúrín innan 12 klukkustunda eftir inngjöf.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs 6-merkaptópúrins er 90 ± 30 mínútur, en helmingunartími virku umbrotsefnanna er lengri en upprunaefnisins (u.þ.b. 5 klukkustundir). Heildarúthreinsun líkamans var 4832 ± 2562 ml/min/m². 6-merkaptópúrín kemst að litlu leyti í heila- og mænuvökva.

Helsta brotthvarfsleið 6-merkaptópúrins er með umbroti.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eituráhrif á erfðaeefni

6-merkaptópúrín, líkt og aðrir andmetabólítar, er stökkbreytandi og veldur litningafrávikum *in vitro* og *in vivo* hjá músum og rottum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Í ljósi eituráhrifa á erfðaeefni hefur 6-merkaptópúrín hugsanlega krabbameinsvaldandi áhrif.

Vansköpunaráhrif

6-merkaptópúrín veldur fóstursvísisdauða og hefur alvarleg vanskapandi áhrif í músum, rottum, hömstrum og kaninum við skammta sem hafa engin eituráhrif á móður. Hjá öllum tegundum eru eituráhrif á fóstur og gerð vanskapana háð skammti og meðgöngutíma þegar inngjöf fer fram.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Xanthan gúmmí
Aspartam (E951)
Hindberjabykkni
Súkrósi
Natríummetýlparahýdroxýbensóat (E219)
Natríummetýlparahýdroxýbensóat (E215)
Kalíumsorbat (E202)
Natríumhýdroxíð
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

18 mánuðir.

Eftir að glasið hefur fyrst verið opnað: 56 dagar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægra hita en 25°C.
Geymið glasið vel lokað (sjá kafla 6.6).

6.5 Gerð fláts og innihald

Gulbrúnt glerglas af gerð III með innsigliðu loki og öryggistappa (HDPE með pólýetýlen plastfóðri) sem inniheldur 100 ml af mixtúru, dreifu.

Hver pakkning inniheldur eitt glas, HDPE millistykki fyrir glas og 2 munngjafarsprautur úr pólýetýleni (fjólubláa sprautu sem er kvörðuð að 1 ml og hvíta sprautu sem er kvörðuð að 5 ml).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Örugg meðhöndlun

Allir sem meðhöndla Xaluprine skulu þvo sér um hendur fyrir og eftir inngjöf á skammti. Til að draga úr hættu á útsetningu skulu foreldrar og ummönnumunaraðilar nota einnota hanska þegar Xaluprine er meðhöndlað.

Forðast skal að Xaluprine komist hvorki í snertingu við augu né slímhúð. Ef Xaluprine kemst í snertingu við húð eða slímhúð skal þvo húðina vandlega með vatni og sápu án tafar. Ef lyfið hellist niður skal þurrka lekann umsvifalaust upp.

Þungaðar konur, konur sem hyggjast verða þungaðar eða eru með barn á brjósti skulu ekki snerta Xaluprine.

Foreldrar/umönnunaraðilar og sjúklingar skulu ávallt gæta þess að geyma Xaluprine þar sem börn hvorki ná til né sjá og helst læsa lyfið í skáp. Taki börn inn lyfið fyrir slysi getur það verið banvænt.

Gætið þess að glasið sé vel lokað til að lyfið haldist óskemmt og til að draga úr hættunni á því að það hellist niður fyrir slysi.

Hrista á glasið kröftuglega í a.m.k. 30 sekúndur til að tryggja að mixtúran, dreifan blandist vel.

Förgun

Xaluprine er frumuskemmandi. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/727/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 09. mars 2012

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. nóvember 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Xaluprine 20 mg/ml mixtúra, dreifa
merkaptópúrín

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af dreifu inniheldur 20 mg af merkaptópúríni (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: natríummetýlparahýdroxýbensóat (E219), natríummetýlparahýdroxýbensóat (E215), kalíumsorbat (E202), natríumhýdroxíð, aspartam (E951) og súkrósa. Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, dreifa.

100 ml glerglas
Millistykki fyrir glas
1 ml og 5 ml munngjafarsprautur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Notið samkvæmt fyrirmælum læknis með meðfylgjandi munngjafarsprautum.

Hristið kröftuglega í a.m.k. 30 sekúndur fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

Fleygið 56 dögum eftir að umbúðir eru fyrst opnaðar.

Opið dagsetning

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið glasið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILÍSFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/727/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Xaluprine 20 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLAS

1. HEITI LYFS

Xaluprine 20 mg/ml mixtúra, dreifa
merkaptópúrín

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af dreifu inniheldur 20 mg af merkaptópúríni (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: natríummetýlparahýdroxýbensóat (E219), natríummetýlparahýdroxýbensóat (E215), kalíumsorbat (E202), natríumhýdroxíð, aspartam (E951) og súkrósa. Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, dreifa.

100 ml.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Notið samkvæmt fyrirmælum læknis með meðfylgjandi munngjafarsprautum.

Hristið kröftuglega í a.m.k. 30 sekúndur fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

Fleygið 56 dögum eftir að umbúðir eru fyrst opnaðar.

Opið dagsetning

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið glasið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILÍSFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/727/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Xaluprine 20 mg/ml mixtúra, dreifa merkaptópúrín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xaluprine og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xaluprine
3. Hvernig nota á Xaluprine
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xaluprine
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xaluprine og við hverju það er notað

Xaluprine inniheldur merkaptópúrín. Það tilheyrir lyfjaflokki sem er þekktur undir heitinu frumuskemmandi lyf (einnig kölluð krabbameinslyf).

Xaluprine er notað við bráðu eitilfrumuhvítblæði (ALL). Sjúkdómurinn ágerist mjög hratt og eykur fjölda nýrra hvíttra blóðkorna. Þessi nýju hvítu blóðkorn eru óþroskuð (ófullmótuð) og geta hvorki vaxið né starfað á eðlilegan hátt. Þau eru því ófær um að berjast gegn sýkingum og geta valdið blæðingum.

Spyrðu lækninn ef þú óskar þess að fá nánari upplýsingar um sjúkdóminn.

2. Áður en byrjað er að nota Xaluprine

- **Ekki má nota Xaluprine** ef þú ert með ofnæmi fyrir merkaptópúríni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **Ekki gangast undir bólusetningu** með bóluefni gegn gulusótt á meðan þú tekur Xaluprine þar sem slíkt getur verið banvænt.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Xaluprine er notað:

- ef þú hefur fengið bólusetningu með bóluefni gegn gulusótt
- ef þú ert með nýrna- eða lifrarkvilla, því læknirinn þarf að athuga hvort nýru og lifur starfi á eðlilegan hátt.
- ef þú ert með kvilla sem veldur því að líkaminn framleiðir of lítið af ensíminu TPMT (tíópúrínmetýltransferasa) þar sem læknirinn þarf mögulega að breyta skammtinum.
- ef þú hyggst eignast barn. Slíkt á bæði við um karla og konur. Xaluprine getur skaðað sæði þitt eða egg (sjá kaflann „Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi“ hér á eftir).

- Sjúklingar á ónæmisbælandi meðferð sem nota Xaluprine geta verið í aukinni hættu á að fá:
- æxli, þar með talið húðkrabbamein. Því eiga sjúklingar að verjast of mikilli sól því að klæðast hlífðarfatnaði og nota sólarvörn með háum sólvarnarstuðli þegar Xaluprine er notað.
 - eitilfrumukrabbamein
 - o meðferð með Xaluprine eykur hættuna á að fá krabbamein sem kallast eitilfrumukrabbamein. Ef meðferðaráætlunin inniheldur fleiri en eitt ónæmisbælandi lyf (þ.m.t tíópúrínlyf), getur það leitt til dauða.
 - o samsett meðferð með fleiti en einu ónæmisbælandi lyfi gefnu samhliða eykur hættuna eitilfrumusjúkdómum vegna veirusýkinga (eitilfrumukrabbamein tengt Epstein-Barr veirusýkingu (EBV)).

Notkun Xaluprine gæti aukið hættuna á:

- virkjunarheilkenni átfrumna (þegar hvít blóðkorn virkjast óhóflega í tengslum við bólgu), sem er alvarlegt ástand og kemur oftast fyrir hjá fólki sem er með ákveðnar tegundir af liðbólgu.

Sumir sjúklingar með garnabólgujúkdóm sem fengið hafa 6-merkaptópúrín hafa þróað með sér sjaldgæfa og ágenga tegund krabbameins sem nefnist eitilfrumukrabbamein í lifur og milta (sjá kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir).

Sýkingar

Þegar þú færð meðferð með Xaluprine eykst hættan á veiru-, sveppa og bakteríusýkingum og sýkingarnar geta verið alvarlegri. Sjá einnig kafla 4.

Áður en meðferðin hefst skaltu láta lækinn vita hvort þú hafir fengið hlaupabólu, ristil eða lifrabólgu B (lifrarsjúkdómur sem er af völdum veiru).

Stökkbreyting í NUDT15-geni

Ef þú ert með arfgenga stökkbreytingu í NUDT15-geni (gen sem tekur þátt í niðurbroti Xaluprine í líkamanum), ert þú í meiri hættu að fá sýkingar og hárlas og í því tilfalli mun lækinn gefa þér minni skammt.

Gætið þess að Xaluprine komist hvorki í snertingu við húð, augu né nef. Ef lyfið berst fyrir slysi í augu eða nef skal skola svæðið með vatni.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af því sem nefnt er hér að ofan eigi við um þig, skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðinginn áður en þú tekur Xaluprine.

Börn og unglingar

Lágur blóðsýkur hefur stundum komið fram hjá börnum, einkum hjá börnum undir sex ára aldri eða börnum með lágan líkamsþyngdarstuðul. Ræddu við lækni barnsins ef þetta gerist.

Notkun annarra lyfja samhliða Xaluprine

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækinn sérstaklega vita ef notuð eru einhver af eftirfarandi lyfjum:

- önnur frumuskemmandi lyf (krabbameinslyf) þegar slík lyf eru notuð ásamt Xaluprine er meiri hættu á aukaverkunum eins og blóðleysi
- allópúrínól eða febúxóstat (notuð til að meðhöndla þvarsýrugigt)
- blóðþynningarlyf til inntöku (notuð til að þynna blóðið)
- olasalásín eða mesalásín (notuð við maga og garnakvilla er nefnist sáraristilsbólga)
- sulfasalásín (notað við gigt eða sáraristilsbólgu).
- flogaveikilyf eins og fenýtóín, carbamasepín. Mögulega er þörf á að fylgjast með magni flogaveikislyfja í blóði og breyta skömmtum eftir því sem þörf krefur.

Bólusetning á meðan Xaluprine er tekið

Ef þú hyggst fá bólusetningu er mikilvægt að þú segir læknum eða hjúkrunarfræðingnum frá því áður. Ekki er mælt með bólusetningu með lifandi bóluefnum (eins og við mænusótt, mislingum, hettusótt og rauðum hundum), þar sem slík bóluefni geta valdið sýkingu ef þú færð þau á meðan þú tekur Xaluprine.

Notkun Xaluprine með mat eða drykk

Xaluprine má taka með mat og drykk eða á fastandi maga. Hins vegar skal nota sömu aðferð við að taka lyfið á hverjum degi.

Hvorki skal taka Xaluprine með mjólk né mjólkurafurðum, þar sem slíkt getur dregið úr virkni lyfsins. Inntaka Xaluprine skal eiga sér stað a.m.k. 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir neyslu mjólkur eða mjólkurafurða.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Ekki taka Xaluprine ef þú hyggst eignast barn án þess að leita ráða hjá lækni fyrst. Slíkt á bæði við um karla og konur. Xaluprine getur skaðað sæðis- og eggfrumur. Nota skal örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun á meðan þú eða maki þinn tekur Xaluprine. Bæði karlar og konur ættu að halda áfram notkun virkrar getnaðarvarnar í a.m.k. 3 mánuði eftir að meðferð lýkur. Ef þú ert þunguð verður þú að leita ráða hjá læknum áður en þú tekur Xaluprine.

Þungaðar konur, konur sem eru eða hyggjast verða þungaðar eða konur sem eru með barn á brjósti skulu ekki meðhöndla Xaluprine.

Ekki hafa barn á brjósti á meðan Xaluprine er tekið. Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða ljósmóður.

Akstur og notkun véla

Ekki er búist við því að Xaluprine hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla en engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna slíkt.

Xaluprine inniheldur aspartam, natríummetýlparahýdroxýbensóat (E219), natríummetýlparahýdroxýbensóat (E215) og súkrósa

Lyfið inniheldur 3 mg af aspartam (E951) í hverjum 1 ml. Aspartam breytist í fenýlalanín. Það getur verið skaðlegt þeim sem eru með fenýlketónmigu, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem fenýlalanín safnast upp því líkaminn getur ekki fjarlægð það með fullnægjandi hætti.

Xaluprine inniheldur einnig natríummetýlparahýdroxýbensóat (E219) og natríummetýlparahýdroxýbensóat (E215) sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

Xaluprine inniheldur súkrósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við læknum áður en lyfið er tekið inn. Getur verið skaðlegt fyrir tennur.

3. Hvernig nota á Xaluprine

Einungis sérfræðilæknir með reynslu af meðhöndlun blóðsjúkdóma getur ávísað þér Xaluprine.

- Þegar þú tekur Xaluprine mun lækinn taka reglulega blóðsýni. Þetta er gert til að athuga frumufjölda og frumugerðir í blóðinu og til að tryggja að lifrin starfi rétt.
- Læknirinn tekur mögulega önnur blóð- og þvagsýni til að fylgjast með þvagsýrugildum. Þvagsýra er náttúrulegt efni líkamans og getur magn hennar aukist við notkun á Xaluprine.
- Læknirinn breytir mögulega skammtinum þínum af Xaluprine í samræmi við niðurstöður úr slíkum prófunum.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi. Venjulegur upphafsskammtur fyrir fullorðna, unglínga og börn er á milli 25-75 mg/m² af yfirborði líkamans daglega. Læknirinn ávísar rétttri skammtastærð fyrir þig. Læknirinn breytir mögulega skammtinum þínum af Xaluprine, til dæmis í samræmi við niðurstöður úr ýmsum prófunum. Ef þú ert ekki viss um hversu mikið af lyfinu á að taka, leitaðu þá ávallt ráða hjá lækninum eða hjúkrunarfræðingi.

Afar mikilvægt er að taka Xaluprine á kvöldin til að verkun lyfsins verði sem best.

Lyfið má taka með mat eða á fastandi maga en sjúklingar skulu venja sig á eina aðferð við lyfjagjöf. Taka ætti lyfið a.m.k. 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir neyslu mjólkur eða mjólkurafurða.

Hver pakkning af Xaluprine inniheldur eitt lyfjaglas, tappa, millistykki fyrir glas, tvær munngjafarsprautur (fjólubláa 1 ml sprautu og hvíta 5 ml sprautu). Notaðu ávallt þessar sprautur þegar lyfið er tekið.

Mikilvægt er að nota rétta munngjafarsprautu fyrir lyfið. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun ráðleggja þér hvora sprautuna skal nota, háð skammtinum sem ávísað er.

Smærri 1 ml sprautan (fjólublá), sem merkt er frá 0,1 ml til 1 ml, er ætluð til mælinga á skömmtum sem eru minni en eða jafnstórir og 1 ml. Notaðu þessa sprautu ef heildarmagn til inntöku er minna en eða jafnmikið og 1 ml (hver 0,1 ml kvörðun inniheldur 2 mg af merkaptópúríni).

Stærri 5 ml sprautan (hvít), sem merkt er frá 1 ml til 5 ml, er ætluð til mælinga á skömmtum sem eru stærri en 1 ml. Notaðu þessa sprautu ef heildarmagn til inntöku er meira en 1 ml (hver 0,2 ml kvörðun inniheldur 4 mg af merkaptópúríni).

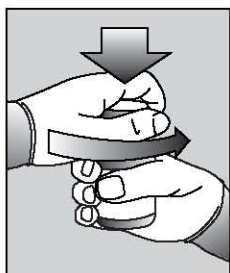
Ef þú ert foreldri eða ummönunaraðili sem gefur lyfið skaltu þvo þér um hendurnar fyrir og eftir inngjöf á skammti. Ef lyfið hellist niður skal þurrka lekann umsvifalaust upp. Til að draga úr hættu á útsetningu skal nota einnota hanska þegar Xaluprine er meðhöndlað.

Ef Xaluprine kemst í snertingu við húð, augu eða nef skal þvo húðina vandlega með vatni og sápu án tafar.

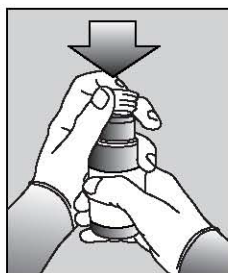
Fylgdu eftirfarandi leiðbeiningunum þegar þú tekur lyfið:



Mynd 1



Mynd 2



Mynd 3



Mynd 4



Mynd 5

1. Klæðast skal einnota hönskum þegar Xaluprine er meðhöndlað.
2. **Hristu glasið kröftuglega í a.m.k. 30 sekúndur** til að tryggja að lyfið blandist vel (**mynd 1**).
3. Taktu tappann af (**mynd 2**), þrýstu millistykkinu þéttingsfast ofan á efri hluta glassins og láttu það vera á til notkunar í framtíðinni (**mynd 3**).
4. Ýttu endanum á munngjafarsprautunni inn í opið á millistykkinu (**mynd 4**). **Læknirinn eða lyfjafræðingur mun ráðleggja þér hvora sprautuna skal nota, annaðhvort 1 ml (fjólublá sprautu) eða 5 ml (hvít sprautu) til að gefa réttan skammt.**
5. Hvolfdú síðan glasinu (**mynd 5**).
6. Togaðu í stimpil sprautunnar til að draga lyfið úr glasinu upp í sprautuna. Togaðu stimpilinn að merkingunni á kvarðanum sem á við um ávísaðan skammt (**mynd 5**). Ef þú ert ekki viss um hversu

mikið af lyfinu skuli draga upp í sprautuna skaltu ávallt leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi.

7. Snúðu glasinu aftur upp og taktu sprautuna varlega úr millistykkinu og gríptu um sprautuhólkinn frekar en sprautustimpilinn.

8. Settu endann á sprautunni varlega í munninn og á innanverða kinnina.

9. Ýttu stimplinum hægt og varlega niður til að sprauta lyfinu gætilega á innanverða kinnina og gleypa það. ALLS EKKI ýta stimplinum kröftuglega niður né sprauta lyfinu upp í munn eða kok þar sem þér gæti svelgst á.

10. Taktu sprautuna úr munninum.

11. Gleypstu skammtinn af mixtúru, dreifu og drektu síðan vatn og gættu þess að ekkert af lyfinu sé eftir í munninum.

12. Settu lokið aftur á glasið og hafðu millistykkið áfram á sínum stað. Gættu þess að tappinn sé vel fastur á.

13. Þvoðu sprautuna með heitu vatni og skolaðu vel af henni. Dýfðu sprautunni í vatn og hreyfðu stimpilinn nokkrum sinnum upp og niður til að ganga úr skugga um að sprautan sé hrein að innanverðu. Leyfðu sprautunni að loftþorna alveg áður en hún er notuð aftur við skammtagjöf. Ekki þurrka hana með klút. Geyma skal sprautuna og lyfið á hreinum stað.

Endurtakið skrefin hér á undan við hverja skammtagjöf samkvæmt fyrirmælum læknisins eða lyfjafræðings.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira Xaluprine en mælt er fyrir um skaltu tala strax við lækni eða fara tafarlaust á sjúkrahús. Þér gæti orðið óglatt, kastað upp eða fengið niðurgang. Taktu lyfjapakkan og þennan fylgiseðil með þér.

Ef gleymist að taka Xaluprine

Láttu lækinn vita. **Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.**

Ef hætt er að nota Xaluprine

Ekki hætta að taka lyfið nema læk'nirinn gefi fyrirmæli um það, að öðrum kosti getur sjúkdómurinn versnað.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu sérfræðilækninn vita tafarlaust eða farðu strax á sjúkrahús ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

Ofnæmisviðbrögðum, en einkenni um slíkt eru mögulega eftirfarandi:

- útbrotum
- háum hita
- liðverkjum
- bólgu í andliti
- hnúðar á húð (þrimlaroði) (tíðnin er ekki þekkt)

Einhverjum einkennum um hita eða sýkingu (særindi í hálsi, sár í munn eða erfiðleikar við þvaglát)

Óvenjulegum marblettum eða blæðingum, þar sem slíkt getur þýtt að of lítið framleiðsla sé á blóðfrumum af tiltekinni gerð.

Ef þér líður **skyndilega** illa (jafnvel þegar enginn hiti er til staðar) og finnur fyrir verkjum í kviðarholi og lasleika, þar sem slíkt getur verið merki um brisbólgu.

Gulnun á hvítu í augum eða gulnun húðar (gula)

Ef þú færð niðurgang

Leitaðu ráða hjá læknum ef einhver af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum koma fram, en þær geta einnig komið fram við notkun á lyfinu:

Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en einum af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun rauðra og hvítra blóðkorna og blóðflagna (kemur mögulega fram í blóðprófunum)

Algengar (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- finnur fyrir vanlíðan eða líður illa (ógleði eða uppköst)
- lifrarskemmdir – slíkt kemur mögulega fram í blóðprófunum
- fækkun rauðra blóðkorna sem geta valdið því að þú finnur fyrir þreytu, vanlíðan eða mæði (slíkt nefnist blóðleysi)
- lysterleysi
- niðurgangur
- bólga í munni (munnbólga)

Sjaldgæfar (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- sár í munni
- bólga í brisi
- liðverkir
- útbrot
- hiti
- langvarandi lifrarskemmdir (lifrardrep)

Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- hárlós
- hjá körlum: tímabundið minnkað magn sáðfrumna
- bólga í andliti
- ýmsar gerðir krabbameins þar með talið blóð-, eitla- og húðkrabbamein.

Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- hvítblæði af annarri gerð en það sem er verið að meðhöndla
- sármyndun í görnum

Aðrar aukaverkanir (tíðni ekki þekkt)

- sjaldgæf tegund krabbameins (eítílfrumkrabbamein í lifur og milta) (sjá kafla 2, Varnaðarorð og varúðarreglur),
- næmi fyrir sólarljósi sem veldur viðbrögðum í húð.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglíngum

Lágur blóðsykur (blóðsykurslækkun) - tíðnin er ekki þekkt.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xaluprine

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá, ákjósanlega í læstum skáp. Taki börn inn lyfið fyrir slysi getur það verið banvænt.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 25°C.
- Gætið þess að glasið sé vel lokað til að lyfið haldist óskemmt og til að draga úr hættunni á því að það hellist niður fyrir slysi.
- Fargið lyfjaleifum 56 dögum eftir að glasið var opnað í fyrsta sinn.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xaluprine inniheldur

Virka innihaldsefnið er merkaptópúrin (sem einhýdrat). Einn ml af dreifu inniheldur 20 mg af merkaptópúrineinhýdrati.

Önnur innihaldsefni eru xantangúmmí, aspartam (E951), hindberjabykkni, súkrósi, natríummetýlparahýdroxýbensóat (E219), natríummetýlparahýdroxýbensóat (E215), kalíumsorbat (E202), natríumhýdroxíð og hreinsað vatn (sjá frekari upplýsingar um aspartam, natríummetýlparahýdroxýbensóat (E219), natríummetýlparahýdroxýbensóat (E215) og súkrósa í kafla 2).

Lýsing á útliti Xaluprine og pakkingastærðir

Xaluprine er bleik til brún mixtúra, dreifa. Hún er afhent í 100 ml glerglasi með öryggisloki. Hver pakking inniheldur eitt glas, millistykki fyrir glas og tvær munngjafarsprautur (fjólubláa sprautu sem er kvörðuð að 1 ml og hvíta sprautu sem er kvörðuð að 5 ml). Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun ráðleggja þér hvora sprautuna skal nota, eftir skammtinum sem ávísað er.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.