Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għall-Xaluprine, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-(EMA/T/0000287233) qed jiġu immarkati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xaluprine

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xaluprine 20 mg/ml sospensjoni orali

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Ml wieħed ta’ sospensjoni fih 20 mg ta’ mercaptopurine monohydrate

Eċċipjent b’effett magħruf:

Ml wieħed ta’ sospensjoni fih 3 mg aspartame, 1 mg methyl parahydroxylbenzoate (bħala l‑melħ tas‑sodju), 0.5 mg ethyl parahydroxybenzoate (bħala l-melħ tas-sodju) u sucrose (traċċa).

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

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Sospensjoni orali.

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

**4. TAGĦRIF 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-superviżjoni ta’ tabib jew ta’ professjonisti oħrajn tal-kura tas-saħħa b’esperjenza fl-immanniġġar 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-fażi ta’ kura, id-dożi tal-bidu jew dawk fil-mira ġeneralment ivarjaw bejn 25-75 mg/m2 skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) kuljum, iżda għandhom ikunu aktar baxxi f’pazjenti b’attività mnaqqsa jew nieqsa tal-enzima Thiopurine Methyl Transferase (TPMT) jew nudix hydrolase 15 (NUDT15) (ara sezzjoni 4.4).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **25 mg/m2** | **50 mg/m2** | **75 mg/m2** |
| BSA (m2) | Doża (mg) | Volum (ml) | BSA (m2) | Doża (mg) | Volum (ml) | BSA (m2) | 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 |

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*

Minħabba li l-farmakokinetika ta’ mercaptopurine ma ġietx studjata formalment fl-indeboliment renali, ma jistgħux jingħataw rakkomandazzjonijiet dwar doża speċifika. Minħabba 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-dożi 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*

Minħabba li l-farmakokinetika ta’ mercaptopurine ma ġietx studjata formalment fl-indeboliment epatiku, ma jistgħux jingħataw rakkomandazzjonijiet dwar doża speċifika. Minħabba li hemm il‑potenzjal għal eliminazzjoni mnaqqsa ta’ mercaptopurine, għandha tingħata kunsiderazzjoni biex id‑dożi 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*

Mercaptopurine huwa wkoll disponibbli f’forma ta’ pillola. Is-sospensjoni orali u l-pilloli ta’ 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’ mercaptopurine. Meta allopurinol u mercaptopurine jingħataw flimkien huwa essenzjali li tingħata biss kwart tad‑doża tas-soltu ta’ mercaptopurine. Inibituri oħra ta’ xanthine oxidase għandhom jiġu evitati (ara sezzjoni 4.5).

*Pazjenti b’varjant TPMT*

Mercaptopurine huwa metabolizzat mill-enzima polimorfika TPMT. Pazjenti li wirtu ammont żgħir jew nuqqas ta’ attività ta’ TPMT huma f’riskju ogħla għal tossiċità severa minn dożi konvenzjonali ta’ mercaptopurine u ġeneralment jeħtieġu tnaqqis sostanzjali fid-doża. Ġenotipar jew fenotipar ta’ TPMT jistgħu jintużaw biex jidentifikaw pazjenti b’attività nieqsa jew imnaqqsa ta’ TPMT. L‑ittestjar 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).

*Pazjenti b’varjant NUDT15*

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

Metodu ta’ kif għandu jingħata

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

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

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

Mercaptopurine juri varjazzjoni diurnali fir-rigward tal-farmakokinetika u l-effikaċja. L-għoti filgħaxija meta mqabbel mal-għoti filgħodu jista’ jnaqqas ir-riskju ta’ rikaduta. Għalhekk id-doża ta’ kuljum ta’ Xaluprine għandha tittieħed filgħaxija.

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

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Ċitotossiċità u monitoraġġ ematoloġiku

Kura bi 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 mercaptopurine jitwaqqaf kmieni biżżejjed.

Pazjenti b’varjant TPMT

Il-pazjenti b’varjant li jintiret fil-ġene TPMT li jirriżulta f’defiċjenza jew nuqqas tal-enzima TPMT huma sensittivi ħafna għall-effett majelosuppresiv ta’ mercaptopurine u suxxettibbli għall-iżvilupp ta’ dipressjoni rapida tal-mudullun wara l-bidu ta’ kura bi 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’ tossiċità severa. Għalhekk il-monitoraġġ bir-reqqa tal-għadd tad-demm huwa neċessarju. Ġeneralment 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 mercaptopurine f’kombinazzjoni ma’ ċitotossiċi oħra (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti b’varjant NUDT15

Il-pazjenti li wirtu varjant fil-ġene NUDT15 jinsabu f’riskju miżjud għal tossiċità b’mercaptopurine severa, bħal lewkopenija u alopeċja, minn dożi konvenzjonali ta’ terapija b’thiopurine. Ġeneralment 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-demm.

Immunosuppressjoni

It-tilqim permezz ta’ vaċċin b’organiżmu ħaj għandu l-potenzjal li jikkawża infezzjoni fl-ospiti immunokompromessi. Għalhekk, tilqim permezz ta’ vaċċini b’organiżmi ħajjin mhuwiex irrakkomandat.

Fil-każijiet kollha, il-pazjenti f’remissjoni m’għandhomx jirċievu vaċċini ta’ organiżmu ħaj sakemm il-pazjent jitqies li jista’ jwieġeb għall-vaċċin. L-intervall bejn it-twaqqif tal-kimoterapija u r-restawr tal-ħila tal-pazjent li jwieġeb għall-vaċċin jiddependi mill-intensità u t-tip ta’ medikazzjonijiet li jikkawżaw l-immunosopressjoni li jintużaw, il-marda sottostanti u fatturi oħra.

Id-dożaġġ ta’ mercaptopurine jista’ jkollu bżonn jitnaqqas meta dan l-aġent jiġi kkombinat ma’ prodotti mediċinali oħra li t-tossiċità primarja jew sekondarja tagħhom hija l-mijelosuppressjoni (ara sezzjoni 4.5).

Epatotossiċità

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-suffejra (ara sezzjoni 4.8).

Tossiċità renali

Matul l-induzzjoni ta’ remissjoni meta tkun qiegħda sseħħ liżi rapida taċ-ċelloli, il-livelli tal-aċidu uriku fid-demm u fl-awrina għandhom jiġu mmonitorjati minħabba li tista’ tiżviluppa l-iperuriċemija u/jew l-hyperuricosuria, bir-riskju ta’ nefropatija tal-aċidu uriku. L-idratazzjoni u l-alkalinizzazzjoni tal-awrina jistgħu jimminimizzaw 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’ ≥ 1/100 sa < 1/10 (“komuni”) f’pazjenti kkurati għall-indikazzjoni mhux liċenzjata mard infjammatorju tal-musrana.

Mutaġeniċità u karċinoġeniċità

Il-pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu terapija immunosuppressiva, inkluż mercaptpurine, huma f'żieda fir-riskju li jiżviluppaw disturbi limfoproliferattivi u tumuri oħrajn, b'mod partikolari kankrijiet tal-ġilda (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 reġimen tal-kura li fih diversi immunosuppressanti (inkluż thiopurines) għandu jintuża b'kawtela minħabba li dan jista' jwassal għal disturbi limfoproliferattivi, xi wħud b'fatalitajiet irrapportati. Kombinament ta' diversi immunosuppressanti, mogħtija b'mod konkomitanti jżid ir-riskju ta' disturbi limfoproliferattivi assoċjati mal-virus ta' Epstein-Barr (EBV).

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

Fid-dawl tal-azzjoni tiegħu fuq l-aċidu deossiribonuklejku ċellulari (DNA) 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 mercaptopurine) jew b’mercaptopurine, jew bi jew mingħajr kura konkomittanti 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-suxxetibbiltà 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), minħabba li dawn huma fatturi ta' attivazzjoni magħrufa tal-MAS.

Infezzjonijiet

Il-pazjenti kkurati b’mercaptopurine biss jew flimkien ma’ aġenti immunosoppressivi oħra, inkluż kortikosterojdi, 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 jiġux 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 irrappurtati każijiet f’pazjenti li rċevew mercaptopurine għal ALL.

Esponiment għall-UV

Il-pazjenti trattati b’mercaptopurine huma aktar sensittivi għax-xemx. L-esponiment għad-dawl tax-xemx u d-dawl UV għandu jiġi limitat u l-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati biex jilbsu lbies protettiv u biex jużaw protezzjoni kontra x-xemx b’fattur ta’ protezzjoni għolja.

Disturbi metaboliċi u nutrittivi

Analogi tal-purini (azathioprine u mercaptopurine) jista’ jinterferixxi mal-passaġġ ta’ niacin, u potenzjalment iwassal għal defiċjenza ta’ aċidu nikotiniku (pellagra). Ġew irrappurtati każijiet ta’ pellagra bl-użu ta’ analogi tal-purini, b’mod partikolari f’pazjenti b’mard infjammatorju kroniku tal-musrana. Id-dijanjożi ta’ pellagra għandha tiġi kkunsidrata f’pazjenti b’raxx lokalizzat b’pigmentazzjoni (dermatite), gastroenterite, jew nuqqasijiet newroloġiċi inkluż deterjorament konjittiv. Għandha tinbeda kura medika xierqa b’supplimenti ta’ niacin/nicotinamide.

Popolazzjoni pedjatrika

Każijiet ta’ ipogliċemija sintomatika ġew irrappurtati fi tfal b’ALL li rċevew mercaptopurine (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-każijiet irrappurtati kienu fi tfal taħt l-età ta’ sitt snin jew b’indiċi tal-piż tal-ġisem baxx.

Interazzjonijiet

Meta anti-koagulanti orali jingħataw flimkien ma’ mercaptopurine, huwa rrakkomandat monitoraġġ imsaħħaħ 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. L’ebda tagħrif klinika jew mhux klinika ma hu disponnibli fuq il-użu ta’ aspartame fit trabi b’eta’ inqas min 12 il‑ġimgħa.

Fih ukoll sodium methyl parahydroxybenzoate u sodium ethyl parahydroxybenzoate li jista’ jikkawża reazzjonijiet allerġiċa (li jistgħu jittardjaw).

Din il-mediċina fiha sucrose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta’ intolleranza għall‑fructose, malassorbiment tal-glucose-galactose jew nuqqas ta’ sucrase‑isomaltase, m’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**

Effetti tal-ikel fuq mercaptopurine

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

Effetti ta’ mercaptopurine fuq prodotti mediċinali oħra

*Vaċċini*

L-għoti konkomittanti 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’organiżmi ħajjin mhuwiex irrakkomandat f’individwi immunokompromessi (ara sezzjoni 4.4).

*Antikoagulanti*

Ġiet irrapportata inibizzjoni tal-effett anti-koagulanti ta’ warfarin, meta jingħata ma’ mercaptopurine. Huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ tal-valur tal-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali) matul l-għoti konkomittanti ma’ anti-koagulanti orali.

*Antiepilettiċi*

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

*Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol u inibituri oħra ta’ xanthine oxidase*

L-attività ta’ xanthine oxidase hija inibita minn allopurinol, oxipurinol u thiopurinol, li twassal għal konverżjoni mnaqqsa ta’ 6‑thioinosinic acid bijoloġikament attiv għal 6‑thiouric acid bijoloġikament inattiv. Meta allopurinol u Xaluprine jingħataw b’mod konkomittanti huwa essenzjali li tingħata biss kwart tad-doża tas-soltu ta’ Xaluprine minħabba li allopurinol jnaqqas ir-rata ta’ metaboliżmu ta’ mercaptopurine permezz ta’ xanthine oxidase. Barra minn hekk inibituri oħra ta’ xanthine oxidase, bħal febuxostat, jistgħu jnaqqsu l-metaboliżmu ta’ mercaptopurine u l-għoti konkomittanti mhuwiex irrakkomandat minħabba li d-dejta mhijiex suffiċjenti biex jiġi stabbilit tnaqqis xieraq fid-doża.

*Aminosalicylates*

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

*Infliximab*

Ġew osservati interazzjonijiet bejn azathioprine, promediċina ta’ mercaptopurine, u infliximab. Il-pazjenti li rċevew azathioprine kellhom żidiet temporanji f’6‑TGN (nucleotide ta’ 6‑thioguanine, metabolit attiv ta’ azathioprine) u tnaqqis fl-għadd medju ta’ lewkoċiti fl-ewwel ġimgħat wara l-infużjoni ta’ infliximab, li reġgħu lura għal-livelli li kienu qabel wara 3 xhur.

*Methotrexate*

Methotrexate (20 mg/m2 mogħti mill-ħalq) żied l-espożizzjoni għal mercaptopurine (erja taħt il-kurva, AUC) b’madwar 31% u methotrexate (2 jew 5 g/m2 ġol-vina) żied l-AUC ta’ mercaptopurine b’69% u 93%, rispettivament. Meta tingħata fl-istess ħin ma’ doża għolja ta’ methotrexate, id-doża ta’ mercaptopurine jaf ikollha bżonn tiġi aġġustata.

*Ribavirin*

Ribavirin jinibixi l-enzima, inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH), u jwassal għal produzzjoni aktar baxxa tan-nukleotidi ta’ thioguanine attivi (TGNs). Ġiet irrappurtata mijelosuppressjoni severa wara għoti konkomitanti ta’ promediċina ta’ mercaptopurine u ribavirin; għalhekk mhux rakkomandat l-għoti konkomitanti ta’ ribavirin u mercaptopurine (ara sezzjoni 5.2).

*Aġenti mijelosuppressivi*

Meta mercaptopurine jiġi kkombinat ma’ aġenti mijelosuppressivi oħra għandha tintuża l-kawtela; jista’ jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża abbażi ta’ monitoraġġ ematoloġiku (ara sezzjoni 4.4).

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Evidenza tat-teratoġeniċità ta’ 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 jew sitt xhur rispettivament wara li jkunu rċevew l-aħħar doża. Studji fuq l-annimali jindikaw effetti embrijotossiċi 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 mercaptopurine. Kien hemm ukoll rapporti ta’ abnormalitajiet konġenitali u abort spontanju wara l‑espożizzjoni jew tal-omm jew tal-missier. Ġew irrapportati abnormalitajiet konġenitali multipli wara l-kura tal-omm bi mercaptopurine f’kombinazzjoni ma’ sustanzi oħra ta’ kimoterapija.

Rapport epidemjoloġiku aktar reċenti jissuġġerixxi 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 konġenitali 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 ematoloġiċi u tas-sistema immuni.

Fuq bażi okkażjonali ġiet irrappurtata kolestażi tat-tqala flimkien ma’ terapija azathioprine (promediċina ta’ mercaptopurine). Għandha ssir valutazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju għall-omm u l-impatt fuq il-fetu, jekk tiġi kkonfermata kolestażi tat-tqala.

Treddigħ

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 ireddgħu.

Fertilità

L-effett tal-kura bi 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-adoloxxenza. Ġiet irrapportata oligospermia profonda temporanja wara l-espożizzjoni għal mercaptopurine f’kombinazzjoni ma’ kortikosterojdi.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Ma saru l-ebda studji fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. L-effett detrimentali 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 mercaptopurine hija t-trażżin tal-mudullun li jwassal għal lewkopenija u tromboċitopenja.

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 (≥1/10), komuni (≥1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥1/1000 sa < 1/100), rari (≥1/10,000 sa < 1/1000), rari ħafna (< 1/10,000) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F’kull grupp ta’ frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom.

| **Klassi tas-sistemi tal-organi**  | **Frekwenza** | **Reazzjoni avversa** |
| --- | --- | --- |
| 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-demm 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-mediċina |
| Rari | Edema fil-wiċċ |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Komuni | Anoreksja |
| Mhux magħruf | Ipogliċemija†, pellagra (ara sezzjoni 4.4) |
| Disturbi gastro-intestinali | Komuni | Dijarea, rimettar, nawżja, pankreatite\* |
| Mhux komuni | Ulċeri orali  |
| Rari | Pankreatite |
| Rari ħafna | Ulċeri intestinali  |
| Mhux magħruf | Stomatite, keilite |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | Komuni | Stasi biljari, epatotossiċità |
| Mhux komuni | Nekrożi 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  |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Mhux magħruf | Infjammazzjoni tal-mukuża |
| Investigazzjonijiet | Mhux magħruf | Tnaqqis fil-fatturi ta’ koagulazzjoni |

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

† Fil-popolazzjoni pedjatrika

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

Mercaptopurine huwa epatotossiku fl-annimali u fuq il-bniedem. Is-sejbiet istoloġiċi fuq il-bniedem urew nekrożi epatika u stasi biljari.

L-inċidenza tal-epatotossiċità tvarja b’mod konsiderevoli u tista’ sseħħ bi kwalunkwe doża imma b’mod aktar frekwenti meta d-doża rrakkomandata tinqabeż.

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

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**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-tossiċità ematoloġika tkun aktar profonda b’dożi eċċessivi kroniċi milli b’inġestjoni 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 konkomittanti ma’ mercaptopurine (ara sezzjoni 4.5).

Immaniġġar

Minħabba li ma hemm l-ebda antidotu magħruf, l-istampa tad-demm għandha tiġi mmonitorjata bir‑reqqa u għandhom jinbdew miżuri ġenerali ta’ appoġġ, flimkien ma’ trasfużjoni xierqa tad-demm, jekk ikun hemm bżonn. Miżuri attivi (bħall-użu ta’ faħam attivat jew ħasil gastriku) jistgħu ma jkunux effettivi fil-każ ta’ doża eċċessiva b’mercaptopurine sakemm il-proċedura ma ssirx fi żmien siegħa mill-inġestjoni.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Mercaptopurine huwa pro-mediċina inattiva li taġixxi bħala antagonist ta’ purine imma teħtieġ it‑teħid ċellulari u l-anaboliżmu intraċellulari għan-nukleotidi ta’ thioguanine biex issir ċitotossika. Il‑metaboliti ta’ mercaptopurine jinibixxu s-sinteżi *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 mercaptopurine u 6‑thioguanine.

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Assorbiment

Il-bijodisponibilità ta’ mercaptopurine orali turi varjabilità inter-individwali konsiderevoli, li probabbilment tirriżulta mill-metaboliżmu tal-ewwel mogħdija tiegħu. Meta ngħata b’mod orali f’doża ta’ 75 mg/m2 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 bijoekwivalenti għall-pillola ta’ referenza ta’ 50mg għal AUC, imma mhux għal Cmax. Il-medja (90% CI) ta’ Cmax bis-sospensjoni orali kienet 39% (22% ‑ 58%) ogħla mill-pillola għalkemm kien hemm inqas varjabilità bejn is-suġġetti (%C.V) bis‑sospensjoni orali (46%) milli bil-pillolla (69%).

Bijotrasformazzjoni

L‑anaboliżmu intraċellulari ta’ mercaptopurine huwa kkatalizzat minn bosta enzimi biex eventwalment jiffurmaw in-nukleotidi ta’ thioguanine (TGNs), iżda fil-proċess għat-TGNs jiġu ffurmati varjetà ta’ TGNs intermedjarji. L-ewwel pass huwa kkatalizzat bi hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase li jipproduċi thioinosine monophosphate (TIMP). Passi aktar tardivi jinvolvu l-enzimi inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) u guanine monophosphate synthetase. 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-sinteżi de novo ta’ purine. Xanthine oxidase huwa l-enzima katabolika ewlenija u jikkonverti lil mercaptopurine fil-metabolit inattiv, 6‑thiouric acid. Dan jiġi eliminat fl-awrina. Madwar 7% tad-doża orali tiġi eliminata bħala mercaptopurine mhux mibdul fi żmien 12-il siegħa wara l-għoti.

Eliminazzjoni

Il-half-life ta’ eliminazzjoni ta’ 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/m2. Hemm dħul baxx ta’ mercaptopurine fil-fluwidu ċerebrospinali.

Ir-rotta ewlenija għall-eliminazzjoni ta’ mercaptopurine hija permezz tal-metaboliżmu.

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

Ġenotossiċità

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

Karċinoġeniċità

Minħabba l-potenzjal ġenotossiku tiegħu, mercaptopurine huwa potenzjalment karċinoġeniku.

Teratoġeniċità

Mercaptopurine jikkawża embrijuletalità u effetti teratoġeniċi severi fil-ġrieden, firien, ħamsters u l‑fniek f’dożi li mhumiex tossiċi għall-omm. Fl-ispeċi kollha, il-grad ta’ embrijutossiċità u t-tip ta’ malformazzjonijiet jiddependu fuq id-doża u l-istadju tal-ġestazzjoni fil-ħin tal-għoti.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Gomma ta’ Xanthan

Aspartame (E951)

Meraq ikkonċentrat tal-lampun

Sucrose

Sodium methyl parahydroxybenzoate (E219)

Sodium ethyl parahydroxybenzoate (E215)

Potassium sorbate (E202)

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

Ilma ppurifikat

**6.2 Inkompatibbilitajiet**

Mhux applikabbli.

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

18-il xahar

Wara li jinfetaħ: 56 jum.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 25ºC.

Żomm il-flixkun magħluq sewwa. (ara sezzjoni 6.6).

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

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

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

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

Immaniġġar sigur

Kull min jimmaniġġa Xaluprine għandu jaħsel idejh qabel u wara l-għoti 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 ireddgħu ma għandhomx jimmaniġġaw Xaluprine.

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

Żomm il-flixkun magħluq sew biex tipproteġi l-integrità tal-prodott u timminimizza r-riskju ta’ tixrid aċċidentali.

Il-flixkun għandu jitħawwad sew għal mill-inqas 30 sekonda biex tiżgura li s-sospensjoni orali tkun tħalltet 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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Il-Ġermanja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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-aħħar tiġdid: 18 ta’ Novembru 2016

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

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

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

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

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effikaċi tal-prodott mediċinali**

**A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

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

Pronav Clinical Ltd.

Unit 5

Dublin Road Business Park

Carraroe, Sligo

F91 D439

Irlanda

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Il-Ġermanja

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

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

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

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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

Ir-rekwiżiti 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.

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

**A. TIKKETTAR**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xaluprine 20 mg/ml sospensjoni orali

mercaptopurine monohydrate

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

Ml wieħed ta’ sospensjoni fih 20 mg mercaptopurine 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. GĦAMLA 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 JINGĦATA**

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 GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Ċitotossiku.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS:

Armi 56 jum wara li jinfetaħ għall-ewwel darba.

Data miftuħa

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 25ºC.

Żomm il-flixkun 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-liġijiet lokali.

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

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Il-Ġermanja

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

EU/1/11/727/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**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 inkluż.

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

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xaluprine 20 mg/ml sospensjoni orali

mercaptopurine monohydrate

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

Ml wieħed ta’ sospensjoni fih 20 mg ta’ mercaptopurine 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Sospensjoni orali.

100 ml.

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

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

Ħawwad 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 GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Ċitotossiku

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS:

Armi 56 jum wara li jinfetaħ għall-ewwel darba.

Data miftuħa

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 25ºC.

Żomm il-flixkun 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-liġijiet lokali

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

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Il-Ġermanja

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

EU/1/11/727/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**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’ TAGĦRIF**

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Xaluprine 20 mg/ml sospensjoni orali**

mercaptopurine monohydrate

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżar jew l-infermier tiegħek.
3. Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
4. Jekk ikollok xi effetti sekondarji kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Xaluprine u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Xaluprine

3. Kif għandek tieħu Xaluprine

4. Effetti sekondarji possibbli

1. Kif taħżen Xaluprine
2. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Xaluprine u għalxiex jintuża**

Xaluprine fih mercaptopurine monohydrate. Dan jagħmel parti minn grupp ta’ mediċini msejħa ċitotossiċi (msejħa wkoll kimoterapija).

Xaluprine jintuża fil-lewkimja limfoblastika akuta (msejħa wkoll lewkimja limfoċitika akuta jew ALL). Din hija marda li tiżviluppa malajr li żżid in-numru ta’ ċelloli tad-demm bojod ġodda. Dawn iċ‑ ċelloli tad-demm 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 emorraġija.

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

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Xaluprine**

1. **Tiħux Xaluprine** jekk inti allerġiku għal mercaptopurine jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
2. **Tiħux il-vaċċin** tad-deni l-isfar waqt li qiegħed tieħu Xaluprine għaliex jista’ jkun fatali.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel ma tieħu Xaluprine:

* jekk riċentement irċivejt jew se tirċievi tilqima (vaċċin).
* jekk ħadt il-vaċċin tad-deni l-isfar.
* jekk għandek problemi fil-kliewi 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 msejħa TPMT (thiopurine methyltransferase) jew NUDT15 (nudix hydrolase 15), 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, treddigħ u fertilità’ hawn taħt).

Jekk qed tirċievi terapija immunosuppressiva, li tieħu Xaluprine jista’ jpoġġik f'riskju akbar ta’:

1. tumuri, inkluż kanċer tal-ġilda. Għaldaqstant, meta tieħu Xaluprine, evita esponiment eċċessiv għad-dawl tax-xemx, ilbes ilbies protettiv u uża prodotti ta’ protezzjoni kontra x-xemx b’fattur ta’ protezzjoni għoli
2. disturbi limfoproliferattivi
* 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.
* Kombinament ta’ diversi immunosuppressanti, mogħtija b’mod konkomitanti jżid ir-riskju ta’ disturbi tas-sistema limfatika minħabba infezzjoni virali (disturbi limfoproliferattivi assoċjati mal-virus ta’ Epstein-Barr (EBV)).

Jekk tieħu Xaluprine jista’ jpoġġik f'riskju 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 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, ħruq ta’ Sant’Antnin jew epatite B (marda tal-fwied ikkawżata minn virus).

*Testijiet tad-demm*

It-trattament b’mercaptopurine jista’ jaffettwa l-mudullun tiegħek. Dan ifisser li jista’ jkollok numru mnaqqas ta’ ċelluli bojod tad-demm, plejtlits u (b’mod inqas komuni) ċelluli ħomor tad-demm fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek se jwettaq testijiet tad-demm frekwenti u regolari waqt it-trattament. Dan sabiex jimmonitorja l-livelli ta’ dawn iċ-ċelluli fid-demm tiegħek. Jekk it-trattament jitwaqqaf kmieni biżżejjed, iċ-ċelluli tad-demm tiegħek se jirritornaw għan-normal.

*Funzjoni tal-fwied*

Mercaptopurine huwa tossiku għall-fwied tiegħek. Għalhekk, it-tabib tiegħek se jwettaq testijiet tal-funzjoni tal-fwied frekwenti u regolari meta tkun qed tieħu mercaptopurine. Jekk diġà għandek marda tal-fwied, jew jekk qed tieħu medikazzjonijiet oħra li jistgħu jaffettwaw il-fwied tiegħek, it-tabib tiegħek se jwettaq testijiet aktar frekwenti. Jekk tinnota li l-abjad ta’ għajnejk jew il-ġilda tiegħek tinbidel għal safra (suffejra), għid lit-tabib tiegħek immedjatament peress li jista’ jkollok bżonn twaqqaf it-trattament tiegħek immedjatament.

*TPMT u varjanti tal-ġene NUDT15*

Jekk inti writt varjanti tat-TPMT u/jew tal-ġeni NUDT15 (ġeni li huma involuti 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.

*Defiċjenza ta’ vitamina B3 (pellagra)*

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok dijarea, raxx lokalizzat b’pigmentazzjoni (dermatite) jew jekk il-kapaċità tiegħek li tiftakar, tirraġuna u taħseb (dimenzja) imorru għall-agħar, peress li dawn is-sintomi jistgħu jindikaw defiċjenza ta’ vitamina B3. It-tabib tiegħek se jordnalek supplimenti ta’ vitamini (niacin/nicotinamide) biex il-kundizzjoni tiegħek taqleb għall-aħjar.

Evita l-kuntatt ta’ Xaluprine mal-ġilda tiegħek, ma’ għajnejk jew ma’ mnieħrek. Jekk aċċidentalment jidħollok xi ftit f’għajnejk jew f’imnieħrek, laħlaħ iż-żona bl-ilma.

Jekk m’intix ċert/a jekk xi waħda minn dawn tapplikax għalik, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tieħu Xaluprine.

**Tfal u adoloxxenti**

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 iseħħ.

**Mediċini oħra u Xaluprine**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l‑aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra.

B’mod partikolari, għid lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda minn dawn li ġejjin:

* ribavirin (użat biex jittratta l-virusis)
* mediċini ċitotossiċi oħra (kimoterapija) – meta użati ma’ Xaluprine hemm ċans akbar ta’ effetti sekondarji, bħall-anemija
* allopurinol, thiopurinol, oxipurinol jew febuxostat (użati fil-kura tal-gotta)
* anti-koagulanti orali (użati biex traqqaq id-demm)
* olsalazine jew mesalazine (użati għal disturb tal-musrana msejħa kolite bl-ulċeri)
* sulfasalazine (użat għall-artrite rewmatika jew kolite bl-ulċeri).
* methotrexate (użat għat-trattament tal-kanċer, artrite rewmatika jew mard tal-ġilda (psorjażi severa))
* 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
* infliximab (użat għat-trattament ta’ ċertu mard tal-musrana (marda ta’ Crohn u kolite ulċerattiva), artrite rewmatika, spondilite ankilosanti jew mard tal-ġilda (psorjażi severa)).

**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 ħaj (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’ jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt. Madankollu, l-għażla tal-metodu għandha tkun konsistenti minn jum għall-ieħor.

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

**Tqala, treddigħ 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‑sieħeb/ba tiegħek tkunu qegħdin tieħdu Xaluprine. L-irġiel u n-nisa għandhom ikomplu jużaw kontraċezzjoni affidabbli għal mill-inqas 3 xhur, u n-nisa għandhom ikomplu għal mill-inqas 6 xhur wara li jwaqqfu l-kura. Jekk inti diġà tqila, għandek tkellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Xaluprine.

Jekk tieħu Xaluprine waqt li tkun tqila, dan jista’ jikkawża ħakk sever u eċċessiv mingħajr raxx. Jista’ wkoll ikollok dardir u nuqqas ta’ aptit fl-istess ħin, li jistgħu jindikaw kundizzjoni msejħa kolestażi tat-tqala (marda tal-fwied waqt it-tqala). Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament, peress li din il-kundizzjoni tista’ tikkawża ħsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek.

Xaluprine ma għandux jiġi mmaniġġjat minn nisa li qegħdin jippjanaw li joħorġu tqal jew li qegħdin ireddgħu.

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

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Mhuwiex mistenni li Xaluprine jaffettwalek il-ħila li ssuq u tħaddem 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 ta’ aspartame (E951) f’kull 1 mL. Aspartame hu sors ta’ phenylalanine. Jista’ jkun ta’ ħsara għan-nies li jbatu minn fenilketonurja (phenylketonuria (PKU), kundizzjoni ġenetika rari fejn phenylalanine iżid għax il-ġisem ma jneħħihx kif suppost.

Xaluprine fih ukoll sodium methyl parahydroxybenzoate (E219) u sodium ethyl parahydroxybenzoate (E215) li jista’ jikkawża reazzjonijiet allerġiċi (li jistgħu jittardjaw).

Xaluprine fih is-sucrose. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta’ zokkor ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali. Jista’ jagħmel ħsara lis‑snien.

**3. Kif għandek tieħu Xaluprine**

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

* Meta tieħu Xaluprine t-tabib tiegħek jeħodlok testijiet regolari tad-demm. Dan isir biex jiċċekkja n-numru u t-tip ta’ ċelloli fid-demm tiegħek u biex jiżgura li l-fwied tiegħek qiegħed jaħdem kif suppost.
* It-tabib tiegħek jista’ wkoll jistaqsik għal testijiet oħra tad-demm 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 qiegħed tieħu Xaluprine.
* Xi drabi t-tabib tiegħek jista’ jbiddillek id-doża ta’ Xaluprine b’riżultat ta’ dawn it-testijiet.

Dejjem għandek tieħu din il-mediċinaskont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Id-doża normali tal-bidu għall-adulti, l‑adoloxxenti u t-tfal hija bejn 25‑75 mg/m2 tas-superfiċje tal-ġisem kuljum. It-tabib tiegħek sejjer jordnalek id-doża korretta għalik. Iċċekkja bir-reqqa d-doża u l-qawwa tas-sospensjoni orali biex tiżgura li tieħu d-dożaġġ korrett kif muri fit-tabelli ta’ hawn taħt. Xi drabi, it-tabib jista’ jbiddillek id-doża ta’ Xaluprine pereżempju bħala riżultat ta’ testijiet differenti. Jekk m’intix ċert/a dwar l-ammont ta’ mediċina li għandek tieħu, dejjem staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

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

Tista’ tieħu l-mediċina tiegħek mal-ikel jew fuq stonku vojt iżda l-għażla tal-metodu għandha tkun konsistenti minn jum għall-ieħor. Għandek tieħu l-mediċina tiegħek mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara li tieħu l-ħalib jew prodotti tal-ħalib.

Il-pakkett tiegħek ta’ Xaluprine fih flixkun tal-mediċina, għatu, adapter tal-flixkun u żewġ siringi tad‑dożaġġ (siringa ta’1 ml u siringa ta’5 ml). Dejjem uża s-siringi pprovduti biex tieħu l‑mediċina tiegħek.

Huwa importanti li tuża s-siringa tad-dożaġġ il-korretta għall-mediċina tiegħek. It-tabib jew l-ispiżjar 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 dożi 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). It-tabella ta’ hawn taħt turi l-konverżjoni tad-doża (mg) għall-volum (ml) għas-siringa ta’ 1 ml.

|  |  |
| --- | --- |
| **Doża (mg)** | **Volum (ml)** |
| 6 | 0.3 |
| 8 | 0.4 |
| 10 | 0.5 |
| 12 | 0.6 |
| 14 | 0.7 |
| 16 | 0.8 |
| 18 | 0.9 |
| 20 | 1.0 |

Is-siringa l-**kbira** ta’5 ml , immarkata minn 1 ml sa 5 ml, hija biex tkejjel dożi 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). It-tabella ta’ hawn taħt turi l-konverżjoni tad-doża (mg) għall-volum (ml) għas-siringa ta’ 5 ml.

| **Doża (mg)** | **Volum (ml)** |  | **Doża (mg)** | **Volum (ml)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 24 | 1.2 |  | 80 | 4.0 |
| 28 | 1.4 |  | 84 | 4.2 |
| 32 | 1.6 |  | 88 | 4.4 |
| 36 | 1.8 |  | 92 | 4.6 |
| 40 | 2.0 |  | 96 | 4.8 |
| 44 | 2.2 |  | 100 | 5.0 |
| 48 | 2.4 |  | 104 | 5.2 |
| 52 | 2.6 |  | 108 | 5.4 |
| 56 | 2.8 |  | 112 | 5.6 |
| 60 | 3.0 |  | 116 | 5.8 |
| 64 | 3.2 |  | 120 | 6.0 |
| 68 | 3.4 |  | 124 | 6.2 |
| 72 | 3.6 |  | 128 | 6.4 |
| 76 | 3.8 |  |  |  |

Jekk inti ġenitur jew persuna li qiegħda jieħu ħsieb lil pazjent u ser tagħti l-mediċina, 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-imnieħer, għandu jinħasel minnufih u sew bis-sapun u bl-ilma.

Meta tuża l-mediċina segwi l-istruzzjonijiet ta’ hawn taħt:



1. Qabel ma timmaniġġja Xaluprine, ilbes ingwanti li jintremew wara l-użu.

2. **Ħawwad il-flixkun sew għal mill-inqas** **30 sekonda** biex tiżgura li l-mediċina hija mħallta sew **(Figura 1)**.

3. Neħħi l-għatu tal-flixkun **(Figura 2)** u mbotta l-adapter sewwa ġol-parti ta’ fuq tal-flixkun u ħallih hemm għal dożi futuri **(Figura 3)**.

4. Imbotta t-tarf tas-siringa tad-dożaġġ ġewwa t-toqba fl-adapter **(Figura 4)**. **It-tabib jew l-ispiżjar 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-flixkun rasu l-isfel **(Figura 5).**

6. Iġbed il-planġer tas-siringa lura sabiex il-mediċina tinġibed mill-flixkun għal ġewwa s-siringa. Iġbed il-planġer 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-flixkun lura għan-normal u bil-mod neħħi s-siringa mill-adapter, billi żżommha mit-tubu minflok mill-planġer.

8. Bil-mod poġġi t-tarf tas-siringa f’ħalqek u lejn in-naħa ta’ ġewwa ta’ ħaddejk.

9. Bil-mod u b’mod ġentili mbotta l-planġer ’l isfel biex bil-mod titfa’ l-mediċina lejn in-naħa ta’ ġewwa ta’ ħaddejk u iblagħha. TIMBUTTAX il-planġer l-isfel bis-saħħa, jew titfa’ l-mediċina lejn il-parti ta’ wara ta’ ħalqek jew ta’ griżmejk, għaliex tista’ tifga.

10. Neħħi s-siringa minn ħalqek.

11. Ibla’ d-doża tas-sospensjoni orali u mbagħad ixrob ftit ilma, u kun ċert/a li ma fadalx mediċina ġo ħalqek.

12. Poġġi l-għatu lura fuq il-flixkun u ħalli 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-planġer ’il fuq u ’l isfel bosta drabi sabiex tkun ċert li l-parti ta’ ġewwa tas-siringa hija nadifa. Ħalli s-siringa tinxef 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-ispiżjar tiegħek.

**Jekk tieħu Xaluprine aktar milli suppost**

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

**Jekk tinsa tieħu Xaluprine**

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

**Jekk tieqaf tieħu Xaluprine**

Tieqafx tieħu 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-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

- Reazzjonijiet allerġiċi, is-sinjali jistgħu jinkludu:

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

- Kwalunkwe sinjal ta’ deni jew ta’ infezzjoni (uġigħ fil-griżmejn, uġigħ fil-ħalq jew problemi urinarji)

- Tbenġil jew emorraġija **mhux mistennija**, minħabba li dan jista’ jkun ifisser li qiegħed jiġi prodott ammont żgħir wisq ta’ tip partikulari ta’ ċelloli tad-demm

- Jekk **f’daqqa waħda** tħossok ma tiflaħx (anki jekk għandek temperatura normali) u għandek uġigħ addominali u dardir, minħabba 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 jseħħu wkoll b’din il-mediċina:

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

* tnaqqis fin-numru ta’ ċelloli tad-demm bojod u tal-plejtlits (jista’ joħroġ fit-testijiet tad-demm)

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

* tħossok u tkun ma tiflaħx (dardir jew rimettar)
* ħsara lill-fwied – dan jista’ joħroġ fit-testijiet tad-demm
* tnaqqis fiċ-ċelloli tad-demm ħomor li jista’ jagħmlek għajjien, dgħajjef jew bla nifs – msejħa anemija
* telf ta’ aptit
* dijarea
* infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) f’pazjenti b’marda infjammatorja tal-imsaren

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

* ulċeri fil-ħalq
* uġigħ fil-ġogi
* raxx fuq il-ġilda
* deni
* ħsara permanenti lill-fwied (nekrożi epatika)

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

* telf ta’ xagħar
* fl-irġiel: għadd baxx temporarju ta’ sperma
* reazzjoni allerġika li twassal għal wiċċ minfuħ
* diversi tipi ta' kankrijiet inkluż tad-demm, limfatiċi u tal-ġilda
* infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) f’pazjenti bil-lewkimja (kanċer tad-demm)

**Rari ħafna (jaffetwaw inqas minn persuna 1 minn kull 10,000)**

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

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

* tip rari ta’ kanċer (limfoma taċ-ċellola-T epatosplenika, f’pazjenti b’kundizzjoni msejħa Marda Infjammatorja tal-Imsaren) (ara sezzjoni 2, Twissijiet u prekawzjonijiet).
* sensazzjoni ta’ ħruq jew tnemnim fil-ħalq jew fix-xufftejn (infjammazzjoni tal-mukoża, stomatite).
* xufftejn maqsumin jew minfuħin (keilite).
* defiċjenza ta’ vitamina B3 (pellagra) flimkien ma’ raxx tal-ġilda lokalizzat b’pigmentazzjoni, dijarea jew tnaqqis fil-kapaċità li wieħed jiftakar, jirraġuna jew jaħseb.
* Sensittività għad-dawl tax-xemx li tikkawża reazzjonijiet tal-ġilda.
* tnaqqis fil-fatturi tat-tagħqid.

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

Zokkor fid-demm baxx (ipogliċemija) – 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-ispiżjar tiegħek.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Xaluprine**

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

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku.Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża.Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Xaluprine**

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

Is-sustanzi l-oħra huma gomma ta’ xanthan, aspartame (E951), meraq ikkonċentrat tal-lampun, sucrose, sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), sodium ethyl parahydroxybenzoate (E215), potassium sorbate (E202), sodium hydroxide u ilma ppurifikat (ara sezzjoni 2 “Xaluprine fih 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 flixkun wieħed, adapter tal-flixkun u żewġ siringi tad‑dożaġġ (siringa gradwata sa 1 ml u siringa gradwata sa 5 ml). It-tabib jew l-ispiżjar tiegħek sejjer javżak dwar liema siringa għandek tuża jiddependi mid-doża li tkun ingħatatlek.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Il-Ġermanja

**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-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>