

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xaluprine 20 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén ml suspensie bevat 20 mg mercaptopurine (als monohydraat).

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Eén ml suspensie bevat 3 mg aspartaam, 1 mg methylhydroxybenzoaat (als natriumzout), 0,5 mg ethylhydroxybenzoaat (als natriumzout) en sacharose (spoor).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Suspensie voor oraal gebruik.

De suspensie heeft een roze tot bruine kleur.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Xaluprine is bedoeld voor de behandeling van acute lymfatische leukemie (ALL) bij volwassenen, adolescenten en kinderen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met Xaluprine moet plaatsvinden onder toezicht van een arts of andere zorgprofessionals die ervaren zijn in de behandeling van patiënten met ALL.

### Dosering

De dosis wordt bepaald aan de hand van nauwlettend gemonitorde hematotoxiciteit en de dosis moet zorgvuldig op de individuele patiënt worden afgestemd in overeenstemming met het toegepaste behandelprotocol. Afhankelijk van de behandelfase variëren de aanvangs- of streefdoseringen doorgaans van 25 tot 75 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak per dag, maar bij patiënten met een verminderde of geen activiteit van het enzym thiopurinemethyltransferase (TPMT) moeten ze lager zijn (zie rubriek 4.4).

25 mg/m <sup>2</sup>			50 mg/m <sup>2</sup>			75 mg/m <sup>2</sup>		
Lichaams-oppervlak (m <sup>2</sup> )	Dosis (mg)	Volume (ml)	Lichaams-oppervlak (m <sup>2</sup> )	Dosis (mg)	Volume (ml)	Lichaams-oppervlak (m <sup>2</sup> )	Dosis (mg)	Volume (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 wordt omgezet door het polymorfe TPMT-enzym. Patiënten met weinig of geen erfelijke TPMT-activiteit hebben een verhoogd risico van ernstige toxiciteit bij de gebruikelijke doses mercaptopurine en bij hen is doorgaans een aanzienlijke dosisverlaging noodzakelijk. Patiënten met verminderde of zonder TPMT-activiteit kunnen door middel van TPMT-genotypering of -fenotypering worden opgespoord. TPMT-onderzoek kan echter geen vervanging vormen voor hematologische

monitoring bij patiënten die met Xaluprine worden behandeld. De optimale aanvangsdosis voor homozygote deficiënte patiënten is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Er zijn geen specifieke onderzoeken bij ouderen uitgevoerd. Het is echter aan te raden bij deze patiënten de nier- en leverfunctie regelmatig te controleren en indien er sprake is van een functiestoornis, moet verlaging van de dosering van Xaluprine worden overwogen.

#### *Nierfunctiestoornis*

Aangezien de farmacokinetiek van 6-mercaptopurine niet formeel is onderzocht met betrekking tot nierfunctiestoornis, kunnen er geen specifieke dosisaanbevelingen worden gedaan. Aangezien een nierfunctiestoornis kan leiden tot een langzamere eliminatie van mercaptopurine en zijn metabolieten, en dus tot een groter cumulatief effect, moet bij patiënten met een nierfunctiestoornis worden overwogen de aanvangsdoses te verlagen. Patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord op dosisgerelateerde bijwerkingen.

#### *Leverfunctiestoornis*

Aangezien de farmacokinetiek van 6-mercaptopurine niet formeel is onderzocht met betrekking tot leverfunctiestoornis, kunnen er geen specifieke dosisaanbevelingen worden gedaan. Aangezien er een kans bestaat op verminderde eliminatie van mercaptopurine, moet bij patiënten met een leverfunctiestoornis worden overwogen de aanvangsdoses te verlagen. Patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord op dosisgerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

#### *Overstappen van tablet op suspensie voor oraal gebruik en vice versa*

Er is ook een tabletvorm van 6-mercaptopurine beschikbaar. De tablet en suspensie voor oraal gebruik met 6-mercaptopurine zijn niet bio-equivalent wat betreft de piekplasmaconcentratie en daarom wordt bij overstappen van het ene op het andere preparaat geïntensiveerde hematologische monitoring van de patiënt aanbevolen (zie rubriek 5.2).

#### *Combinatie met xanthineoxidaseremmers*

Allopurinol en andere xanthineoxidaseremmers verlagen de snelheid van het katabolisme van 6-mercaptopurine. Wanneer allopurinol en 6-mercaptopurine tegelijk worden toegediend, is het essentieel dat slechts een kwart van de gebruikelijke dosis 6-mercaptopurine wordt gegeven. Het gebruik van andere xanthineoxidaseremmers moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

#### *Patiënten met NUDT15-variant*

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door 6-mercaptopurine (zie 4.4). Voor deze patiënten is doorgaans een dosisvermindering nodig, met name voor patiënten die homozygoot voor de NUDT15-variant zijn (zie 4.4). Genotypisch testen op NUDT15-varianten kan worden overwogen alvorens therapie met 6-mercaptopurine aan te vangen. Nauwlettend controleren van het bloedbeeld is in elk geval noodzakelijk.

### Wijze van toediening

Xaluprine is bedoeld voor oraal gebruik en moet vóór toediening opnieuw worden gedispergeerd (door gedurende ten minste 30 seconden krachtig te schudden).

Voor nauwkeurige afmeting van de voorgeschreven dosis van de suspensie voor oraal gebruik worden twee doseerspuiten meegeleverd (een 1 ml en een 5 ml). Het wordt aanbevolen dat de zorgprofessional de patiënt of verzorger adviseert welke injectiespuit te gebruiken om ervoor te zorgen dat het juiste volume wordt toegediend.

Xaluprine kan met voedsel of op een lege maag worden ingenomen, maar patiënten moeten het middel wel altijd op dezelfde wijze innemen. De dosis mag niet met melk of andere zuivelproducten worden

ingenomen (zie rubriek 4.5). Xaluprine moet ten minste 1 uur voor of 2 uur na melk of andere zuivelproducten worden ingenomen.

6-mercaptopurine vertoont dagelijkse schommelingen in de farmacokinetiek en werkzaamheid. Toediening 's avond in plaats van 's morgens kan het risico van recidief verlagen. Daarom moet de dagdosis van Xaluprine in de avond worden ingenomen.

Voor een nauwkeurige en consistente dosisafgifte aan de maag moet na elke inname van Xaluprine water worden gedronken.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Gelijktijdig gebruik met het gelekoortsvaccin (zie rubriek 4.5)

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Cytotoxiciteit en hematologische monitoring

Behandeling met 6-mercaptopurine veroorzaakt beenmergsuppressie, resulterend in leukopenie en trombocytopenie en, minder vaak, in anemie. Tijdens behandeling moeten de hematologische parameters zorgvuldig worden gemonitord. Na stopzetting van de behandeling blijft het aantal leukocyten en bloedplaatjes dalen; daarom moet bij het eerste teken van een abnormaal sterke daling van de aantallen de behandeling onmiddellijk worden onderbroken. Beenmergsuppressie is reversibel als het gebruik van 6-mercaptopurine tijdig wordt gestaakt.

Er zijn personen met een erfelijke deficiënte activiteit van het TPMT-enzym die zeer gevoelig zijn voor het beenmergsuppressieve effect van 6-mercaptopurine en bij wie zich snel beenmergdepressie kan ontwikkelen na instelling van een behandeling met 6-mercaptopurine. Dit probleem zou verergerd kunnen worden door gelijktijdige toediening van werkzame stoffen die TPMT remmen, zoals olsalazine, mesalazine of sulfasalazine. Sommige laboratoria bieden tests op TPMT-deficiëntie aan, hoewel van deze tests niet is aangetoond dat ze alle patiënten met een risico van ernstige toxiciteit opsporen. Daarom is nauwlettende monitoring van de bloedcelltellingen noodzakelijk. Aanzienlijke dosisverlagingen zijn doorgaans vereist voor homozygote TPMT-deficiënte patiënten om het ontstaan van levensbedreigende beenmergsuppressie te voorkomen.

Een mogelijk verband tussen verminderde TPMT-activiteit en secundaire leukemieën en myelodysplasie is gemeld bij personen die 6-mercaptopurine kregen toegediend in combinatie met andere cytotoxische middelen (zie rubriek 4.8).

#### Immunosuppressie

Immunisatie met een vaccin met een levend organisme kan bij een immunogecompromitteerde gastheer een infectie veroorzaken. Daarom wordt immunisatie met vaccins met een levend organisme niet aanbevolen.

#### Hepatotoxiciteit

Xaluprine is hepatotoxisch en de leverfunctie moet tijdens behandeling wekelijks worden gecontroleerd. Frequentere controleren kan raadzaam zijn bij patiënten met reeds bestaande leverziekte of patiënten die een andere potentieel hepatotoxische behandeling krijgen. De patiënt moet worden geïnstrueerd het gebruik van Xaluprine onmiddellijk te staken als geelzucht duidelijk wordt (zie rubriek 4.8).

#### Renale toxiciteit

Tijdens remissie-inductie wanneer snelle cellysis optreedt, moeten de urinezuurspiegels in bloed en urine worden gecontroleerd aangezien hyperurikemie en/of hyperuricosurie kan ontstaan, met het risico van urinezuurnefropathie. Hydratatie en alkaliseren van de urine kunnen potentiële renale complicaties tot een minimum reduceren.

### Pancreatitis bij off-label behandeling van patiënten met inflammatoire darmziekte

Bij patiënten die voor de niet-gelicenseerde indicatie inflammatoire darmziekte worden behandeld, is gemeld dat pancreatitis optreedt in een frequentie van  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$  ('vaak').

### Mutageniciteit en carcinogeniciteit

Patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen, waaronder mercaptopurine, lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, met name huidkankers (melanoom en non-melanoom), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en 'in situ' baarmoederhalskanker. Het verhoogde risico lijkt verband te houden met de mate en duur van immunosuppressie. Er is gemeld dat het staken van de immunosuppressie partiële regressie van de lymfoproliferatieve aandoening kan opleveren.

Een behandelingsregime met meerdere immunosuppressiva (waaronder thiopurinen) dient daarom met voorzichtigheid te worden toegepast, omdat dit zou kunnen leiden tot lymfoproliferatieve aandoeningen, sommige met gerapporteerde fatale afloop. Een combinatie van meerdere gelijktijdig gegeven immunosuppressiva verhoogt het risico op Epstein-Barr-virus (EBV)-geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen.

In de perifere lymfocyten van leukemiepatiënten, bij een patiënt met niercelcarcinoom die met een niet nader gespecificeerde dosis 6-mercaptopurine werd behandeld en bij patiënten met een chronische nierziekte die werden behandeld met doses van 0,4 - 1,0 mg/kg/dag, werd een toename van chromosoomafwijkingen waargenomen.

Gezien de werking van 6-mercaptopurine op het cellulaire desoxyribonucleïnezuur (DNA) is het middel potentieel carcinogeen en moet het theoretische risico van carcinogenese bij deze behandeling in overweging worden genomen.

Er zijn gevallen van hepatosplenisch T-cellymfoom gemeld bij patiënten met inflammatoire darmziekten\* die werden behandeld met azathioprine (de prodrug van 6-mercaptopurine) of 6-mercaptopurine en die al dan niet gelijktijdig werden behandeld met een TNF-alfa-remmer. Dit zeldzame type T-cellymfoom kent een agressief ziekteverloop en is meestal fataal (zie ook rubriek 4.8).

\*inflammatoire darmziekte, of IBD, is een niet-geregistreerde indicatie

### Macrofaagactivatiesyndroom.

Macrofaagactivatiesyndroom (MAS) is een bekende, levensbedreigende aandoening die zich kan ontwikkelen bij patiënten met auto-immuunaandoeningen, in het bijzonder met inflammatoire darmziekte ('inflammatory bowel disease' – IBD; niet-geregistreerde indicatie), en er zou mogelijk een verhoogde gevoeligheid kunnen zijn voor het ontwikkelen van de aandoening bij het gebruik van mercaptopurine. Als MAS optreedt, of wordt vermoed, dient evaluatie en behandeling zo vroeg mogelijk te worden gestart, en de behandeling met mercaptopurine dient te worden stopgezet. Artsen dienen te letten op symptomen van infectie zoals EBV en cytomegalovirus (CMV), omdat dit bekende initiators voor MAS zijn.

### Infecties

Patiënten die worden behandeld met 6-mercaptopurine alleen of in combinatie met andere immunosuppressiva, inclusief corticosteroïden, hebben een verhoogde gevoeligheid voor virus-, schimmel- en bacteriële infecties vertoond, inclusief ernstige of atypische infectie en virusreactivering. De infectieziekte en complicaties kunnen bij deze patiënten ernstiger zijn dan bij niet-behandelde patiënten.

Met eerdere blootstelling aan of infectie met het varicella zostervirus dient vóór aanvang van de behandeling rekening te worden gehouden. Lokale richtlijnen kunnen overwogen worden, indien nodig inclusief profylactische behandeling. Serologische tests vóór aanvang van de behandeling dienen overwogen te worden met betrekking tot hepatitis B. Lokale richtlijnen kunnen overwogen worden, inclusief profylactische behandeling voor gevallen die positief zijn bevestigd door middel van

serologische tests. Er zijn gevallen van neutropene sepsis gemeld bij patiënten die 6-mercaptopurine voor ALL ontvangen.

#### Patiënten met NUDT15-variant

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door 6-mercaptopurine, zoals vroegtijdige leukopenie en alopecia, door conventionele doses van thiopurinetherapie. Zij hebben doorgaans een dosisvermindering nodig, met name de patiënten die homozygoot zijn voor de NUDT15-variant (zie 4.2). De frequentie van NUDT15 c.415C>T heeft een etnische variabiliteit van ongeveer 10% bij Oost-Aziaten, 4% bij Latino's, 0,2% bij Europeanen en 0% bij Afrikanen. Nauwlettend controleren van het bloedbeeld is in elk geval noodzakelijk.

#### Pediatrische patiënten

Er zijn gevallen van symptomatische hypoglykemie gerapporteerd bij kinderen met ALL die 6-mercaptopurine ontvingen (zie rubriek 4.8). De meerderheid van de gerapporteerde gevallen was bij kinderen jonger dan zes jaar oud of met een lage body mass index (BMI).

#### Interacties

Wanneer gelijktijdig orale anticoagulantia met 6-mercaptopurine worden toegediend, wordt extra monitoring van de INR (International Normalised Ratio) aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat aspartaam (E951), een bron van fenylalanine. Dit kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie. Er zijn geen niet-klinische of klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van aspartaam bij zuigelingen jonger dan 12 weken. Dit kan daarom niet worden beoordeeld.

Het bevat ook natriummethylparahydroxybenzoesaat en natriumethylparahydroxybenzoesaat, die een (mogelijk vertraagde) allergische reactie kunnen veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat sacharose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, galactose-glucosemalabsorptie of sucrase-isomaltasedeficiëntie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen. Langdurig gebruik verhoogt het risico van cariës en het is van essentieel belang dat een goede gebitshygiëne wordt betracht.

#### Veilige verwerking van de suspensie

Ouders en verzorgers moeten voorkomen dat de huid of slijmvliezen met Xaluprine in aanraking komen. Als de suspensie met de huid of slijmvliezen in aanraking komt, moeten deze onmiddellijk grondig met water en zeep worden gewassen (zie rubriek 6.6).

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De toediening van 6-mercaptopurine met voedsel kan de systemische blootstelling iets verlagen, maar dit is waarschijnlijk niet van klinische betekenis. Daarom kan Xaluprine met voedsel of op een lege maag worden ingenomen, maar patiënten moeten het middel wel altijd op dezelfde wijze innemen. De dosis mag niet worden ingenomen met melk of andere zuivelproducten omdat deze xanthineoxidase bevatten, een enzym dat 6-mercaptopurine omzet en daardoor tot lagere plasmaconcentraties van mercaptopurine kan leiden.

#### Effecten van mercaptopurine op andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van het gelekoortsvaccin is gecontra-indiceerd in verband met het risico van fatale ziekte bij immunogecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.3).

Vaccinaties met andere vaccins met een levend organisme worden niet aanbevolen bij immunogecompromitteerde personen (zie rubriek 4.4).

Remming van het anticoagulerende effect van warfarine bij gelijktijdig gebruik van 6-mercaptopurine is gemeld. Monitoring van de INR (International Normalised Ratio) -waarde wordt aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening met orale anticoagulantia.

Cytotoxische middelen kunnen de intestinale absorptie van fenytoïne verminderen. Zorgvuldige monitoring van de serumspiegels van fenytoïne wordt aanbevolen. De spiegels van andere anti-epileptica kunnen eveneens worden gewijzigd. Tijdens behandeling met Xaluprine moeten de serumspiegels van anti-epileptica nauwlettend worden gecontroleerd, zo nodig gevolgd door dosisaanpassingen.

#### Effecten van andere geneesmiddelen op mercaptopurine

Wanneer allopurinol en Xaluprine gelijktijdig worden toegediend, is het essentieel dat slechts een kwart van de gebruikelijke dosis Xaluprine wordt gegeven aangezien allopurinol de omzettingssnelheid van 6-mercaptopurine via xanthineoxidase verlaagt. Ook andere xanthineoxidaseremmers, zoals febuxostat, kunnen de omzetting van mercaptopurine verlagen en gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen aangezien er niet voldoende gegevens zijn om een juiste dosisverlaging vast te stellen.

Aangezien er *in-vitro*-aanwijzingen zijn dat aminosalicylaatderivaten (bijv. olsalazine, mesalazine of sulfasalazine) het TPMT-enzym remmen dat 6-mercaptopurine omzet, moeten deze met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die gelijktijdig met Xaluprine worden behandeld (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Het bewijs voor teratogeniciteit van 6-mercaptopurine bij de mens is niet eenduidig. Zowel seksueel actieve mannen als vrouwen moeten effectieve anticonceptiemethoden toepassen tijdens behandeling en gedurende ten minste drie maanden na de laatst toegediende dosis. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst op embryotoxische en embryoletale effecten (zie rubriek 5.3).

### Zwangerschap:

Xaluprine mag niet worden gegeven aan patiënten die zwanger zijn of waarschijnlijk zwanger worden, zonder zorgvuldige afweging van de risico's versus de baten.

Er zijn meldingen van premature geboorte en van een laag geboortegewicht na maternale blootstelling aan 6-mercaptopurine. Ook zijn er meldingen van congenitale afwijkingen en spontane abortus na maternale of paternale blootstelling. Multipole congenitale afwijkingen zijn gemeld na behandeling van de moeder met 6-mercaptopurine in combinatie met andere chemotherapeutica.

Een recentere epidemiologische melding duidt erop dat er geen sprake is van een verhoogd risico van preterm geboorte, laag geboortegewicht aterm of congenitale afwijkingen bij vrouwen die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn geweest aan mercaptopurine.

Aanbevolen wordt de pasgeborenen van vrouwen die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn geweest aan mercaptopurine, te controleren op hematologische afwijkingen en immuunsysteemstoornissen.

### Borstvoeding

6-mercaptopurine is aangetoond in het colostrum en de moedermelk van vrouwen die werden behandeld met azathioprine en daarom dienen vrouwen die met Xaluprine worden behandeld, geen borstvoeding te geven.

### Vruchtbaarheid

Het effect van behandeling met 6-mercaptopurine op de vruchtbaarheid bij de mens is onbekend maar er zijn meldingen geweest van ex-patiënten die na behandeling op de kinderleeftijd of in de adolescentie een of meer kinderen hebben gekregen. Voorbijgaande ernstige oligospermie is gemeld na blootstelling aan 6-mercaptopurine in combinatie met corticosteroïden.



#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Een nadelig effect op deze activiteiten kan niet worden voorspeld op basis van de farmacologie van het werkzame bestanddeel.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De belangrijkste bijwerking van behandeling met 6-mercaptopurine is beenmergsuppressie leidend tot leukopenie en trombocytopenie.

Het ontbreekt aan hedendaagse klinische documentatie inzake mercaptopurine die het nauwkeurig vaststellen van de frequentie van bijwerkingen kan ondersteunen.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm.

De volgende gebeurtenissen zijn als bijwerkingen geïdentificeerd. De bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Bacteriële en virusinfecties, infecties gerelateerd aan neutropenie
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Zelden	Neoplasmen, inclusief lymfoproliferatieve aandoeningen, huidkankers (melanomen en non-melanomen), sarcomen (Kaposi en non-Kaposi-sarcomen) en 'in situ'-baarmoederhalskanker (zie rubriek 4.4).
	Zeer zelden	Secundaire leukemie en myelodysplasie
	Niet bekend	Hepatosplenisch T-cellymfoom* (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Beenmergsuppressie; leukopenie en trombocytopenie
	Vaak	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Artralgie, huiduitslag, geneesmiddelenkoorts
	Zelden	Gezichtsoedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexie
	Niet bekend	Hypoglykemie <sup>†</sup>
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Stomatitis, diarree, braken, misselijkheid.
	Soms	Pancreatitis, mondzweren
	Zeer zelden	Darmzweren
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Cholestase, hepatotoxiciteit
	Soms	Hepatische necrose
	Niet bekend	Portale hypertensie*, nodulaire regeneratieve hyperplasie*, sinusoidaal obstructiesyndroom*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Haaruitval
	Niet bekend	Fotosensibiliteitsreactie, erythema nodosum
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zelden	Voorbijgaande oligospermie

\*Bij patiënten met inflammatoire darmziekte, of IBD, een niet-geregistreerde indicatie

<sup>†</sup>Bij pediatrie patiënten

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

6-mercaptopurine is hepatotoxisch bij mens en dier. De histologische bevindingen bij de mens hebben hepatische necrose en cholestase aangetoond

De incidentie van hepatotoxiciteit varieert aanzienlijk en deze bijwerking kan bij elke dosis optreden maar vaker wanneer de aanbevolen dosis wordt overschreden.

Door monitoring van de leverfunctie kan hepatotoxiciteit vroegtijdig worden opgespoord. Deze is doorgaans reversibel als de behandeling met 6-mercaptopurine tijdig wordt gestaakt, maar er hebben zich gevallen van fatale leverbeschadiging voorgedaan.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

### **4.9 Overdosering**

#### Klachten en verschijnselen

Gastro-intestinale effecten, waaronder misselijkheid, braken, diarree en anorexie, kunnen vroege symptomen van overdosering zijn. Het belangrijkste toxische effect is op het beenmerg, resulterend in beenmergsuppressie. Hematologische toxiciteit is waarschijnlijk ernstiger bij chronische overdosering dan met een enkele inname van Xaluprine. Ook kunnen leverfunctiestoornis en gastro-enteritis optreden.

Het risico van overdosering is eveneens verhoogd wanneer xanthineoxidaseremmers gelijktijdig met 6-mercaptopurine worden gegeven (zie rubriek 4.5).

#### Behandeling

Aangezien er geen bekend antidotum is, moet het bloedbeeld nauwlettend worden gecontroleerd en moeten, zo nodig, algemene ondersteunende maatregelen samen met toepasselijke bloedtransfusie worden ingesteld. Actieve maatregelen (zoals het gebruik van actieve kool of maagspoeling) zijn in geval van een overdosis 6-mercaptopurine mogelijk niet effectief tenzij de procedure binnen 60 minuten na inname kan worden uitgevoerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastica, antimetabolieten, purineanaloga, ATC-code: L01BB02

#### Werkingsmechanisme

6-mercaptopurine is een inactieve prodrug die werkt als een purineantagonist maar waarvoor cellulaire opname en intracellulair anabolisme tot thioguaninenucleotiden vereist zijn alvorens het cytotoxisch wordt. De 6-mercaptopurinemetabolieten remmen de *novo* purinesynthese en purinenucleotide-interconversie. De thioguaninenucleotiden worden ook ingebouwd in nucleïnezuren en dit draagt bij aan de cytotoxische effecten van het werkzame bestanddeel.

Er is doorgaans sprake van kruisresistentie tussen 6-mercaptopurine en 6-thioguanine.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

De biologische beschikbaarheid van oraal 6-mercaptopurine vertoont een aanzienlijke interindividuele variabiliteit, waarschijnlijk als gevolg van het first-pass-metabolisme van 6-mercaptopurine. Bij orale toediening in een dosering van 75 mg/m<sup>2</sup> aan 7 pediatrische patiënten was de biologische beschikbaarheid gemiddeld 16% van de toegediende dosis, met een spreiding van 5 tot 37%.

In een vergelijkend onderzoek naar de biologische beschikbaarheid bij gezonde volwassen vrijwilligers (n=60) was 50 mg Xaluprine suspensie voor oraal gebruik bio-equivalent aan de tablet met 50 mg, het referentiemiddel, voor de AUC maar niet voor de C<sub>max</sub>. De gemiddelde (90%

betrouwbaarheidsinterval)  $C_{max}$  met de suspensie voor oraal gebruik was 39% (22% – 58%) hoger dan met de tablet, hoewel de variabiliteit tussen proefpersonen (% variatiecoëfficiënt) met de suspensie voor oraal gebruik (46%) lager was dan met de tablet (69%).

#### Biotransformatie

Het intracellulaire anabolisme van 6-mercaptopurine wordt door een aantal enzymen gekatalyseerd waarbij uiteindelijk 6-thioguaninenucleotiden (TGN's) worden gevormd, maar in de loop van dit proces ontstaan diverse intermediaire TGN's. De eerste stap wordt gekatalyseerd door hypoxanthineguaninesfosforibosyltransferase, waarbij thioinosinemonofosfaat (TIMP) wordt gevormd. 6-mercaptopurine ondergaat ook S-methylering door het enzym thiopurine-S-methyltransferase (TPMT), waarbij het inactieve methylmercaptopurine ontstaat. TPMT katalyseert echter ook de S-methylering van TIMP, de belangrijkste nucleotidemetabooliet, waarbij methylthioinosinemonofosfaat (mTIMP) wordt gevormd. Zowel TIMP als mTIMP zijn remmers van fosforibosylpyrofosfaatamidotransferase, een enzym dat belangrijk is bij de *novo* purinesynthese. Xanthineoxidase is het belangrijkste katabole enzym en dit zet 6-mercaptopurine om in de inactieve metabooliet 6-thiourinezuur. Dit wordt in de urine uitgescheiden. Ongeveer 7% van een orale dosis wordt binnen 12 uur na toediening als onveranderd 6-mercaptopurine uitgescheiden.

#### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van 6-mercaptopurine is  $90 \pm 30$  minuten, maar de werkzame metaboolieten hebben een langere halfwaardetijd (ongeveer 5 uur) dan de moederverbinding. De schijnbare lichaamsklaring bedraagt  $4832 \pm 2562$  ml/min/m<sup>2</sup>. De hoeveelheid 6-mercaptopurine die in de liquor cerebrosinalis terechtkomt, is gering.

De belangrijkste eliminatieroute voor 6-mercaptopurine is via metabolisme.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Genotoxiciteit

6-mercaptopurine is, net als andere antimetaboolieten, mutageen en veroorzaakt *in vitro* en *in vivo* chromosoomafwijkingen bij muizen en ratten.

#### Carcinogeniciteit

Gezien het genotoxische potentieel is 6-mercaptopurine mogelijk carcinogeen.

#### Teratogeniciteit

6-mercaptopurine veroorzaakt embryoletaliteit en ernstige teratogene effecten bij muis, rat, hamster en konijn in doses die voor de moeder niet toxisch zijn. Bij alle diersoorten zijn de mate van embryotoxiciteit en het type misvormingen afhankelijk van de dosis en het stadium van de dracht op het moment van toediening.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Xanthaangom  
Aspartaam (E951)  
Geconcentreerd frambozensap  
Sacharose  
Natriummethylparahydroxybenzoaat (E219)  
Natriumethylparahydroxybenzoaat (E215)  
Kaliumsorbaat (E202)  
Natriumhydroxide  
Gezuiverd water

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden

Na de eerste opening: 56 dagen.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

De fles zorgvuldig gesloten houden (zie rubriek 6.6).

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Fles van amberkleurig type III-glas met een kindveilige garantiesluiting (HDPE met bekleding van geëxpandeerd polyethyleen) met 100 ml suspensie voor oraal gebruik.

Elke verpakking bevat één fles, een LDPE-flesadapter en 2 doseerspuiten (een spuit met een maatverdeling tot 1 ml en een spuit met een maatverdeling tot 5 ml).

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### Veilige hantering

Iedereen die Xaluprine hanteert, moet voor en na toediening van een dosis de handen wassen. Om het risico van blootstelling te verlagen, moeten ouders en verzorgers bij het hanteren van Xaluprine wegwerphandschoenen dragen.

Aanraking van de huid en slijmvliezen met Xaluprine moet worden voorkomen. Als Xaluprine met de huid of slijmvliezen in aanraking komt, moeten deze onmiddellijk grondig met water en zeep worden gewassen. Gemorst materiaal moet onmiddellijk worden weggeveegd.

Vrouwen die zwanger zijn, van plan zijn zwanger te worden of borstvoeding geven, mogen Xaluprine niet hanteren.

Ouders/verzorgers en patiënten moeten worden geïnstrueerd Xaluprine buiten het bereik en zicht van kinderen te houden, bij voorkeur in een afgesloten kast. Accidentele inname kan voor kinderen dodelijk zijn.

De fles moet zorgvuldig gesloten worden gehouden ter bescherming van de integriteit van het product en om het risico van accidenteel morsen zo veel mogelijk te verkleinen.

De fles moet gedurende ten minste 30 seconden krachtig worden geschud om de suspensie voor oraal gebruik goed te mengen.

### Verwijdering

Xaluprine is cytotoxisch. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/727/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 maart 2012  
Datum van laatste verlenging: 18 november 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xaluprine 20 mg/ml suspensie voor oraal gebruik  
mercaptopurine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén ml suspensie bevat 20 mg mercaptopurine (als monohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook: natriummethylparahydroxybenzoaat (E219), natriumethylparahydroxybenzoaat (E215), kaliumsorbaat (E202), natriumhydroxide, aspartaam (E951) en sacharose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor oraal gebruik.

100 ml glazen fles  
Flesadapter  
1 ml- en 5 ml-doseerspuiten.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Innemen volgens de aanwijzingen van uw arts met gebruikmaking van de meegeleverde doseerspuiten.

Voor gebruik ten minste 30 seconden krachtig schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Na 56 dagen na de eerste opening afvoeren.

Openingsdatum

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.

De fles zorgvuldig gesloten houden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Nova Laboratories Ireland Limited

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

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/727/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xaluprine 20 mg/ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xaluprine 20 mg/ml suspensie voor oraal gebruik  
mercaptopurine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén ml suspensie bevat 20 mg mercaptopurine (als monohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook: natriummethylparahydroxybenzoaat (E219), natriumethylparahydroxybenzoaat (E215), kaliumsorbaat, natriumhydroxide, aspartaam (E951) en sacharose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor oraal gebruik.

100 ml.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Innemen volgens de aanwijzingen van uw arts met gebruikmaking van de meegeleverde doseerspuiten.

Voor gebruik gedurende ten minste 30 seconden krachtig schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Na 56 dagen na de eerste opening afvoeren.

Openingsdatum

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C

De fles zorgvuldig gesloten houden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Nova Laboratories Ireland Limited

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

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/727/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE****17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE****18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Xaluprine 20 mg/ml suspensie voor oraal gebruik**

mercaptopurine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Xaluprine en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Xaluprine en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Xaluprine bevat mercaptopurine. Deze stof maakt deel uit van een groep geneesmiddelen die cytotoxische middelen (of ook wel chemotherapie) worden genoemd.

Xaluprine wordt gebruikt bij acute lymfatische leukemie (ook wel acute lymfoblastische leukemie of ALL genoemd). Dit is een zich snel ontwikkelende ziekte waarbij het aantal nieuwe witte bloedcellen toeneemt. Deze nieuwe witte bloedcellen zijn onrijp (niet volledig gevormd) en niet in staat op de juiste wijze te groeien en te functioneren. De cellen kunnen daardoor geen infecties bestrijden en mogelijk bloedingen veroorzaken.

Raadpleeg uw arts als u meer wilt weten over deze ziekte.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

- U bent allergisch voor mercaptopurine of één van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U mag niet worden gevaccineerd met het gelekoortsvaccin zolang u Xaluprine inneemt omdat dit dodelijk kan zijn.

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- als u gevaccineerd bent met het gelekoortsvaccin;
- als u nier- of leverproblemen heeft, aangezien uw arts dan moet controleren of deze wel goed werken;
- als u een aandoening heeft waarbij uw lichaam te weinig aanmaakt van het enzym TPMT (thiopurinemethyltransferase), aangezien uw arts mogelijk de dosis van Xaluprine moet aanpassen;

- als u van plan bent een kind te krijgen. Dit geldt voor zowel mannen als vrouwen. Xaluprine kan de zaadcellen of eicellen aantasten (zie 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid' verder in de tekst).

Als u immunosuppressieve therapie krijgt, kunt u met het gebruik van Xaluprine een groter risico lopen op:

- tumoren, waaronder huidkanker. Daarom dient u bij het gebruik van Xaluprine overmatige blootstelling aan zonlicht te vermijden, beschermende kleding te dragen en een beschermende zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor te gebruiken.
- lymfoproliferatieve aandoeningen
  - o behandeling met Xaluprine vergroot uw kans om een soort kanker te krijgen die 'lymfoproliferatieve aandoening' wordt genoemd. Bij een behandelschema dat meerdere immunosuppressiva (waaronder thiopurinen) bevat, kan dit leiden tot overlijden.
  - o Een combinatie van meerdere gelijktijdig gegeven immunosuppressiva, verhoogt het risico op stoornissen van het lymfesysteem ten gevolge van een virale infectie (Epstein-Barr-virus (EBV)-geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen).

Met het gebruik van Xaluprine kunt u een groter risico lopen op:

- het ontwikkelen van een ernstige aandoening die 'macrofaagactivatiesyndroom' wordt genoemd (overmatige activatie van witte bloedcellen geassocieerd met ontsteking), die gewoonlijk optreedt bij mensen die bepaalde soorten artritis hebben

Sommige patiënten met inflammatoire darmziekte die 6-mercaptopurine ontvingen, ontwikkelden hepatosplenisch T-cellymfoom, een zeldzaam en agressief type kanker (zie rubriek 4, Mogelijke bijwerkingen).

#### *Infecties*

Wanneer u wordt behandeld met Xaluprine, is het risico op virus-, schimmel- en bacteriële infecties verhoogd en kunnen de infecties ernstiger zijn. Zie ook rubriek 4.

Vertel uw arts vóór aanvang van de behandeling of u al dan niet waterpokken, netelroos of hepatitis B (een door een virus veroorzaakte leverziekte) heeft gehad.

#### *NUDT15-genmutatie*

Als u een erfelijke mutatie in het NUDT15-gen (een gen dat betrokken is bij de afbraak van Xaluprine in het lichaam) heeft, heeft u een hoger risico op infecties en haaruitval en in dit geval kan uw arts u een lagere dosis geven.

Vermijd aanraking van uw huid, ogen of neus met Xaluprine. Als u per ongeluk wat in uw ogen of neus krijgt, spoel de plaats dan af met water.

Als u twijfelt of een van bovengenoemde punten op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker voor u Xaluprine inneemt.

#### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Bij kinderen werd soms een laag bloedsuikergehalte gezien, voornamelijk bij kinderen jonger dan zes jaar of met een lage body mass index (BMI). Praat met de arts van uw kind wanneer dat gebeurt.

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Xaluprine nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Informeert uw arts, verpleegkundige of apotheker met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- andere cytotoxische geneesmiddelen (chemotherapie) – bij gebruik samen met Xaluprine bestaat er een grotere kans op bijwerkingen, zoals bloedarmoede (anemie);
- allopurinol of febuxostat (voor de behandeling van jicht);
- via de mond ingenomen bloedverdunners (orale anticoagulantia);
- olsalazine of mesalazine (voor colitis ulcerosa, een darmaandoening)sulfazalazine (voor reumatoïde artritis of colitis ulcerosa).
- geneesmiddelen tegen epilepsie (anti-epileptica), zoals fenytoïne, carbamazepine. De bloedspiegels van anti-epileptica moeten mogelijk worden gecontroleerd en zo nodig moeten de doses worden aangepast.

### **Toediening van vaccins terwijl u Xaluprine inneemt**

Als u gevaccineerd moet worden, is het belangrijk dit vooraf met uw arts of verpleegkunde te bespreken. Vaccinaties met een levend vaccin (zoals kinderverlamming, mazelen, bof en rode hond) worden niet aangeraden, aangezien deze vaccins bij u een infectie kunnen veroorzaken als ze worden toegediend terwijl u Xaluprine gebruikt.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Xaluprine kan met voedsel of op een lege maag worden ingenomen. Maar als u voor een bepaalde methode kiest, moet deze elke dag dezelfde zijn.

Neem Xaluprine niet tegelijk in met melk of andere zuivelproducten, omdat het geneesmiddel hierdoor minder effectief kan zijn. Xaluprine moet ten minste 1 uur voor of 2 uur na melk of andere zuivelproducten worden ingenomen.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Neem Xaluprine niet in zonder eerst uw arts om advies te vragen als u van plan bent een kind te krijgen. Dit geldt voor zowel mannen als vrouwen. Xaluprine kan de zaadcellen of eicellen aantasten. Zolang u of uw partner Xaluprine inneemt, moet betrouwbare anticonceptie worden toegepast om zwangerschap te voorkomen. Zowel mannen als vrouwen moeten gedurende ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling effectieve anticonceptie blijven gebruiken. Als u al zwanger bent, moet u met uw arts overleggen voor u Xaluprine inneemt.

Xaluprine mag niet worden gehanteerd door vrouwen die zwanger zijn, van plan zijn zwanger te worden of die borstvoeding geven.

Geef geen borstvoeding wanneer u Xaluprine gebruikt. Vraag uw arts, apotheker of verloskundige om advies.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Xaluprine zal naar verwachting geen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken, maar er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om dit te bevestigen.

### **Xaluprine bevat aspartaam, natriummethylparahydroxybenzoesaat (E219), natriummethylparahydroxybenzoesaat (E215) en sucrose**

Dit geneesmiddel bevat 3 mg aspartaam (E951) per 1 ml. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame genetische aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt omdat het lichaam het niet goed kan verwijderen.

Xaluprine bevat ook natriummethylparahydroxybenzoesaat (E219) en natriummethylparahydroxybenzoesaat (E215), stoffen die (mogelijk vertraagd) een allergische reactie kunnen veroorzaken.

Xaluprine bevat sucrose. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voor u dit geneesmiddel inneemt. Dit middel kan het gebit aantasten.

### 3. Hoe neemt u dit middel in?

Xaluprine mag alleen aan u worden gegeven door een specialist die ervaring heeft met de behandeling van problemen met het bloed.

- Wanneer u Xaluprine inneemt, zal uw arts regelmatig bloedonderzoek uitvoeren. Dit wordt gedaan om het aantal en het type cellen in uw bloed te controleren en zeker te zijn dat uw lever goed werkt.
- Uw arts kan ook andere bloed- en urineonderzoeken laten uitvoeren om uw spiegel van urinezuur te controleren. Urinezuur is een van nature in het lichaam voorkomende chemische stof, waarvan de spiegels kunnen stijgen tijdens het gebruik van Xaluprine.
- Soms kan uw arts uw dosis Xaluprine wijzigen naar aanleiding van deze onderzoeken.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De gebruikelijke aanvangsdosering voor volwassenen, adolescenten en kinderen is tussen 25 - 75 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak per dag. Uw arts schrijft de juiste dosis aan u voor. Soms kan de arts uw dosis Xaluprine veranderen, bijvoorbeeld naar aanleiding van verschillende onderzoeken.

Het is belangrijk dat u Xaluprine 's avonds inneemt, zodat het geneesmiddel effectiever werkt.

U kunt uw geneesmiddel met voedsel of op een lege maag innemen, maar de methode die u kiest, moet elke dag dezelfde zijn. U moet uw geneesmiddel ten minste 1 uur voor of 2 uur na de inname van melk of andere zuivelproducten innemen.

Uw verpakking van Xaluprine bevat een fles met het geneesmiddel, een dop, een flesadapter en twee doseerspuiten (een spuit van 1 ml en een spuit van 5 ml). Gebruik altijd de meegeleverde spuiten om uw geneesmiddel in te nemen.

Het is belangrijk dat u de juiste doseerspuit voor uw geneesmiddel gebruikt. Uw arts of apotheker adviseert u welke spuit u moet gebruiken, afhankelijk van de dosis die is voorgeschreven.

De **kleinere** spuit van 1 ml – voorzien van markeringsstreepjes van 0,1 ml tot 1 ml – is om doses af te meten kleiner dan of gelijk aan 1 ml. U moet deze spuit gebruiken als de totale hoeveelheid die u moet innemen, kleiner is dan of gelijk aan 1 ml (elk streepje van 0,1 ml bevat 2 mg mercaptopurine).

De **grotere** spuit van 5 ml – met markeringsstreepjes van 1 ml tot 5 ml – is voor het afmeten van grotere doses dan 1 ml. U moet deze spuit gebruiken als de totale hoeveelheid die u moet innemen, meer is dan 1 ml (elk streepje van 0,2 ml bevat 4 mg mercaptopurine).

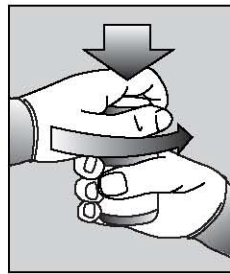
Als u een ouder of verzorger bent die het geneesmiddel toedient, moet u voor en na toediening van een dosis uw handen wassen. Als u gemorst heeft, moet u dit onmiddellijk wegvegen. Om het risico van blootstelling te verminderen, moeten bij het hanteren van Xaluprine wegwerphandschoenen worden gedragen.

Als Xaluprine met de huid, ogen of neus in aanraking komt, moeten deze onmiddellijk grondig met water en zeep worden gewassen.

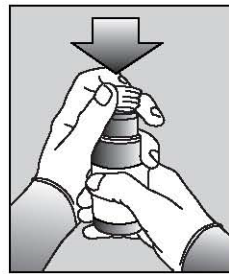
Volg onderstaande instructies op wanneer u het geneesmiddel gebruikt:



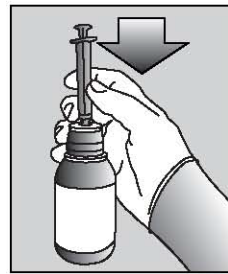
Afbeelding 1



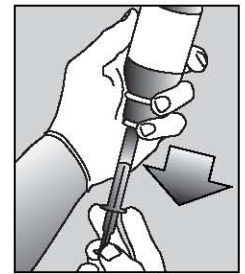
Afbeelding 2



Afbeelding 3



Afbeelding 4



Afbeelding 5

1. Trek vóór hantering van Xaluprine wegwerphandschoenen aan.
2. **De fles moet gedurende ten minste 30 seconden krachtig worden geschud** om het geneesmiddel goed te mengen (**Afbeelding 1**).
3. Verwijder de flesdop (**Afbeelding 2**) en duw de adapter stevig in de bovenkant van de fles en laat deze zitten voor toekomstig doses (**Afbeelding 3**).
4. Duw de punt van de doseerspuit in de opening in de adapter (**Afbeelding 4**). **Uw arts of apotheker zal tegen u zeggen welke spuit u moet gebruiken, die van 1 ml of die van 5 ml, om de juiste dosis toe te dienen.**
5. Houd de fles ondersteboven (**Afbeelding 5**).
6. Trek de zuiger van de spuit terug zodat het geneesmiddel vanuit de fles in de spuit wordt gezogen. Trek de zuiger terug tot het punt op de maatverdeling dat overeenkomt met de voorgeschreven dosis (**Afbeelding 5**). Vraag altijd uw arts of verpleegkundige om advies als u twijfelt over hoeveel geneesmiddel in de spuit moet worden opgezogen.
7. Draai de fles weer rechtop en verwijder zorgvuldig de spuit van de adapter, waarbij u de spuit bij de cilinder vasthoudt en niet bij de zuiger.
8. Breng de punt van de spuit voorzichtig in uw mond en tegen de binnenkant van uw wang.
9. Duw de zuiger langzaam en voorzichtig omlaag om het geneesmiddel voorzichtig tegen de binnenkant van uw wang te spuiten en slik het middel door. Duw de zuiger NIET krachtig omlaag of spuit het geneesmiddel NIET achter in uw mond of keel, omdat u zich dan kunt verslikken.
10. Neem de spuit uit uw mond.
11. Slik de dosis van het middel door en drink dan wat water, waarbij u ervoor zorgt dat er geen geneesmiddel in uw mond achterblijft.
12. Plaats de dop terug op de fles maar laat de adapter op z'n plaats zitten. Zorg ervoor dat de dop goed dicht zit.
13. Was de spuit met warm water en spoel deze goed af. Houd de spuit onder water en beweeg de zuiger een aantal keren op en neer om ervoor te zorgen dat de binnenkant van de spuit schoon is. Laat de spuit aan de lucht helemaal opdrogen voor u deze opnieuw gebruikt voor toediening. Droog de spuit niet af. Bewaar de spuit met het geneesmiddel op een schone plaats.

Herhaal het bovenstaande voor elke dosis volgens de instructies van uw arts of apotheker.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer Xaluprine heeft ingenomen dan moet, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ga onmiddellijk naar een ziekenhuis. U kunt zich misselijk voelen, moeten braken of diarree hebben. Neem de geneesmiddelverpakking en deze bijsluiter mee.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Zeg dit tegen uw arts. **Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.**

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van uw geneesmiddel tenzij uw arts dit tegen u zegt, anders krijgt u mogelijk een terugval van uw aandoening.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen, neem dan onmiddellijk contact op met uw specialist of ga onmiddellijk naar een ziekenhuis:**

Allergische reacties; de verschijnselen hiervan zijn onder meer:

- huiduitslag
- hoge lichaamstemperatuur
- gewrichtspijn
- opgezwollen gezicht
- huidknobbeltjes (erythema nodosum) (de frequentie is niet bekend)

Verschijnselen van koorts of infectie (keelpijn, pijnlijke mond of plasproblemen)

Een **onverwachte** bloeditstorting of bloeding, aangezien dit kan betekenen dat er te weinig bloedcellen van een bepaald type worden gevormd

Als u zich **plotseling** niet goed voelt (zelfs bij een normale lichaamstemperatuur), buikpijn heeft en misselijk bent, zou dit een teken van een ontstoken alvleesklier (pancreas) kunnen zijn

Geelverkleuring van het oogwit of de huid (geelzucht)

Als u diarree heeft

Neem contact op met uw arts als zich bij u een van de volgende bijwerkingen voordoet die ook met dit geneesmiddel kunnen optreden:

#### **Zeer vaak (komt bij meer dan 1 op de 10 mensen voor)**

- een daling van het aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes (kan blijken bij bloedonderzoek)

#### **Vaak (komt bij minder dan 1 op de 10 mensen voor)**

- misselijkheid of braken
- leverschade – dit kan blijken bij bloedonderzoek
- een daling van het aantal rode bloedcellen, waardoor u zich moe, zwak of kortademig kunt voelen – (dit wordt bloedarmoede (anemie) genoemd)
- verlies van eetlust
- diarree
- ontsteking van de mond (stomatitis)

#### **Soms (komt bij minder dan 1 op de 100 mensen voor)**

- mondzweren
- ontstoken alvleesklier
- gewrichtspijn
- huiduitslag
- koorts
- blijvende schade aan de lever (hepatische necrose)

### **Zelden (komt bij minder dan 1 op de 1000 mensen voor)**

- haaruitval
- bij mannen: tijdelijk een laag aantal zaadcellen
- opgezwollen gezicht
- verschillende soorten kanker, waaronder bloed-, lymfe- en huidkankers

### **Zeer zelden (komt bij minder dan 1 op de 10.000 mensen voor)**

- een andere vorm van leukemie dan wordt behandeld
- darmzweren

### **Overige bijwerkingen (frequentie niet bekend)**

- een zeldzaam type kanker (hepatosplenisch T-cellymfoom), (zie rubriek 2, Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?).
- overgevoeligheid voor zonlicht die huidreacties veroorzaakt

### **Extra bijwerkingen die bij kinderen en adolescenten kunnen voorkomen**

Laag bloedsuikergehalte (hypoglykemie) - de frequentie is niet bekend.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden, bij voorkeur in een afgesloten kast. Per ongeluk innemen kan voor kinderen dodelijk zijn.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de fles na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 25°C.
- De fles zorgvuldig gesloten houden om bederf van het geneesmiddel te voorkomen en het risico van per ongeluk morsen te verkleinen.
- Na de eerste opening van de fles eventuele ongebruikte inhoud na 56 dagen weggoaien.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is mercaptopurine (als monohydraat). Eén ml suspensie bevat 20 mg mercaptopurinemonohydraat.

De andere stoffen in dit middel zijn xanthaangom, aspartaam (E951), geconcentreerd frambozensap, sacharose, natriummethylparahydroxybenzoaat (E219), natriumethylparahydroxybenzoaat (E215), kaliumsorbaat (E202), natriumhydroxide en gezuiverd water (zie rubriek 2 voor aanvullende informatie over aspartaam, natriummethylparahydroxybenzoaat (E219), natriumethylparahydroxybenzoaat (E215) en sucrose).

**Hoe ziet Xaluprine eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Xaluprine is een roze tot bruine suspensie voor oraal gebruik. Het wordt geleverd in glazen flessen van 100 ml die zijn voorzien van een dop met kindveilige sluiting. Elke verpakking bevat één fles, een flesadapter en twee doseerspuiten (een spuit met een maatverdeling tot 1 ml en een spuit met een maatverdeling tot 5 ml). Uw arts of apotheker zal u vertellen welke doseerspuit u moet gebruiken afhankelijk van de voorgeschreven dosis.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).