

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xaluprine 20 mg/ml sospensjoni orali

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Ml wiehed ta' sospensjoni fih 20 mg ta' mercaptopurine (bħala monohydrate)

Eċċipjent b'effett magħruf:

Ml wiehed ta' sospensjoni fih 3 mg aspartame, 1 mg methyl hydroxybenzoate (bħala l-melħ tas-sodju), 0.5 mg ethyl hydroxybenzoate (bħala l-melħ tas-sodju) u sucrose (traċċa).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Sospensjoni orali.

Is-sospensjoni hija ta' kulur roża fil-kannella.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Xaluprine huwa indikat fil-kura ta' lewkimja limfoblastika akuta (ALL) fl-adulti, l-adoloxxenti u t-tfal.

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

Kura b'Xaluprine għandha tkun taħt is-supervizjoni ta' tabib jew ta' professjonisti oħrajn tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-immannigġar ta' pazjenti bl-ALL.

#### Pożoloġija

Id-doża hija regolata permezz ta' ematossiċità mmonitorjata b'kawtela u d-doża għandha tiġi aġġustata bir-reqqa biex takkomoda l-pazjent individwali skont il-protokoll ta' kura użat. Skont il-faži ta' kura, id-doži tal-bidu jew dawk fil-mira ġeneralment iwarjaw bejn 25-75 mg/m<sup>2</sup> skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) kuljum, iżda għandhom ikunu aktar baxxi f'pazjenti b'attività mnaqqa jew nieqsa tal-enzima Thiopurine Methyl Transferase (TPMT) (ara sezzjoni 4.4).

25 mg/m <sup>2</sup>			50 mg/m <sup>2</sup>			75 mg/m <sup>2</sup>		
BSA (m <sup>2</sup> )	Doża (mg)	Volum (ml)	BSA (m <sup>2</sup> )	Doża (mg)	Volum (ml)	BSA (m <sup>2</sup> )	Doża (mg)	Volum (ml)
0.20 - 0.29	6	0.3	0.20 - 0.23	10	0.5	0.20 - 0.23	16	0.8
0.30 - 0.36	8	0.4	0.24 - 0.26	12	0.6	0.24 - 0.26	20	1.0
0.37 - 0.43	10	0.5	0.27 - 0.29	14	0.7	0.27 - 0.34	24	1.2
0.44 - 0.51	12	0.6	0.30 - 0.33	16	0.8	0.35 - 0.39	28	1.4
0.52 - 0.60	14	0.7	0.34 - 0.37	18	0.9	0.40 - 0.43	32	1.6
0.61 - 0.68	16	0.8	0.40 - 0.44	20	1.0	0.44 - 0.49	36	1.8
0.69 - 0.75	18	0.9	0.45 - 0.50	24	1.2	0.50 - 0.55	40	2.0
0.76 - 0.84	20	1.0	0.51 - 0.58	28	1.4	0.56 - 0.60	44	2.2
0.85 - 0.99	24	1.2	0.59 - 0.66	32	1.6	0.61 - 0.65	48	2.4
1.0 - 1.16	28	1.4	0.67 - 0.74	36	1.8	0.66 - 0.70	52	2.6
1.17 - 1.33	32	1.6	0.75 - 0.82	40	2.0	0.71 - 0.75	56	2.8
1.34 - 1.49	36	1.8	0.83 - 0.90	44	2.2	0.76 - 0.81	60	3.0
1.50 - 1.64	40	2.0	0.91 - 0.98	48	2.4	0.82 - 0.86	64	3.2
1.65 - 1.73	44	2.2	0.99 - 1.06	52	2.6	0.87 - 0.92	68	3.4
			1.07 - 1.13	56	2.8	0.93 - 0.97	72	3.6
			1.14 - 1.22	60	3.0	0.98 - 1.03	76	3.8
			1.23 - 1.31	64	3.2	1.04 - 1.08	80	4.0
			1.32 - 1.38	68	3.4	1.09 - 1.13	84	4.2
			1.39 - 1.46	72	3.6	1.14 - 1.18	88	4.4
			1.47 - 1.55	76	3.8	1.19 - 1.24	92	4.6
			1.56 - 1.63	80	4.0	1.25 - 1.29	96	4.8
			1.64 - 1.70	84	4.2	1.30 - 1.35	100	5.0
			1.71 - 1.73	88	4.4	1.36 - 1.40	104	5.2
						1.41 - 1.46	108	5.4
						1.47 - 1.51	112	5.6
						1.52 - 1.57	116	5.8
						1.58 - 1.62	120	6.0
						1.63 - 1.67	124	6.2
						1.68 - 1.73	128	6.4

6-mercaptopurine huwa metabolizzat mill-enzima polimorfika TPMT. Pazjenti li wirtu ammont żgħir jew nuqqas ta' attività ta' TPMT huma f'riskju oġhla għal tossiċità severa minn doži konvenzjonali ta' mercaptopurine u ġeneralment jeħtieġu tnaqqis sostanzjali fid-doża. Ġenotipar jew fenotipar ta' TPMT jistgħu jintużaw biex jidentifikaw pazjenti b'attività nieqsa jew imnaqqa ta' TPMT. L-ittejtjar ta' TPMT ma jistax jieħu post il-monitoraġġ ematoloġiku f'pazjenti li qegħdin jirċievu Xaluprine. Id-doża ottimali tal-bidu għal pazjenti b'defiċjenza omozigota ma ġietx stabbilita (ara sezzjoni 4.4).

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Anzjani*

Ma saru l-ebda studji speċifiċi fuq l-anzjani. Madankollu, huwa rrakkomandat li l-funzjoni renali u l-funzjoni epatika jiġu mmonitorjati f'dawn il-pazjenti, u jekk hemm xi indeboliment, għandha tingħata kunsiderazzjoni sabiex id-doża ta' Xaluprine titnaqqas.

### *Indeboliment renali*

Minhabba li l-farmakokinetika ta' 6-mercaptopurine ma gietx studjata formalment fl-indeboliment renali, ma jistgħux jingħataw rakkomandazzjonijiet dwar doża speċifika. Minhabba li funzjoni renali indebolita tista' tirriżulta f'eliminazzjoni aktar bil-mod ta' mercaptopurine u tal-metaboliti tiegħu u għalhekk effett kumulattiv akbar, għandha tingħata kunsiderazzjoni sabiex id-doži tal-bidu jitnaqqsu f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għal reazzjonijiet avversi relatati mad-doża.

### *Indeboliment epatiku*

Minhabba li l-farmakokinetika ta' 6-mercaptopurine ma gietx studjata formalment fl-indeboliment epatiku, ma jistgħux jingħataw rakkomandazzjonijiet dwar doża speċifika. Minhabba li hemm il-potenzjal għal eliminazzjoni mnaqqsa ta' mercaptopurine, għandha tingħata kunsiderazzjoni biex id-doži tal-bidu jitnaqqsu f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni epatika. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għal reazzjonijiet avversi relatati mad-doża (ara sezzjoni-4.4).

### *Qlib bejn pilloli u sospensjoni orali u viċi-versa*

6-mercaptopurine huwa wkoll disponibbli f'forma ta' pillola. Is-sospensjoni orali u l-pilloli ta' 6 mercaptopurine mhumiex bijoekwivalenti fir-rigward tal-konċentrazzjoni massima fil-plażma, u għalhekk huwa rrakkomandat monitoraġġ ematoloġiku intensifikat tal-pazjent waqt il-qlib ta' formulazzjonijiet (ara sezzjoni 5.2).

### *Kombinazzjoni ma' inibituri ta' xanthine oxidase*

Allopurinol u inibituri oħra ta' xanthine oxidase jnaqqsu r-rata ta' kataboliżmu ta' 6-mercaptopurine. Meta allopurinol u 6-mercaptopurine jingħataw flimkien huwa essenzjali li tingħata biss kwart tad-doża tas-soltu ta' 6-mercaptopurine. Inibituri oħra ta' xanthine oxidase għandhom jiġu evitati (ara sezzjoni 4.5).

### *Pazjenti b'varjant NUDT15*

Il-pazjenti li wirtu gene NUDT15 mutant jinsabu f'riskju miżjud għal tossiċità b'6-mercaptopurine severa, (ara 4.4). Ġeneralment dawn il-pazjenti jkunu jeħtieġu tnaqqis fid-doża; b'mod partikolari dawn li jkunu omozigoti tal-varjant NUDT15 (ara 4.4). Jista' jiġi kkunsidrat ittestjar ġenotipiku tal-varjanti NUDT15 qabel tinbeda terapija b'6-mercaptopurine. Fi kwalunkwe każ, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-għadd tad-demem.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Xaluprine huwa għall-użu orali u jeħtieġ dispersjoni mill-ġdid (billi tħawwad vigorozament għal mill-inqas 30 sekonda) qabel id-dożaġġ.

Żewġ siringi tad-doži (1 ml u 5 ml) huma pprovduti għal kejl preċiż tad-doża preskritta tas-sospensjoni orali. Huwa rrakkomandat li l-professjonist tal-kura tas-saħħa javża lill-pazjent jew lil min jieħu ħsiebu liema siringa għandhom jużaw biex jiġi żgurati li jingħata l-volum korrett.

Xaluprine jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojt, iżda l-pazjenti għandhom jistandardizzaw il-metodu ta' kif jittiehed. Id-doża ma għandhiex tittiehed mal-halib jew mal-prodotti tal-halib (ara sezzjoni 4.5). Xaluprine għandu jittiehed mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara l-halib jew prodotti tal-halib.

6-mercaptopurine juri varjazzjoni diurnali fir-rigward tal-farmakokinetika u l-effikaċja. L-ghoti filgħaxija meta mqabbel mal-ghoti filgħodu jista' jnaqqas ir-riskju ta' rikaduta. Għalhekk id-doża ta' kuljum ta' Xaluprine għandha tittiehed filgħaxija.

Biex jgħin fl-għoti eżatt u konsistenti tad-doża għall-istonku, għandu jittiehed l-ilma wara kull doża ta' Xaluprine.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Użu konkormittanti mal-vaċċin tad-deni l-isfar (ara sezzjoni 4.5)

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

#### Ċitotossicità u monitoraġġ ematoloġiku

Kura bi 6-mercaptopurine tikkawża soppressjoni tal-mudullun li twassal għal lewkopenja u tromboċitopenja u, inqas frekwenti, għal anemija. Għandu jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-parametri ematoloġiċi matul it-terapija. L-għadd tal-lewkoċiti u l-plejtlits jkomplu jaqgħu wara li l-kura titwaqqaf, għalhekk mal-ewwel sinjal ta' tnaqqis kbir b' mod mhux normali fl-għadd, il-kura għandha titwaqqaf minnufih. Is-soppressjoni tal-mudullun hija riversibbli jekk 6-mercaptopurine jitwaqqaf kmieni biżżejjed.

Hemm individwi li wirtu defiċjenza tal-attività tal-enzima TPMT li huma sensitivi ħafna għall-effett majelosuppressiv ta' 6-mercaptopurine u suxxettibbli għall-iżvilupp ta' dipressjoni rapida tal-mudullun wara l-bidu ta' kura bi 6-mercaptopurine. Din il-problema tista' tiġi aggravata permezz ta' għoti flimkien ma' sustanzi attivi li jinibixxu TPMT, bħal olsalazine, mesalazine jew sulfasalazine. Ċerti laboratorji joffru ttestjar għal defiċjenza ta' TPMT, għalkemm dawn it-testijiet ma ntwerewx li jidentifikaw il-pazjenti kollha li qegħdin f'riskju ta' tossicità severa. Għalhekk il-monitoraġġ bir-reqqa tal-għadd tad-demem huwa neċessarju. Generalment huwa meħtieġ tnaqqis sostanzjali fid-doża għal pazjenti b' defiċjenza omozikotika ta' TPMT biex jiġi evitat l-iżvilupp tas-soppressjoni tal-mudullun li hija ta' theddida għall-ħajja.

Assoċjazzjoni possibbli bejn attività mnaqqsa ta' TPMT u lewkimji sekondarji u majelodisplasi ġiet irrapportata f' individwi li kienu qegħdin jirċievu 6-mercaptopurine f' kombinazzjoni ma' ċitotossiċi oħra (ara sezzjoni 4.8).

#### Immunosuppressjoni

It-tilqim permezz ta' vaċċin b'organizmu ħaj għandu l-potenzjal li jikkawża infezzjoni fl-ospiti immunokompromessi. Għalhekk, tilqim permezz ta' vaċċini b'organizmi ħajjin mhux irrakkomandat.

#### Epatotossicità

Xaluprine huwa epatotossiku u t-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimgħa matul il-kura. Jista' jkun irrakkomandat li jsir monitoraġġ aktar frekwenti f' dawk b' mard pre-eżistenti tal-fwied jew dawk li qegħdin jirċievu terapija oħra potenzjalment epatotossika. Il-pazjent għandu jingħata istruzzjonijiet biex iwaqqaf Xaluprine minnufih jekk titfaċċa s-suffeġra (ara sezzjoni 4.8).

#### Tossicità renali

Matul l-induzzjoni ta' remissjoni meta tkun qiegħda sseħħ liżi rapida taċ-ċelloli, il-livelli tal-aċidu uriku fid-demem u fl-awrina għandhom jiġu mmonitorjati minħabba li tista' tiżviluppa l-iperuricemija u/jew l-hyperuricosuria, bir-riskju ta' nefropatija tal-aċidu uriku. L-idratazzjoni u l-alkalinizzazzjoni tal-awrina jistgħu jimminimizaw il-potenzjal ta' kumplikazzjonijiet renali.

#### Il-pankreatite f'kura mhux ittikkettata ta' pazjenti b' mard infjammatorju tal-musrana

Pankreatite ġiet irrapportata li sseħħ bi frekwenza ta'  $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$  ("komuni") f' pazjenti kkurati għall-indikazzjoni mhux liċenzjata mard infjammatorju tal-musrana.

### Mutaġġenità u karċinoġenità

Il-pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu terapija immunosuppressiva, inkluż mercaptopurine, huma f'żieda fir-riskju li jiżviluppaw disturb limfoproliferattivi u tumuri oħrajn, b'mod partikolari kankrijiet tal-gilda (melanoma u mhux melanoma), sarkomi (ta' Kaposi u mhux ta' Kaposi) u kanċer ċervikali fl-utru in situ. Iż-żieda fir-riskju tidher li hija relatata mal-grad u t-tul taż-żmien tal-immunosuppressjoni. Ġie rrapportat li t-twaqqif tal-immunosuppressjoni jista' jipprovdi rigressjoni parzjali tad-disturb limfoproliferattiv.

Għaldaqstant regimen tal-kura li fih diversi immunosuppressanti (inkluż thiopurines) għandu jintuża b'kawtela minhabba li dan jista' jwassal għal disturb limfoproliferattivi, xi wħud b'fatalitajiet irrapportati. Kombinament ta' diversi immunosuppressanti, mogħtija b'mod konkomitanti jżid ir-riskju ta' disturb limfoproliferattivi assoċjati mal-virus ta' Epstein-Barr (EBV).

Kienet osservata żidiet fl-aberrazzjonijiet kromosomali fil-limfoċiti periferali ta' pazjenti bil-lewkimja, f'pazjent bil-karċinoma taċ-ċellola renali li rċevew doża mhux indikata ta' 6-mercaptopurine u f'pazjenti bil-mard kroniku renali li rċevew kura b'dożi ta' 0.4 - 1.0 mg/kg/kuljum.

Fid-dawl tal-ażżjoni tiegħu fuq l-aċidu deossiribonuklejku ċellulari (DNA) 6-mercaptopurine huwa potenzjalment karċinoġeniku u għandha tingħata kunsiderazzjoni għar-riskju teoretiku ta' karċinoġenesi b'din il-kura.

Limfoma taċ-ċellola-T epatosplenika ġiet irrapportata f'pazjenti b'mard infjammatorju tal-imsaren\* ikkurati b'azathioprine (il-prodroga għal 6-mercaptopurine) jew b'6-mercaptopurine, jew bi jew mingħajr kura konkomitanti b'antikorp anti-TNF alpha. Dan it-tip rari ta' limfoma ta' ċellola T għandu kors ta' marda aggressiva u normalment huwa fatali (ara wkoll sezzjoni 4.8).

\* mard infjammatorju tal-imsaren (IBD) huwa indikazzjoni mhux liċenzjata.

### Sindrome tal-attivazzjoni tal-makrofagu

Is-sindrome tal-attivazzjoni tal-makrofagu (MAS) huwa disturb magħruf, ta' theddida għall-ħajja li jista' jiżviluppa f'pazjenti b'kundizzjonijiet awtoimmuni, b'mod partikolari l-marda ta' infjammazzjoni tal-imsaren (IBD) (indikazzjoni mhux liċenzjata), u jista' jkun hemm b'mod potenzjali żieda fis-suxxettibbiltà ta' żvilupp tal-kundizzjoni bl-użu ta' mercaptopurine. Jekk iseħħ il-MAS, jew dan ikun suspettat, l-evalwazzjoni u l-kura għandhom jinbdew kemm jista' jkun kmieni, u l-kura b'mercaptopurine għandha titwaqqaf. It-tobba għandhom joqogħdu attenti għal sintomi ta' infezzjoni bħall-EBV u ċ-ċitomegalovirus (CMV), minhabba li dawn huma fatturi ta' attivazzjoni magħrufa tal-MAS.

### Infezzjonijiet

Il-pazjenti kkurati b'6-mercaptopurine biss jew flimkien ma' aġenti immunosoppressivi oħra, inkluż kortikosteroidi, urew suxxettibbiltà miżjuda għal infezzjonijiet virali, fungali u batterjali, inkluż infezzjoni severa jew atipika, u riattivazzjoni virali. Il-marda u l-komplikazzjonijiet infettużi jistgħu jkunu aktar severi f'dawn il-pazjenti milli f'pazjenti li ma jgħux ikkurati.

Għandu jiġi kkunsidrat esponiment minn qabel għal jew infezzjoni b'virus varicella zoster qabel tinbeda l-kura. Jistgħu jiġu kkunsidrati l-linji gwida lokali, inkluż terapija profilattika jekk din tkun meħtieġa. Għandu jiġi kkunsidrat ittestjar seroloġiku qabel tinbeda l-kura fir-rigward tal-epatite B. Jistgħu jiġu kkunsidrati linji gwida lokali, inkluż terapija profilattika għal każijiet li ġew ikkonfermati pożittivi permezz ta' ttestjar seroloġiku. Ġew irrapportati każijiet f'pazjenti li rċevew 6-mercaptopurine għal ALL.

### Pazjenti b'varjant NUDT15

Il-pazjenti li wirtu ġene NUDT15 mutanti jinsabu f'riskju miżjud għal tossiċità b'6-mercaptopurine severa, bħal lewkopenija u alopeċja, minn dożi konvenzjonali ta' terapija b'thiopurine. Generalment dawn ikunu jeħtieġu tnaqqis fid-doża, b'mod partikolari dawk li jkunu omozigoti tal-varjant NUDT15 (ara 4.2). Il-frekwenza ta' NUDT15 c.415C> għandha varjabbiltà etnika ta' madwar 10 % f'Asjatiċi tal-Lvant, 4 % fl-Ispaniċi, 0.2 % fl-Ewropej u 0 % fl-Afrikani. Fi kwalunkwe każ, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-għadd tad-demem.

### Popolazzjoni pedjatrika

Każijiet ta' ipoglicemija sintomatika ġew irrappurtati fi tfal b' ALL li rċewew 6-mercaptopurine (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-każijiet irrappurtati kienu fi tfal taht l-età ta' sitt snin jew b' indiċi tal-piż tal-ġisem baxx.

### Interazzjonijiet

Meta anti-koagulanti orali jingħataw flimkien ma' 6-mercaptopurine, huwa rrakkomandat monitoraġġ imsaħħah ta' INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali) (ara sezzjoni 4.5).

### Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih aspartame (E951), sors ta' phenylalanine. Jista' jagħmel ħsara lil persuni b' phenylketonuria. La hi disponibbli *data* mhux klinika u lanqas *data* klinika biex tivvaluta l-użu ta' aspartame fi trabi taht l-età ta' 12-il ġimgħa.

Fih ukoll sodium methyl parahydroxybenzoate u sodium ethyl parahydroxybenzoates li jistgħu jikkawżaw reazzjoni allergika (possibbilment ittardjata).

Din il-mediċina fiha sucrose. Il-pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose, assorbiment hażin tal-glucose-galactose jew insuffiċjenza ta' sucrase-isomaltase ma għandhomx jieħdu din il-mediċina. Użu għal perjodu ta' żmien twil iżid ir-riskju ta' tħassir tas-snien u huwa essenzjali li tinżamm iġjene dentali adegwata.

### Immaniġġar sigur tas-sospensjoni

Il-ġenituri u min jieħu ħsieb lill-pazjenti għandhom jevitaw il-kuntatt ta' Xaluprine mal-ġilda jew ma' membrana mukoża. Jekk is-sospensjoni tiġi f' kuntatt mal-ġilda jew mal-mukoża, il-ġilda jew il-mukoża għandha tinħasel minnufih u sew bis-sapun u bl-ilma (ara sezzjoni 6.6).

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

L-ġhoti ta' 6-mercaptopurine mal-ikel jista' jnaqqas l-espożizzjoni sistemika bi ftit imma dan mhuwiex probabbli li jkun ta' sinifikat kliniku. Għalhekk, Xaluprine jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta, imma l-pazjenti għandhom jistandardizzaw il-metodu ta' kif jittiehed. Id-doża ma għandhiex tittiehed mal-ħalib jew mal-prodotti tal-ħalib minħabba li fihom xanthine oxidase, enzima li timmetabolizza lil 6-mercaptopurine u għalhekk tista' twassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' mercaptopurine fil-plażma.

### Effetti ta' mercaptopurine fuq prodotti mediċinali oħra

L-ġhoti konkormittanti tal-vaċċin tad-deni l-isfar huwa kontra-indikat, minħabba r-riskju ta' mard fatali f' pazjenti immunokompromessi (ara sezzjoni 4.3).

Tilqim b'vaċċini oħra b'organizmi ħajjin mhuwiex irrakkomandat f' individwi immunokompromessi (ara sezzjoni 4.4).

Ġiet irrappurtata inibizzjoni tal-effett anti-koagulanti ta' warfarin, meta jingħata ma' 6-mercaptopurine. Huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ tal-valur tal-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali) matul l-ġhoti konkormittanti ma' anti-koagulanti orali.

Aġenti ċitotossiċi jistgħu jnaqqsu l-assorbiment ta' phenytoin fl-intestini. Huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-livelli ta' phenytoin fis-serum. Huwa possibbli li l-livelli ta' prodotti mediċinali anti-epilettiċi oħra jistgħu jitbiddlu wkoll. Il-livelli ta' anti-epilettiċi fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa matul il-kura bi Xaluprine, u għandhom isiru aġġustamenti għad-doża kif meħtieġ.

### Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq mercaptopurine

Meta allopurinol u Xaluprine jingħataw b' mod konkormittanti huwa essenzjali li tingħata biss kwart tad-doża tas-soltu ta' Xaluprine minħabba li allopurinol jnaqqas ir-rata ta' metabolizmu ta'

6-mercaptopurine permezz ta' xanthine oxidase. Barra minn hekk inibituri oħra ta' xanthine oxidase, bħal febuxostat, jistgħu jnaqqsu l-metaboliżmu ta' mercaptopurine u l-ġhoti konkomitanti mhuwiex irrakkomandat minħabba li d-dejta mhijiex suffiċjenti biex jiġi stabbilit tnaqqis xieraq fid-doża.

Minħabba li hemm evidenza *in vitro* li d-derivati ta' aminosalicylate (eż. olsalazine, mesalazine jew sulfazalazine) jinibixxu l-enzima TPMT, li timmetabolizza 6-mercaptopurine, għandhom jingħataw b'kawtela lill-pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu terapija konkomitanti b'Xaluprine (ara sezzjoni 4.4).

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Evidenza tat-teratoġeniċità ta' 6-mercaptopurine fil-bniedem hija ekwivoka. Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa li huma sesswalment attivi għandhom jużaw mezz ta' kontraċezzjoni li huwa effettiv waqt il-kura u għal mill-inqas tliet xhur wara li jkunu rċevew l-aħħar doża. Studji fuq l-animali jindikaw effetti embrijotossici u embrijoletali (ara sezzjoni 5.3).

##### Tqala

Xaluprine ma għandux jingħata lil pazjenti li huma tqal jew li x'aktarx jinqabdu tqal mingħajr evalwazzjoni bir-reqqa tar-riskju kontra l-benefiċċju.

Kien hemm rapporti ta' twelid prematur u piż baxx fit-twelid wara l-espożizzjoni tal-omm għal 6-mercaptopurine. Kien hemm ukoll rapporti ta' abnormalitajiet kongenitali u abort spontanju wara l-espożizzjoni jew tal-omm jew tal-missier. Ġew irrapportati abnormalitajiet kongenitali multipli wara l-kura tal-omm bi 6-mercaptopurine f'kombinazzjoni ma' sustanzi oħra ta' kimoterapija.

Rapport epidemjoloġiku aktar reċenti jissuggerixxi li ma hemm l-ebda żieda fir-riskju ta' twelid qabel iż-żmien, piż baxx fit-twelid ta' trabi li twieldu meta għalqilhom iż-żmien, jew abnormalitajiet kongenitali f'nisa li kienu esposti għal mercaptopurine waqt it-tqala.

Huwa rrakkomandat li trabi tat-twelid ta' nisa li kienu esposti għal mercaptopurine waqt it-tqala jiġu mmonitorjati għal disturbi ematoloġici u tas-sistema immuni.

##### Treddigh

6-mercaptopurine ġie identifikat fil-kolostrum u fil-ħalib tas-sider f'nisa li kienu qegħdin jirċievu kura b'azathioprine u għalhekk nisa li qegħdin jirċievu Xaluprine ma għandhomx iredgħu.

##### Fertilità

L-effett tal-kura bi 6-mercaptopurine fuq il-fertilità umana mhuwiex magħruf iżda hemm rapporti ta' paternità/maternità b'suċċess wara li kienu rċevew kura fit-tfulija jew waqt l-adoleszenza. Ġiet irrapportata oligospermia profonda temporanja wara l-espożizzjoni għal 6-mercaptopurine f'kombinazzjoni ma' kortikosteroidi.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma saru l-ebda studji fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-effett detrimental fuq dawn l-attivitajiet ma jistax jiġi mbassar mill-farmakoloġija tas-sustanza attiva.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjoni avversa ewlenija tal-kura bi 6-mercaptopurine hija t-trażzin tal-mudullun li jwassal għal lewkopenija u tromboċitopenija.

Fil-każ ta' mercaptopurine hemm nuqqas ta' dokumentazzjoni klinika moderna li tista' sservi bħala appoġġ biex tiddetermina b'mod preċiż il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi.



Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

L-avvenimenti li ġejjin ġew identifikati bħala reazzjonijiet avversi. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom.

<b>Klassi tas-sistemi tal-organi</b>	<b>Frekwenza</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Mhux komuni	Infezzjonijiet batterjali u virali, infezzjonijiet assoċjati ma' newtropenija
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Rari	Neoplażmi, inkluż id-disturbi limfoproliferattivi, kankrijiet tal-ġilda (melanoma u mhux melanoma), sarkomi (ta' Kaposi u mhux ta' Kaposi) u kanċer ċervikali fl-utru in situ (ara sezzjoni 4.4).
	Rari ħafna	Lewkimja sekondarja u majelodisplasi.
	Mhux magħruf	Limfoma taċ-ċellola T epatosplenika* (ara sezzjoni 4.4)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Trażżin tal-mudullun; lewkopenja u tromboċitopenja
	Komuni	Anemija
Disturbi fis-sistema immunitarja	Mhux komuni	Artralġja, raxx fuq il-ġilda, deni minħabba l-medicina
	Rari	Edema fil-wieċ
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Anoreksja
	Mhux magħruf	Ipoglicemija <sup>†</sup>
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Stomatite, dijarea, rimettar, nawżja.
	Mhux komuni	Pankreatite, ulċeri orali
	Rari ħafna	Ulċeri intestinali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Stasi biljari, epatotossicità
	Mhux komuni	Nekrozi epatika
	Mhux magħruf	Ipertensjoni portali*, iperplasja riġenerattiva nodulari*, sindrome ta' ostruzzjoni sinusojdali*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Rari	Alopeċja
	Mhux magħruf	Reazzjoni ta' fotosensittività, eritema nodosum
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Rari	Oligospermia temporarja

\*F'pazjenti b'mard infjammatorju tal-imsaren (IBD), indikazzjoni mhux liċenzjata.

<sup>†</sup> Fil-popolazzjoni pedjatrika

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

6-mercaptopurine huwa epatotossiku fl-animali u fuq il-bniedem. Is-sejbiet istoloġiċi fuq il-bniedem urew nekrozi epatika u stasi biljari

L-inċidenza tal-epatotossicità tvarja b'mod konsiderevoli u tista' sseħħ bi kwalunkwe doża imma b'mod aktar frekwenti meta d-doża rakkomandata tinqabeż.

Monitoraġġ tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied jistgħu jippermettu sejbien bikri ta' epatotossicità. Din hija ġeneralment riversibbli jekk it-terapija bi 6-mercaptopurine titwaqqaf malajr iżda tkun seħħet ħsara fatali fil-fwied.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

### Sintomi u sinjali

Effetti gastro-intestinali, li jinkludu dardir, rimettar u dijarea u anoreksja jistgħu jkunu sintomi bikrija ta' doża eċċessiva. L-effett tossiku ewlieni huwa fuq il-mudullun, li jirriżulta f' majelosoppressjoni. X'aktarx li t-tossicità ematoloġika tkun aktar profonda b' doži eċċessivi kroniċi milli b'ingestjoni waħda ta' Xaluprine. Disfunzjoni tal-fwied u gastro-enterite jistgħu jseħħu wkoll. Ir-riskju ta' doża eċċessiva tiżdied ukoll meta l-inibituri ta' xanthine oxidase jingħataw b'mod konkometanti ma' 6-mercaptopurine (ara sezzjoni 4.5).

### Immaniġġar

Minhabba li ma hemm l-ebda antidotu magħruf, l-istampa tad-demem għandha tiġi mmonitorjata bir-reqqa u għandhom jinbdeu miżuri ġenerali ta' appoġġ, flimkien ma' trasfużjoni xierqa tad-demem, jekk ikun hemm bżonn. Miżuri attivi (bħall-użu ta' faham attiv jew hasil gastriku) jistgħu ma jkunux effettivi fil-każ ta' doża eċċessiva b'6-mercaptopurine sakemm il-proċedura ma ssirx fi żmien siegħa mill-ingestjoni.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, antimetaboliti, analogi ta' purine, Kodiċi ATC: L01BB02

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

6-mercaptopurine huwa pro-mediċina inattiva li taġixxi bħala antagonist ta' purine imma teħtieġ it-teħid ċellulari u l-anabolizmu intracellulari għan-nukleotidi ta' thioguanine biex issir ċitotossika. Il-metaboliti ta' 6-mercaptopurine jinbixxu s-sintezi *de novo* ta' purine u l-interkonverżjonijiet tan-nukleotidi ta' purine. In-nukleotidi ta' thioguanine huma wkoll inkorporati fl-aċidi nukleiċi u dawn jikkontribwixxu għall-effetti ċitotossiċi tas-sustanza attiva.

Normalment teżisti kross-resistenza bejn 6-mercaptopurine u 6-thioguanine.

### **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

#### Assorbiment

Il-bijodisponibilità ta' 6-mercaptopurine orali turi varjabilità inter-individwali konsiderevoli, li probabbilment tirriżulta mill-metabolizmu tal-ewwel mogħdija tiegħu. Meta ngħata b'mod orali f' doża

ta' 75 mg/m<sup>2</sup> lil 7 pazjenti pedjatriċi, il-bijodisponibilità medja kienet ta' 16% tad-doża mogħtija, b'firxa ta' 5 sa 37%.

Fi studju komparattiv ta' bijodisponibilità fuq voluntiera adulti b'saħħithom (n=60), 50mg ta' sospensjoni orali ta' Xaluprine intweriet li kienet bjoekwivalenti għall-pillola ta' referenza ta' 50mg għal AUC, imma mhux għal C<sub>max</sub>. Il-medja (90% CI) ta' C<sub>max</sub> bis-sospensjoni orali kienet 39% (22% - 58%) oghla mill-pillola għalkemm kien hemm inqas varjabilità bejn is-sugġetti (%C.V) bis-sospensjoni orali (46%) milli bil-pillolla (69%).

### Bijotrasformazzjoni

L-anabolizmu intracellulari ta' 6-mercaptopurine huwa kkatalizzat minn bosta enzimi biex eventwalment jiffurmaw in-nukleotidi ta' 6-thioguanine (TGNs), iżda fil-proċess għat-TGNs jiġu fformati varjetà ta' TGNs intermedjarji. L-ewwel pass huwa kkatalizzat bi hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase li jipproduċi thioinosine monophosphate (TIMP). 6-mercaptopurine huwa wkoll soġġett għal S-methylation permezz tal-enzima thiopurine S-methyltransferase (TPMT), li tipproduċi methylmercaptopurine, li hija inattiva. Madanakollu, TPMT jikkatalizza wkoll is-S-methylation tal-metabolit ewlieni tan-nukleotide, TIMP, biex jifforma methylthioinosine monophosphate (mTIMP). Kemm TIMP kif ukoll mTIMP huma inibituri ta' phosphoribosyl pyrophosphate amidotransferase, enzima li hija importanti fis-sintezi de novo ta' purine. Xanthine oxidase huwa l-enzima katabolika ewlenija u jikkonverti lil 6-mercaptopurine fil-metabolit inattiv, 6-thiouric acid. Dan jiġi eliminat fl-awrina. Madwar 7% tad-doża orali tiġi eliminata bħala 6-mercaptopurine mhux mibdul fi żmien 12-il siegħa wara l-ghoti.

### Eliminazzjoni

Il-half-life ta' eliminazzjoni ta' 6-mercaptopurine hija ta' 90 ± 30 minuta, iżda l-metaboliti attivi għandhom half-life itwal (madwar 5 sigħat) mill-kompost prinċipali. It-tneħħija apparenti mill-ġisem hija ta' 4832 ± 2562 ml/min/m<sup>2</sup>. Hemm dħul baxx ta' 6-mercaptopurine fil-fluwidu ċerebrospinali.

Ir-rotta ewlenija għall-eliminazzjoni ta' 6-mercaptopurine hija permezz tal-metabolizmu.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

### Ġenotossicità

6-mercaptopurine, komuni ma' antimetaboliti oħra, huwa mutaġeniku u jikkawża abnormalitajiet kromosomali *in vitro* u *in vivo* fil-ġrieden u l-firien.

### Karċinogenicità

Minhabba l-potenzjal ġenotossiku tiegħu, 6-mercaptopurine huwa potenzjalment karċinogeniku.

### Teratoġenicità

6-mercaptopurine jikkawża embrijuletali u effetti teratoġeniċi severi fil-ġrieden, firien, hamsters u l-fniek f' doži li mhumiex tossiċi għall-omm. Fl-ispeċi kollha, il-grad ta' embrijutossicità u t-tip ta' malformazzjonijiet jiddependu fuq id-doża u l-istadju tal-ġestazzjoni fil-ħin tal-ghoti.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Gomma ta' Xanthan  
Aspartame (E951)  
Meraq ikkonċentrat tal-lampun  
Sukrosju  
Sodium methyl parahydroxybenzoate (E219)  
Sodium ethyl parahydroxybenzoate (E215)  
Potassium sorbate (E202)

Sodium hydroxide  
Ilma ppurifikat

## **6.2 Inkompatibilitajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

18-il xahar

Wara li jinfetaħ: 56 jum.

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.  
Żomm il-flixxun magħluq sewwa. (ara sezzjoni 6.6).

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Flixxun tal-ħġieġ tat-tip III ta' kulur ambra b'għeluq rezistenti għat-tfal li ma jistax jitbagħbas (HDPE b'kisja ta' expanded polyethylene) li fih 100 ml ta' sospensjoni orali.

Kull pakkett fih flixxun wiehed, adapter tal-LDPE tal-flixxun u 2 siringi tad-dożaġġ (siringa gradwata sa 1 ml u siringa gradwata sa 5 ml).

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

### Immaniġġar sigur

Kull min jimmaniġġa Xaluprine għandu jaħsel idejha qabel u wara l-ġħoti ta' doża. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' espożizzjoni, il-ġenituri u dawk li jieħdu ħsieb lill-pazjent għandhom jilbsu ngwanti meta jimmaniġġjaw Xaluprine li jintremew wara l-użu.

Għandu jiġi evitat il-kuntatt ta' Xaluprine mal-ġilda jew ma' membrana mukuża. Jekk Xaluprine jiġi f'kuntatt mal-ġilda jew mal-mukuża, għandu jinħasel minnufih u sew bis-sapun u bl-ilma. It-tixrid għandu jintmesaħ minnufih.

Nisa li huma tqal, li qegħdin jippjanaw li joħorġu tqal jew li qegħdin ireddegħu ma għandhomx jimmaniġġaw Xaluprine.

Il-ġenituri / dawk li jieħdu ħsieb lill-pazjent u l-pazjenti għandhom jiġu avżati biex iżommu Xaluprine fejn ma jintlahaqx u ma jidhri mit-tfal, preferibbilment f'armarju imsakkar. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun fatali għat-tfal.

Żomm il-flixxun magħluq sew biex tiproteġi l-integrità tal-prodott u timminimizza r-riskju ta' tixrid aċċidentali.

Il-flixxun għandu jithawwad sew għal mill-inqas 30 sekonda biex tiżgura li s-sospensjoni orali tkun thalltet sew.

### Rimi

Xaluprine huwa ċitotossiku. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Nova Laboratories Ireland Limited  
3<sup>rd</sup> Floor, Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Irlanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/727/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 09 ta' Marzu 2012  
Data tal-aħhar tiġdid: 18 ta' Novembru 2016

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini..

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xaluprine 20 mg/ml sospensjoni orali  
mercaptapurine

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Ml wiehed ta' sospensjoni fih 20 mg mercaptopurine (bħala monohydrate).

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), sodium ethyl parahydroxybenzoate (E215), potassium sorbate (E202), sodium hydroxide, aspartame (E951) u sucrose. Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Sospensjoni orali.

Flixkun tal-ħġieġ ta' 100 ml  
Adaptor tal-flixkun  
Siringi tad-dożaġġ ta' 1 ml u 5 ml.

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Ħu kif ordnalek it-tabib tiegħek billi tuża s-siringi tad-dożaġġ ipprovduti.

Ħawwad sew għal mill-inqas 30 sekonda qabel l-użu.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

Armi 56 jum wara li jinfetaħ għall-ewwel darba.  
Data miftuħa

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.  
Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Nova Laboratories Ireland Limited  
3<sup>rd</sup> Floor, Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/727/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Xaluprine 20 mg/ml

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xaluprine 20 mg/ml sospensjoni orali  
mercaptapurine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVI(I)**

Ml wiehed ta' sospensjoni fih 20 mg ta' mercaptopurine (bħala monohydrate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), sodium ethyl parahydroxybenzoate (E215), potassium sorbate (E202), sodium hydroxide, aspartame (E951) u sucrose. Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Sospensjoni orali.

100 ml.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Hu kif ordnalek it-tabib tiegħek billi tuża s-siringi tad-dożagġ ipprovdu ti.

Hawwad sew qabel l-użu għal mill-inqas 30 sekonda.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

Armi 56 jum wara li jinfetaħ għall-ewwel darba.

Data miftuħa

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Nova Laboratories Ireland Limited

3<sup>rd</sup> Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/727/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE****17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Xaluprine 20 mg/ml sospensjoni orali mercaptapurine

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Xaluprine u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xaluprine
3. Kif għandek tiehu Xaluprine
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Xaluprine
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Xaluprine u għalxiex jintuza

Xaluprine fih mercaptapurine. Dan jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha ċitotossici (msejha wkoll kimoterapija).

Xaluprine jintuza fil-lewkimja limfoblastika akuta (msejha wkoll lewkimja limfoċitika akuta jew ALL). Din hija marda li tiżviluppa malajr li żżid in-numru ta' ċelloli tad-demem bojod ġodda. Dawn iċ- ċelloli tad-demem bojod ġodda huma mmaturi (mhux iffurmati sew) u mhumiex kapaċi jikbru u jaħdmu kif suppost. Għalhekk ma jistgħux jiġġieldu kontra l-infezzjonijiet u jistgħu jikkawżaw emorragija.

Staqsi lit-tabib tiegħek jekk tixtieq aktar spjegazzjoni dwar din il-marda.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xaluprine

- **Tihux Xaluprine** jekk inti allergiku għal mercaptapurine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- **Tihux il-vaċċin** tad-deni l-isfar waqt li qiegħed tiehu Xaluprine għaliex jista' jkun fatali.

#### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel ma tiehu Xaluprine:

- jekk ħadt il-vaċċin tad-deni l-isfar
- jekk għandek problemi fil-kliwi jew fil-fwied, għaliex it-tabib tiegħek ikollu bżonn jiċċekkja li dawn qegħdin jaħdmu sew.
- jekk għandek kundizzjoni fejn il-ġisem tiegħek jipproduċi ammont żgħir wisq tal-enzima msejha TPMT (thiopurine methyltransferase), minħabba li t-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża.
- jekk qed tippjana li jkollok tarbija. Dan japplika kemm għall-irġiel kif ukoll għan-nisa. Xaluprine jista' jagħmel ħsara lill-isperma jew lill-bajd tiegħek (ara 'Tqala, treddigh u fertilità' hawn taħt).

Jekk qed tirċievi terapija immunosuppressiva, li tiegħu Xaluprine jista' jpoġġik friskju akbar ta':

- tumuri, inkluż kanċer tal-ġilda. Għaldaqstant, meta tiegħu Xaluprine, evita esponiment eċċessiv għad-dawl tax-xemx, ilbes ilbies protettiv u uża prodotti ta' protezzjoni kontra x-xemx b'fattur ta' protezzjoni għoli
- disturbi limfoproliferattivi
  - o il-kura b'Xaluprine żżidlek ir-riskju li jkollok tip ta' kanċer li jissejjaħ disturb limfoproliferattiv. Bl-iskema tal-kura li fiha diversi immunosuppressanti (inkluż thiopurines), dan jista' jwassal għal mewt.
  - o Kombinament ta' diversi immunosuppressanti, mogħtija b'mod konkomitanti jżid ir-riskju ta' disturbi tas-sistema limfatika minhabba infezzjoni virali (disturbi limfoproliferattivi assoċjati mal-virus ta' Epstein-Barr (EBV)).

Jekk tiegħu Xaluprine jista' jpoġġik friskju akbar ta':

- żvilupp ta' kundizzjoni serja li tissejjaħ Sindrome tal-Attivazzjoni tal-Makrofagu (attivazzjoni eċċessiva taċ-ċelloli bojod tad-demm assoċjata mal-infjammazzjoni), li ġeneralment isseħħ f' nies li għandhom ċerti tipi ta' artrite

Xi pazjenti b'mard infjammatorju tal-imsaren li rċevew 6-mercaptopurine, żviluppaw tip ta' kanċer li huwa rari u aggressiv imsejjaħ Limfoma taċ-ċellola-T Epatosplenika (ara sezzjoni 4, Effetti sekondarji possibbli).

#### *Infezzjonijiet*

Meta tiġi kkurat/a b'Xaluprine, ir-riskju ta' infezzjonijiet virali, fungali u batterjali jiżdied u l-infezzjonijiet jistgħu jkunu aktar serji. Ara wkoll sezzjoni 4.

Għid lit-tabib tiegħek qabel tibda l-kura jekk int kellekx il-ġidri r-riħ, hruq ta' Sant'Antnin jew epatite B (marda tal-fwied ikkawżata minn virus).

#### *Mutazzjoni tal-gene NUDT15*

Jekk int wriit mutazzjoni fil-gene NUDT15 (gene li huwa involut fit-tkissir ta' Xaluprine fil-ġisem), għandek riskju ogħla ta' infezzjonijiet u telf ta' xagħar u f'dan il-każ, it-tabib tiegħek jista' jagħtik doża aktar baxxa.

Evita l-kuntatt ta' Xaluprine mal-ġilda tiegħek, ma' għajnejk jew ma' mnichrek. Jekk aċċidentalment jidhollok xi ftit f'għajnejk jew f'imnichrek, lahlah iż-żona bl-ilma.

Jekk m'intix ċert/a jekk xi waħda minn dawn tapplikax għalik, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiegħu Xaluprine.

#### **Tfal u adoloxenti**

Zokkor baxx fid-demm ġieli deher fit-tfal, normalment fi tfal taħt l-età ta' sitt snin, jew b'indiċi tal-piż tal-ġisem baxx. Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk dan isseħħ.

#### **Mediċini oħra u Xaluprine**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu xi waħda minn dawn li ġejjin:

- mediċini ċitotossici oħra (kimoterapija) – meta użati ma' Xaluprine hemm ċans akbar ta' effetti sekondarji, bħall-anemija
- allopurinol jew febuxostat (użati fil-kura tal-gotta)
- anti-koagulanti orali (użati biex traqqaq id-demm)
- olsalazine jew mesalazine (użati għal disturb tal-musrana msejjaħ kolite bl-ulċeri)
- sulfasalazine (użat għall-artrite rewmatika jew kolite bl-ulċeri).

- mediċini anti-epilettiċi bħal phenytoin, carbamazepine. Il-livelli ta' mediċini anti-epilettiċi fid-demm jista' jkollhom bżonn jiġu mmonitorjati u d-doża tiġi aġġustata kif meħtieġ.

### **Meta tieħu vaċċini waqt li qed tieħu Xaluprine**

Jekk ser tieħu tilqima huwa importanti li tkellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma teħodha. Tilqim b'vaċċin haġ (bħal poljo, ħosba, gattone u rubella) mhuwiex irrakkomandat, minħabba li dawn il-vaċċini jistgħu jagħtuk infezzjoni jekk teħodhom waqt li tkun qed tieħu Xaluprine.

### **Xaluprine ma' ikel u xorb**

Xaluprine jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojt. Madankollu, l-għażla tal-metodu għandha tkun konsistenti minn jum għall-ieħor.

Tiħux Xaluprine fl-istess hin mal-ħalib jew mal-prodotti tal-ħalib, minħabba li dawn jistgħu jagħmlu l-mediċina inqas effettiva. Xaluprine għandu jittiehed mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ħalib jew prodotti tal-ħalib.

### **Tqala, treddiġh u fertilità**

Tiħux Xaluprine jekk qed tippjana li jkollok tarbija mingħajr ma l-ewwel titkellem ma' tabib għal parir. Dan japplika kemm għall-irġiel kif ukoll għan-nisa. Xaluprine jista' jagħmel ħsara lill-isperma jew lill-bajd tiegħek. Għandha tintuża kontraċezzjoni affidabbli biex tevita t-tqala waqt li inti jew is-sieheb/ba tiegħek tkunu qegħdin tieħdu Xaluprine. Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa għandhom ikomplu jużaw kontraċezzjoni affidabbli għal mill-inqas 3 xhur wara li jwaqqfu l-kura. Jekk inti diġà tqila, għandek tkellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Xaluprine.

Xaluprine ma għandux jiġi mmanigġjat minn nisa li qegħdin jippjanaw li joħorġu tqal jew li qegħdin ireddeġu.

Treddax waqt li tkun qiegħda tieħu Xaluprine. Staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-qabla għal parir.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Mhuwiex mistenni li Xaluprine jaffettwalek il-ħila li ssuq u thaddem magni iżda ma sar l-ebda studju biex jikkonferma dan.

### **Xaluprine fih aspartame, sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), sodium ethyl parahydroxybenzoate (E215) u sucrose**

Din il-mediċina fiha 3 mg aspartame (E951) f'kull 1 mL. Aspartame huwa sors ta' phenylalanine. Dan jista' jkun ta' periklu jekk għandek phenylketonuria (PKL), disturb ġenetiku rari li fih jakkumula l-phenylalanine minħabba li l-ġisem ma jkunx jista' jneħħih kif suppost.

Xaluprine fih ukoll sodium methyl parahydroxybenzoate (E219) u sodium ethyl parahydroxybenzoate (E215) li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi (possibbilment ittardjati).

Xaluprine fih is-sucrose. Jekk it-tabib tiegħek ikun qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu dan il-prodott mediċinali. Jista' jagħmel ħsara lil snienek.

## **3. Kif għandek tieħu Xaluprine**

Xaluprine għandu jingħatalek biss minn tabib speċjalista li għandu l-esperjenza fil-kura ta' problemi fid-demmm.

- Meta tieħu Xaluprine t-tabib tiegħek jehodlok testijiet regolari tad-demmm. Dan isir biex jiċċekkja n-numru u t-tip ta' ċelloli fid-demmm tiegħek u biex jiżgura li l-fwied tiegħek qieghed jaħdem kif suppost.
- It-tabib tiegħek jista' wkoll jistaqsik għal testijiet oħra tad-demmm u tal-awrina biex jimmonitorja l-livelli tal-aċidu uriku tiegħek. L-aċidu uriku huwa kimika naturali fil-ġisem, li l-livelli tiegħu jistgħu jogħlew waqt li qieghed tieħu Xaluprine.

- Xi drabi t-tabib tiegħek jista' jbidillek id-doża ta' Xaluprine b'riżultat ta' dawn it-testijiet.

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Id-doża normali tal-bidu għall-adulti, l-adoloxxenti u t-tfal hija bejn 25-75 mg/m<sup>2</sup> tas-superfiċje tal-ġisem kuljum. It-tabib tiegħek sejjer jordnalek id-doża korretta għalik. Xi drabi, it-tabib jista' jbidillek id-doża ta' Xaluprine pereżempju bhala riżultat ta' testijiet differenti. Jekk m'intix ċert/a dwar l-ammont ta' medicina li għandek tieħu, dejjem staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

Huwa importanti li tieħu Xaluprine filgħaxija biex tagħmel il-medicina aktar effettiva.

Tista' tieħu l-medicina tiegħek mal-ikel jew fuq stonku vojti iżda l-għażla tal-metodu għandha tkun konsistenti minn jum għall-iehor. Għandek tieħu l-medicina tiegħek mill-inqas siegħa qabel jew saġhtejn wara li tieħu l-halib jew prodotti tal-halib.

Il-pakkett tiegħek ta' Xaluprine fih flixxun tal-medicina, għatu, adapter tal-flixxun u żewġ siringi tad-dożagġ (siringa ta' 1 ml u siringa ta' 5 ml). Dejjem uża s-siringi pprovduti biex tieħu l-medicina tiegħek.

Huwa importanti li tuża s-siringa tad-dożagġ il-korretta għall-medicina tiegħek. It-tabib jew l-ispizjar tiegħek javżak liema siringa għandek tuża skont id-doża li ġiet ordnata.

Is-siringa **ż-żgħira** ta' 1 ml, immarkata minn 0.1 ml sa 1.0 ml, hija biex tkejjel doži ta' inqas minn jew ta' 1.0 ml. Għandek tuża din jekk l-ammont totali li għandek tieħu huwa ta' inqas minn jew huwa ta' 1.0 ml (kull gradwazzjoni ta' 0.1 ml fiha 2 mg ta' mercaptopurine).

Is-siringa **l-kbira** ta' 5 ml, immarkata minn 1 ml sa 5 ml, hija biex tkejjel doži ta' aktar minn 1 ml. Għandek tuża din jekk l-ammont totali li għandek tieħu huwa ta' aktar minn 1.0 ml (kull gradwazzjoni ta' 0.2 ml fiha 4 mg ta' mercaptopurine).

Jekk inti ġenitur jew persuna li qiegħda jieħu hsieb lil pazjent u ser tagħti l-medicina, aħsel idejk qabel wara li tagħti doża. Imsaħ xi tixrid minnufih. Biex tnaqqas ir-riskju ta' espożizzjoni għandhom jintużaw ingwanti meta timmaniġġja Xaluprine, li jintremew wara l-użu.

Jekk Xaluprine jiġi f'kuntatt mal-ġilda, mal-għajnejn jew mal-immieher, għandu jinhasel minnufih u sew bis-sapun u bl-ilma.

Meta tuża l-medicina segwi l-istruzzjonijiet ta' hawn taħt:



Figura 1

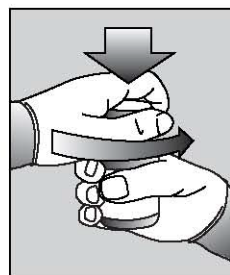


Figura 2

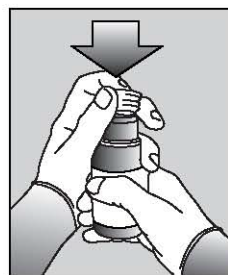


Figura 3

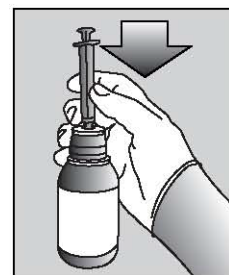


Figura 4

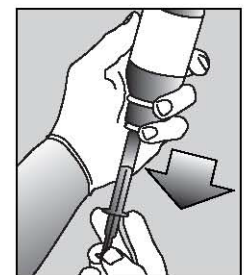


Figura 5

1. Qabel ma timmaniġġja Xaluprine, ilbes ingwanti li jintremew wara l-użu.
2. **Hawwad il-flixxun sew għal mill-inqas 30 sekonda** biex tiżgura li l-medicina hija mħallta sew (**Figura 1**).
3. Nehhi l-għatu tal-flixxun (**Figura 2**) u mbotta l-adapter sewwa ġol-parti ta' fuq tal-flixxun u ħallih hemm għal doži futuri (**Figura 3**).

4. Imbotta t-tarf tas-siringa tad-dożaġġ ġewwa t-toqba fl-adapter (**Figura 4**). **It-tabib jew l-ispizjar tiegħek sejjer javżak dwar is-siringa korretta li għandek tuża, jew dik ta' 1 ml jew dik ta' 5 ml sabiex tagħti d-doża korretta.**
5. Aqleb il-flixxkun rasu l-isfel (**Figura 5**).
6. Iġbed il-plaġer tas-siringa lura sabiex il-mediċina tingħbed mill-flixxkun għal ġewwa s-siringa. Iġbed il-plaġer lura sal-punt fuq l-iskala li jikkorrispondi mad-doża preskritta (**Figura 5**). Jekk m'intix ċert dwar l-ammont ta' mediċina li għandek tiġbed ġewwa s-siringa, dejjem staqsi lit-tabib jew lill-infermier għal parir.
7. Aqleb il-flixxkun lura għan-normal u bil-mod neħhi s-siringa mill-adapter, billi żżommha mit-tubu minflok mill-plaġer.
8. Bil-mod poġġi t-tarf tas-siringa f'halqek u lejn in-naħa ta' ġewwa ta' haddejk.
9. Bil-mod u b'mod ġentili mbotta l-plaġer 'l isfel biex bil-mod titfa' l-mediċina lejn in-naħa ta' ġewwa ta' haddejk u iblaġha. **TIMBUTTAX** il-plaġer l-isfel bis-saħħa, jew titfa' l-mediċina lejn il-parti ta' wara ta' halqek jew ta' griżmejk, għaliex tista' tifga.
10. Neħhi s-siringa minn halqek.
11. Ibla' d-doża tas-sospensjoni orali u mbagħad ixrob ftit ilma, u kun ċert/a li ma fadalx mediċina ġo halqek.
12. Poġġi l-għatu lura fuq il-flixxkun u halli l-adapter fil-post. Kun ċert/a li l-għatu huwa magħluq sew.
13. Aħsel is-siringa b'ilma sħun u laħlaħ sew. Żomm is-siringa taħt l-ilma u ċaqlaq il-plaġer 'il fuq u 'l isfel bosta drabi sabiex tkun ċert li l-parti ta' ġewwa tas-siringa hija nadifa. Halli s-siringa tinxfef waħidha kompletament qabel ma terġa' tuża dik is-siringa għad-dożaġġ. Tixxuttahiex. Aħżen is-siringa f' post iġeniku mal-mediċina.

Irrepeti dan ta' hawn fuq għal kull doża kif ordnalek it-tabib jew l-ispizjar tiegħek.

#### **Jekk tiehu Xaluprine aktar milli suppost**

Jekk tiehu Xaluprine aktar milli suppost, għid lit-tabib tiegħek jew mur fi sptar minnufih. Tista' tħossok ma tiflaħx, tirremetti jew ikollok dijarea. Hu l-pakkett tal-mediċina u dan il-fuljett ta' tagħrif miegħek.

#### **Jekk tinsa tiehu Xaluprine**

Għid lit-tabib tiegħek. **M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.**

#### **Jekk tieqaf tiehu Xaluprine**

Tieqafx tiehu l-mediċina tiegħek sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel dan għaliex jista' jkollok rikaduta tal-kundizzjoni tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

#### **Jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin, kellem lit-tabib speċjalista tiegħek jew mur l-isptar minnufih:**

Reazzjonijiet allergiċi, is-sinjali jistgħu jinkludu:

- raxx fuq il-ġilda
- temperatura għolja
- uġiġħ fil-ġogi
- wiċċ minfuħ
- noduli tal-ġilda (eritema nodosum) (il-frekwenza mhix magħrufa)

Kwalunkwe sinjal ta' deni jew ta' infezzjoni (uġiġħ fil-griżmejn, uġiġħ fil-ħalq jew problemi urinarji)

Tbengil jew emorragija **mhux mistennija**, minhabba li dan jista' jkun ifisser li qiegħed jiġi prodott ammont żgħir wisq ta' tip partikulari ta' ċelloli tad-demem

Jekk **f'daqqa wahda** thossok ma tiflaħx (anki jekk għandek temperatura normali) u għandek uġiġħ addominali u dardir, minhabba li dan jista' jkun sinjal ta' frixa infjammata

Xi sfurija fl-abjad tal-għajnejn jew tal-ġilda (suffejra)

Jekk għandek dijarea

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin li jistgħu jsehħu wkoll b'din il-medicina:

**Komuni hafna (jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)**

- tnaqqis fin-numru ta' ċelloli tad-demem bojod u tal-plejtlits (jista' johroġ fit-testijiet tad-demem)

**Komuni (jaffettwaw inqas minn persuna 1 minn kull 10)**

- thossok u tkun ma tiflaħx (dardir jew rimettar)
- ħsara lill-fwied – dan jista' johroġ fit-testijiet tad-demem
- tnaqqis fiċ-ċelloli tad-demem homor li jista' jagħmlek għajjen, dgħajef jew bla nifs – msejha anemija
- telf ta' aptit
- dijarea
- infjammazzjoni tal-ħalq (stomatite)

**Mhux komuni (jaffettwaw anqas minn persuna 1 minn kull 100)**

- ulċeri fil-ħalq
- frixa infjammata
- uġiġħ fil-gogi
- raxx fuq il-ġilda
- deni
- ħsara permanenti lill-fwied (nekrozi epatika)

**Rari (jaffettwaw inqas minn persuna 1 minn kull 1,000)**

- telf ta' xagħar
- fl-irġiel: għadd baxx temporarju ta' sperma
- wiċċ minfuħ
- diversi tipi ta' kankrijiet inkluż tad-demem, limfatiċi u tal-ġilda

**Rari hafna (jaffettwaw inqas minn persuna 1 minn kull 10,000)**

- lewkimja ta' tip differenti minn dik li qegħda tiġi kkurata
- ulċeri fl-intestini

**Effetti sekondarji ohrajn (frekwenza mhux magħrufa)**

- tip rari ta' kanċer (limfoma taċ-ċellola-T epatosplenika), (ara sezzjoni 2, Twissijiet u prekawzjonijiet).
- Sensittività għad-dawl tax-xemx li tikkawża reazzjonijiet tal-ġilda.

**Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal u fl-adolesxenti**

Zokkor fid-demem baxx (ipoglicemija) – il-frekwenza mhijiex magħrufa.

Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji

direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' **Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Xaluprine

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal, preferibbilment f' armarju msakkar. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-flixxkun wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.
- Żomm il-flixxkun magħluq sew biex tevita t-taħsir tal-medicina u tnaqqas ir-riskju ta' tifrix aċċidentali.
- Wara li tiftaħ il-flixxkun għall-ewwel darba, armi kwalunkwe kontenut mhux użat wara 56 jum.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Xaluprine

Is-sustanza attiva hija mercaptopurine (bħala monohydrate). Ml wieħed tas-sospensjoni fih 20 mg ta' mercaptopurine bħala monohydrate.

Is-sustanzi l-oħra huma gomma ta' xanthan, aspartame (E951), meraq ikkoncentrat tal-lampun, sukrosju, sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), sodium ethyl parahydroxybenzoate (E215), potassium sorbate (E202), sodium hydroxide u ilma ppurifikat (ara sezzjoni 2 għal aktar tagħrif dwar aspartame, sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), sodium ethyl parahydroxybenzoate (E215) u sucrose).

### Kif jidher Xaluprine u l-kontenut tal-pakkett

Xaluprine huwa sospensjoni orali ta' kulur roża fil-kannella. Jiġi fi fliexken tal-ħġieġ ta' 100 ml b'għatu b'għeluq reżistenti għat-tfal. Kull pakkett fih flixxkun wieħed, adapter tal-flixxkun u żewġ siringi tad-dożaġġ (siringa gradwata sa 1 ml u siringa gradwata sa 5 ml). It-tabib jew l-ispizjar tiegħek se jjer javżak dwar liema siringa għandek tuża jiddependi mid-doża li tkun ingħatatlek.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Nova Laboratories Ireland Limited  
3<sup>rd</sup> Floor, Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Irlanda

### Manifattur

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

### Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>