Detta dokument är den godkända produktinformationen för Xaluprine. De ändringar som har gjorts sedan tidigare procedur och som rör produktinformationen (EMA/T/0000287233) har markerats.

Mer information finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xaluprine

**BILAGA I**

**PRODUKTRESUMÉ**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xaluprine 20 mg/ml oral suspension

**2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

En ml suspension innehåller 20 mg merkaptopurinmonohydrat.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

**3. LÄKEMEDELSFORM**

Oral suspension.

Suspensionen är rosa till brun i färgen.

**4. Kliniska uppgifter**

**4.1 Terapeutiska indikationer**

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

**4.2 Dosering och administreringssätt**

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

Dosering

Dosen styrs av uppmärksamt övervakad hematotoxicitet och dosen bör noggrant justeras för att passa den enskilda patienten i enlighet med det behandlingsprotokoll som används. Beroende på behandlingsfas varierar start- eller måldoserna i allmänhet mellan 25 och 75 mg/m2 kroppsyta per dag, men bör vara lägre hos patienter med reducerad eller ingen aktivitet hos enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT) eller nudixhydrolas 15 (NUDT15) (se avsnitt 4.4).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **25 mg/m2** | | | **50 mg/m2** | | | **75 mg/m2** | | |
| Kroppsyta (m2) | Dos (mg) | Volym (ml) | Kroppsyta (m2) | Dos (mg) | Volym (ml) | Kroppsyta (m2) | Dos (mg) | Volym (ml) |
| 0,20 ‑ 0,29 | 6 | 0,3 | 0,20 ‑ 0,23 | 10 | 0,5 | 0,20 ‑ 0,23 | 16 | 0,8 |
| 0,30 ‑ 0,36 | 8 | 0,4 | 0,24 ‑ 0,26 | 12 | 0,6 | 0,24 ‑ 0,26 | 20 | 1,0 |
| 0,37 ‑ 0,43 | 10 | 0,5 | 0,27 ‑ 0,29 | 14 | 0,7 | 0,27 ‑ 0,34 | 24 | 1,2 |
| 0,44 ‑ 0,51 | 12 | 0,6 | 0,30 ‑ 0,33 | 16 | 0,8 | 0,35 ‑ 0,39 | 28 | 1,4 |
| 0,52 ‑ 0,60 | 14 | 0,7 | 0,34 ‑ 0,37 | 18 | 0,9 | 0,40 ‑ 0,43 | 32 | 1,6 |
| 0,61 ‑ 0,68 | 16 | 0,8 | 0,40 ‑ 0,44 | 20 | 1,0 | 0,44 ‑ 0,49 | 36 | 1,8 |
| 0,69 ‑ 0,75 | 18 | 0,9 | 0,45 ‑ 0,50 | 24 | 1,2 | 0,50 ‑ 0,55 | 40 | 2,0 |
| 0,76 ‑ 0,84 | 20 | 1,0 | 0,51 ‑ 0,58 | 28 | 1,4 | 0,56 ‑ 0,60 | 44 | 2,2 |
| 0,85 ‑ 0,99 | 24 | 1,2 | 0,59 ‑ 0,66 | 32 | 1,6 | 0,61 ‑ 0,65 | 48 | 2,4 |
| 1,0 ‑ 1,16 | 28 | 1,4 | 0,67 ‑ 0,74 | 36 | 1,8 | 0,66 ‑ 0,70 | 52 | 2,6 |
| 1,17 ‑ 1,33 | 32 | 1,6 | 0,75 ‑ 0,82 | 40 | 2,0 | 0,71 ‑ 0,75 | 56 | 2,8 |
| 1,34 ‑ 1,49 | 36 | 1,8 | 0,83 ‑ 0,90 | 44 | 2,2 | 0,76 ‑ 0,81 | 60 | 3,0 |
| 1,50 ‑ 1,64 | 40 | 2,0 | 0,91 ‑ 0,98 | 48 | 2,4 | 0,82 ‑ 0,86 | 64 | 3,2 |
| 1,65 ‑ 1,73 | 44 | 2,2 | 0,99 ‑ 1,06 | 52 | 2,6 | 0,87 ‑ 0,92 | 68 | 3,4 |
|  |  |  | 1,07 ‑ 1,13 | 56 | 2,8 | 0,93 ‑ 0,97 | 72 | 3,6 |
|  |  |  | 1,14 ‑ 1,22 | 60 | 3,0 | 0,98 ‑ 1,03 | 76 | 3,8 |
|  |  |  | 1,23 ‑ 1,31 | 64 | 3,2 | 1,04 ‑ 1,08 | 80 | 4,0 |
|  |  |  | 1,32 ‑ 1,38 | 68 | 3,4 | 1,09 ‑ 1,13 | 84 | 4,2 |
|  |  |  | 1,39 ‑ 1,46 | 72 | 3,6 | 1,14 ‑ 1,18 | 88 | 4,4 |
|  |  |  | 1,47 ‑ 1,55 | 76 | 3,8 | 1,19 ‑ 1,24 | 92 | 4,6 |
|  |  |  | 1,56 ‑ 1,63 | 80 | 4,0 | 1,25 ‑ 1,29 | 96 | 4,8 |
|  |  |  | 1,64 ‑ 1,70 | 84 | 4,2 | 1,30 ‑ 1,35 | 100 | 5,0 |
|  |  |  | 1,71 ‑ 1,73 | 88 | 4,4 | 1,36 ‑ 1,40 | 104 | 5,2 |
|  |  |  |  |  |  | 1,41 ‑ 1,46 | 108 | 5,4 |
|  |  |  |  |  |  | 1,47 ‑ 1,51 | 112 | 5,6 |
|  |  |  |  |  |  | 1,52 ‑ 1,57 | 116 | 5,8 |
|  |  |  |  |  |  | 1,58 ‑ 1,62 | 120 | 6,0 |
|  |  |  |  |  |  | 1,63 ‑ 1,67 | 124 | 6,2 |
|  |  |  |  |  |  | 1,68 ‑ 1,73 | 128 | 6,4 |

*Särskilda populationer*

*Äldre*

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

*Nedsatt njurfunktion*

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

*Nedsatt leverfunktion*

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

*Byte från tablett till oral suspension och vice versa*

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

*Kombination med xantinoxidashämmare*

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

*Patienter med TPMT-variant*

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

*Patienter med NUDT15-variant*

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

Administreringssätt

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

Två doseringssprutor (en 1 ml och en 5 ml) tillhandahålls för exakta mått av förskriven dos av den orala suspensionen. Det rekommenderas att sjukvårdspersonalen informerar patienten eller vårdaren om vilken spruta som ska användas för att säkerställa att korrekt volym administreras.

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

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

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

**4.3 Kontraindikationer**

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

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

**4.4 Varningar och försiktighet**

Cytotoxicitet och hematologisk övervakning

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

Patienter med TPMT-variant

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

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

Patienter med NUDT15-variant

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

Immunsuppression

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

Patienter i remission ska under inga omständigheter få levande vaccin förrän patienten bedöms kunna svara på vaccinet. Tiden mellan att kemoterapin avslutats till att patientens förmåga att svara på vaccinet har återställts beror på vilken typ av immunsupprimerande behandling som getts och hur kraftfull den varit, underliggande sjukdom, samt andra faktorer.

Dosen av merkaptopurin kan behöva minskas när detta läkemedel kombineras med andra läkemedel vars primära eller sekundära toxicitet är myelosuppression (se avsnitt 4.5).

Levertoxicitet

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

Njurtoxicitet

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

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

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

Mutagenicitet och karcinogenicitet

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

En behandlingskur med flera immunsuppressiva medel (inräknat tiopuriner) bör därför användas med försiktighet eftersom den kan leda till lymfoproliferativa störningar, där dödsfall i vissa fall har rapporterats. En kombination av flera och samtidigt administrerade immunsuppressiva läkemedel ökar risken för Epstein‑Barr virus (EBV)‑associerade lymfoproliferativa störningar.

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

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

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

\* inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) är en olicensierad indikation.

Makrofagaktiveringssyndrom

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

Infektioner

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

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

UV-exponering

Patienter som behandlas med merkaptopurin är mer känsliga för solljus. Exponering för solljus och UV-ljus ska därför begränsas, och patienter ska uppmanas att använda skyddande klädsel samt använda solskydd med hög skyddsfaktor.

Metabolism och nutrition

Purinanaloger (azatioprin och merkaptopurin) kan störa niacinmetabolismen och potentiellt leda till brist på nikotinsyra (pellagra). Fall av pellagra har rapporterats vid användning av purinanaloger, särskilt hos patienter med kronisk inflammatorisk tarmsjukdom. Diagnosen pellagra bör övervägas hos patienter med lokaliserade pigmenterade hudutslag (dermatit), gastroenterit eller neurologiska brister inklusive kognitiv försämring. Adekvat medicinsk vård med tillskott av niacin-/nikotinamid måste påbörjas.

Pediatrisk population

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

Interaktioner

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

Hjälpämnen:

Detta läkemedel innehåller aspartam (E951), en fenylalaninkälla. Det kan vara skadligt för personer med fenylketonuri. Det saknas prekliniska och kliniska data för användning av aspartam till spädbarn som är yngre än 12 veckor.

Det innehåller också natriummetylparahydroxibensoat och natriumetylparahydroxibensoat som kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos‑galaktosmalabsorption eller sukras‑isomaltas‑brist. Långtidsbehandling ökar risken för karies och det är viktigt att adekvat tandhygien bibehålls.

Säker hantering av suspensionen

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

**4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Effekter av föda på merkaptopurin

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

Merkaptopurins effekter på andra läkemedel

*Vacciner*

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

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

*Antikoagulantia*

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

*Antiepileptika*

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

Andra läkemedels effekter på merkaptopurin

*Allopurinol/oxipurinol/tiopurinol och övriga xantinoxidashämmare*

Xantinoxidas-aktiviteten hämmas av allopurinol, oxipurinol och tiopurinol, vilket leder till minskad omvandling av biologiskt aktiv 6-tioinosinsyra till biologiskt inaktiv 6-tiourinsyra. När allopurinol och Xaluprine administreras samtidigt är det viktigt att endast en fjärdedel av den normala dosen av Xaluprine ges, eftersom allopurinol minskar hastigheten för merkaptopurins metabolism via xantinoxidas. Även andra xantinoxidashämmare, såsom febuxostat, kan minska merkaptopurins metabolism och samtidig administrering rekommenderas inte, eftersom tillgängliga data är otillräckliga för att fastställa lämplig dosreduktion.

*Aminosalicylater*

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

*Infliximab*

Interaktioner har observerats mellan azatioprin, en prodrog av merkaptopurin, och infliximab. Patienter som behandlades med azatioprin upplevde övergående ökningar av nivåerna av 6-TGN (6‑tioguaninnukleotid, en aktiv metabolit av azatioprin) och minskningar av medelantalet leukocyter under de första veckorna efter infusion med infliximab. Dessa återgick till tidigare nivåer efter 3 månader.

*Metotrexat*

Metotrexat (20 mg/m2 oralt) ökade exponeringen (area under kurvan, AUC) för merkaptopurin med cirka 31 %, och metotrexat (2 eller 5 g/m2 intravenöst) ökade exponeringen för merkaptopurin AUC med 69 % respektive 93 %. Vid samtidig administrering med höga doser metotrexat kan dosen av merkaptopurin behöva justeras.

*Ribavirin*

Ribavirin hämmar enzymet inosin-monofosfat-dehydrogenas (IMPDH), vilket leder till minskad produktion av aktiva 6-tioguaninnukleotider (TGN:er). Svår myelosuppression har rapporterats efter samtidig administrering av en prodrug till merkaptopurin och ribavirin; därför avråds från samtidig administrering av ribavirin och merkaptopurin (se avsnitt 4.4).

*Myelosuppressiva läkemedel*

Försiktighet bör iakttas vid kombination av merkaptopurin och andra myelosuppressiva läkemedel. Dosreducering kan bli nödvändigt baserat på hematologisk uppföljning (se avsnitt 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Födelsekontroll hos män och kvinnor

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

Graviditet

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

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

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

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

Graviditetskolestas har ibland rapporterats i samband med behandling med azatioprin (en prodrog av merkaptopurin). En noggrann bedömning av fördelarna för modern och dess inverkan på fostret bör utföras vid bekräftad graviditetskolestas.

Amning

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

Fertilitet

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

**4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

**4.8 Biverkningar**

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Tabell över biverkningar

Följande händelser har identifierats som biverkningar. Biverkningarna listas efter organsystem och frekvens: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

| **Organsystem** | **Frekvens** | **Biverkning** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner och infestationer | Mindre vanliga | Bakterie- och virusinfektioner, infektioner associerade med neutropeni |
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper) | Sällsynta | Neoplasier inräknat lymfoproliferativa störningar, hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposis och icke-Kaposis) och uterin livmoderhalscancer *in situ* (se avsnitt 4.4). |
| Mycket sällsynta | Sekundär leukemi och myelodysplasi |
| Ingen känd frekvens | Hepatosplenärt T‑cellslymfom\* (se avsnitt 4.4) |
| Blodet och lymfsystemet | Mycket vanliga | Benmärgssuppression, leukopeni och trombocytopeni |
| Vanliga | Anemi |
| Immunsystemet | Mindre vanliga | Artralgi, hudutslag, läkemedelsfeber |
| Sällsynta | Ansiktsödem |
| Metabolism och nutrition | Vanliga | Anorexi |
| Ingen känd frekvens | Hypoglykemi†, pellagra (se avsnitt 4.4) |
| Magtarmkanalen | Vanliga | Diarré, kräkningar, illamående, pankreatit\* |
| Mindre vanliga | Orala sår |
| Sällsynta | Pankreatit |
| Mycket sällsynta | Intestinala sår |
| Ingen känd frekvens | Stomatit, cheilit |
| Lever och gallvägar | Vanliga | Gallstas, levertoxicitet |
| Mindre vanliga | Levernekros |
| Ingen känd frekvens | Portahypertension\*, nodulär regenerativ hyperplasi\*, sinusoidalt obstruktionssyndrom\* |
| Hud och subkutan vävnad | Sällsynta | Alopeci |
| Ingen känd frekvens | Ljuskänslighetsreaktion, erythema nodosum |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | Sällsynta | Övergående oligospermi |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Ingen känd frekvens | Inflammation i munslemhinnan |
| Undersökningar och provtagningar | Ingen känd frekvens | Koagulationsfaktorerna minskade |

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

† I den pediatriska populationen.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Merkaptopurin är levertoxiskt hos djur och människa. Histologiska fynd hos människa har visat levernekros och gallstas.

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Överdosering**

Symtom och tecken

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

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

Behandling

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

**5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

Verkningsmekanism

Merkaptopurin är en inaktiv prodrug som verkar som en purinantagonist, men som kräver cellulärt upptag och intracellulär anabolism till tioguaninnukleotider för att bli cytotoxisk. Merkaptopurinmetaboliterna hämmar *de novo*‑syntes av purin och purinnukleotidomvandlingar. Tioguanidnukleotiderna inkorporeras också i nukleinsyror och detta bidrar till den aktiva substansens cytotoxiska effekter.

Korsresistens förekommer ofta mellan merkaptopurin och 6‑tioguanin.

**5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Absorption

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

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

Metabolism

Den intracellulära anabolismen av merkaptopurin katalyseras av flera enzymer för att så småningom bilda tioguaninnukleotider (TGN), men en mängd intermediära TGN bildas på vägen till TGN. Det första steget katalyseras av hypoxantin‑guaninfosforibosyltransferas och ger tioinosinmonofosfat (TIMP). Senare steg involverar enzymerna inosinmonofosfatdehydrogenas (IMPDH) och guanosinmonofosfatsyntetas. Merkaptopurin genomgår också S‑metylering av enzymet tiopurin‑S‑metyltransferas (TPMT) och bildar metylmerkaptopurin, som är inaktivt. TPMT katalyserar dock även S‑metyleringen av den huvudsakliga nukleotidmetaboliten, TIMP, och bildar metyltioinosinmonofosfat (mTIMP). Både TIMP och mTIMP hämmar fosforibosyl‑pyrofosfat‑amidotransferas, ett enzym som är viktigt vid *de novo*‑syntes av purin. Xantinoxidas är det huvudsakliga kataboliska enzymet och det omvandlar merkaptopurin till den inaktiva metaboliten 6‑tiourinsyra. Denna utsöndras i urinen. Ungefär 7 % av en oral dos utsöndras som oförändrat merkaptopurin inom 12 timmar efter administrering.

Eliminering

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

Merkaptopurin elimineras främst genom metabolism.

**5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gentoxicitet

Merkaptopurin är, liksom andra antimetaboliter, mutagent och orsakar kromosomskador hos mus och råtta *in vitro* och *in vivo*.

Karcinogenicitet

Med tanke på dess genotoxiska potential är merkaptopurin potentiellt karcinogent.

Teratogenicitet

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

**6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Xantangummi

Aspartam (E951)

Koncentrerad hallonsaft

Sackaros

Natriummetylparahydroxibensoat (E219)

Natriumetylparahydroxibensoat (E215)

Kaliumsorbat (E202)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Renat vatten

**6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

**6.3 Hållbarhet**

18 månader

Efter första öppnandet: 56 dagar.

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Tillslut flaskan väl (se avsnitt 6.6)

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

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

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Säker hantering

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

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

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

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

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

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

Destruktion

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

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/727/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 09 mars 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 18 november 2016

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

**BILAGA II**

1. **TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Pronav Clinical Ltd.

Unit 5

Dublin Road Business Park

Carraroe, Sligo

F91 D439

Irland

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

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

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

* **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

* **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

**BILAGA III**

**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

**A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xaluprine 20 mg/ml oral suspension

merkaptopurinmonohydrat

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

En ml suspension innehåller 20 mg merkaptopurinmonohydrat.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

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

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Oral suspension.

100 ml glasflaska

Flaskadapter

1 ml och 5 ml doseringssprutor.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

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

Skakas kraftigt i minst 30 sekunder före användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Cytotoxiskt.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

Kasseras 56 dagar efter första öppnandet.

Öppet datum

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

Tillslut flaskan väl.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska destrueras enligt lokala föreskrifter.

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

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/727/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xaluprine 20 mg/ml

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**FLASKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xaluprine 20 mg/ml oral suspension

merkaptopurinmonohydrat

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

En ml suspension innehåller 20 mg merkaptopurinmonohydrat.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

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

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Oral suspension.

100 ml.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

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

Skakas kraftigt före användning i minst 30 sekunder.

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Cytotoxiskt.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

Kasseras 56 dagar efter första öppnandet.

Öppet datum

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

Tillslut flaskan väl.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska destrueras enligt lokala föreskrifter.

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

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/727/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

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

**B. BIPACKSEDEL**

**Bipacksedel: Information till användaren**

**Xaluprine 20 mg/ml oral suspension**

merkaptopurinmonohydrat

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

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Xaluprine är och vad det används för

2. Vad du behöver veta innan du tar Xaluprine

3. Hur du tar Xaluprine

4. Eventuella biverkningar

5. Hur Xaluprine ska förvaras

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

**1. Vad Xaluprine** **är och vad det används för**

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

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

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

**2. Vad du behöver veta innan du tar Xaluprine**

1. **Ta inte Xaluprine** om du är allergisk mot merkaptopurin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
2. **Vaccinera dig inte** med vaccin mot gula febern medan du tar Xaluprine, eftersom det kan få dödlig utgång.

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Xaluprine

* om du nyligen har blivit, eller ska bli, vaccinerad (få vaccin)
* om du har vaccinerats med vaccin mot gula febern
* om du har njur‑ eller leverproblem, eftersom din läkare måste kontrollera att njurar och lever fungerar som de ska
* om du har ett tillstånd där din kropp producerar för lite av det enzym som kallas TPMT (tiopurinmetyltransferas) eller NUDT15 (nudixhydrolas 15), eftersom din läkare kan behöva justera dosen
* om du planerar att skaffa barn. Detta gäller både män och kvinnor. Xaluprine kan skada din sperma eller dina ägg (se ” Graviditet. amning och fertilitet” nedan).

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

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

Att ta Xaluprine kan öka din risk för:

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

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

*Infektioner*

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

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

*Blodprover*

Behandling med merkaptopurin kan påverka din benmärg. Det betyder att du kan ha ett minskat antal vita blodkroppar, blodplättar och (mindre vanligt) röda blodkroppar i blodet. Din läkare kommer att ta blodprover ofta och regelbundet under behandlingen. Detta görs för att övervaka nivåerna av dessa blodkroppar i ditt blod. Om behandlingen avbryts i tid kommer dina nivåer att återgå till det normala.

*Leverfunktion*

Merkaptopurin är skadligt för levern. Din läkare kommer därför att testa din leverfunktion ofta och regelbundet när du tar merkaptopurin. Om du redan har en leversjukdom, eller om du tar andra läkemedel som kan påverka levern, kommer testerna att utföras oftare. Om du märker att dina ögonvitor eller din hud blir gulaktig (gulsot) måste du omedelbart berätta detta för din läkare, eftersom du kan behöva avbryta behandlingen direkt.

*TPMT- och NUDT15-genvarianter*

Om du har ärftliga varianter av TPMT- och/eller NUDT15‑genen (gener som är involverade i nedbrytningen av Xaluprine i kroppen), så är risken högre för att du ska få infektioner och håravfall och läkaren kan i detta fall ge dig en lägre dos.

*Brist på vitamin B3 (pellagra)*

Berätta omedelbart för din läkare om du får diarré, lokala pigmenterade utslag (dermatit), försämrat minne eller resonemang- och tankeförmåga (demens), eftersom dessa symtom kan tyda på en brist på vitamin B3. Din läkare kommer att ordinera vitamintillskott (niacin/nikotinamid) för att förbättra ditt tillstånd.

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

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

**Barn och ungdomar**

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

**Andra läkemedel och Xaluprine**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

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

* Ribavirin (används för att behandla virus)
* Andra cytotoxiska läkemedel (kemoterapi) ‑ när de används tillsammans med Xaluprine finns det större risk för biverkningar, såsom anemi (blodbrist).
* Allopurinol, tiopurinol, oxipurinol eller febuxostat (används för behandling av gikt).
* Orala antikoagulantia (används för att förtunna blodet).
* Olsalazin eller mesalazin (används för en tarmsjukdom som kallas ulcerös kolit).
* Sulfasalazin (används för reumatoid artrit eller ulcerös kolit).
* Metotrexat (används för att behandla cancer, reumatoid artrit eller hudsjukdom [svår psoriasis]).
* Läkemedel mot epilepsi såsom fenytoin, karbamazepin. Blodnivåerna av läkemedel mot epilepsi kan behöva övervakas och doserna vid behov justeras.
* Infliximab (används för att behandla vissa tarmsjukdomar [Crohns sjukdom och ulcerös kolit], reumatoid artrit, ankyloserande spondylit eller hudsjukdom [svår psoriasis]).

**Vaccinationer under tiden du tar Xaluprine**

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

**Xaluprine med mat och dryck**

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

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

**Graviditet, amning och fertilitet**

Ta inte Xaluprine om du planerar att skaffa barn utan att först be din läkare om råd. Detta gäller både män och kvinnor. Xaluprine kan skada din sperma eller dina ägg. Du måste använda tillförlitliga preventivmedel för att undvika graviditet medan du eller din partner tar Xaluprine. Män ska fortsätta att använda effektiva preventivmedel i minst 3 månader, och kvinnor ska fortsätta i minst 6 månader efter avslutad behandling. Om du redan är gravid måste du tala med din läkare innan du tar Xaluprine.

Att ta Xaluprine under graviditeten kan orsaka svår, överdriven klåda utan utslag. Du kan också uppleva samtidigt illamående och aptitlöshet, vilket kan tyda på ett tillstånd som kallas graviditetskolestas (en leversjukdom under graviditeten). Prata omedelbart med din läkare, eftersom detta tillstånd kan skada ditt ofödda barn.

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

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

**Körförmåga och användning av maskiner**

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

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

Detta läkemedel innehåller 3 mg aspartam (E951) per 1 ml. Aspartam är en fenylalaninkälla. Det kan vara skadligt om du har fenylketonuri (PKU), en sällsynt, ärftlig sjukdom som leder till ansamling av höga halter av fenylalanin i kroppen.

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

Xaluprine innehåller sackaros. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin. Kan vara skadligt för tänderna.

**3. Hur du tar Xaluprine**

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

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

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Vanlig startdos för vuxna, ungdomar och barn är mellan 25 och 75 mg/m2 kroppsyta varje dag. Din läkare ordinerar rätt dos för dig. Kontrollera dosen och styrkan på den orala dosen mycket noga, för att säkerställa att rätt dos tas enligt tabellerna. Ibland kan läkaren ändra dosen av Xaluprine till följd av olika tester. Rådfråga alltid läkare eller sjuksköterska om du är osäker på hur mycket läkemedel du ska ta.

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

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

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

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

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

| **Dos (mg)** | **Volym (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 |

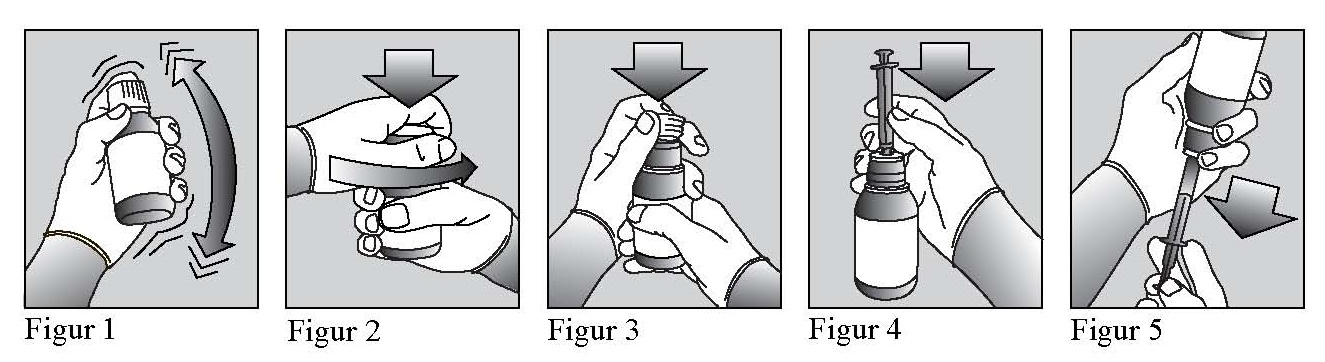
Den **större** 5 ml‑sprutan, märkt 1 ml till 5 ml, ska användas för att mäta upp doser på mer än 1 ml. Du ska använda denna spruta om den totala mängd som du måste ta är mer än 1,0 ml (varje gradering på 0,2 ml innehåller 4 mg merkaptopurin). Tabellen nedan visar omvandlingen av dos (mg) till volym (ml)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

| **Dos (mg)** | **Volym (ml)** |  | **Dos (mg)** | **Volym (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 |  |  |  |

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

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

När du använder läkemedlet ska du följa instruktionerna nedan:



1. Ta på engångshandskar innan du hanterar Xaluprine.

2. **Skaka flaskan kraftigt i minst 30 sekunder** för att säkerställa att läkemedlet är väl blandat **(Figur 1)**.

3. Ta av flasklocket **(Figur 2)** och tryck fast adaptern ordentligt inuti toppen på flaskan och låt den sitta kvar för framtida doser **(Figur 3)**.

4. Tryck in doseringssprutans spets i hålet på adaptern **(Figur 4)**. **Läkaren eller apotekspersonalen upplyser dig om vilken spruta du ska använda, antingen 1 ml eller 5 ml , för att ge rätt dos.**

5. Vänd flaskan upp och ned **(Figur 5)**.

6. Dra sprutkolven bakåt så att läkemedlet dras ur flaskan och in i sprutan. Dra tillbaka kolven till den punkt på skalan som motsvarar den ordinerade dosen **(Figur 5)**. Rådfråga alltid din läkare eller sjuksköterska om du är osäker på hur mycket läkemedel du ska dra upp i sprutan.

7. Vänd tillbaka flaskan åt rätt håll och ta försiktigt bort sprutan från adaptern medan du håller i sprutcylindern istället för i kolven.

8. Stick försiktigt in sprutspetsen i munnen på insidan av kinden.

9. Tryck långsamt och försiktigt in kolven för att försiktigt spruta in läkemedlet på insidan av kinden och svälj det. Tryck INTE in kolven hårt eller spruta ut läkemedlet i bakre delen av munnen eller svalget, eftersom du då kan kvävas.

10. Ta ut sprutan ur munnen.

11. Svälj dosen av oral suspension och drick därefter lite vatten, för att säkerställa att inget läkemedel finns kvar i munnen.

12. Sätt tillbaka locket på flaskan med adaptern kvar. Se till att locket är väl tillslutet.

13. Tvätta sprutan med varmt vatten och skölj väl. Håll sprutan under vatten och skjut kolven ut och in flera gånger för att säkerställa att sprutans insida är ren. Låt sprutan lufttorka helt innan du använder den för dosering igen. Den ska inte torkas torr med en servett. Förvara sprutan på en hygienisk plats tillsammans med läkemedlet.

Upprepa ovanstående för varje dos enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar.

**Om du har tagit för stor mängd av Xaluprine**

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

**Om du har glömt att ta Xaluprine**

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

**Om du slutar att ta Xaluprine**

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

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

**4. Eventuella biverkningar**

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

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

- Allergisk reaktion, tecknen kan innefatta:

* hudutslag
* hög kroppstemperatur
* ledsmärta
* svullet ansikte
* hudknölar (erythema nodosum) (frekvensen är okänd)

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

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

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

- Gulfärgning av ögonvitorna eller huden (gulsot)

- Om du får diarré

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

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

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

**Vanliga (förekommer hos färre än 1 av 10 personer)**

* illamående eller kräkningar
* leverskada ‑ detta kan visa sig i blodprover
* en minskning av antalet blodkroppar som kan göra dig trött, svag eller andfådd (kallas anemi)
* aptitlöshet
* diarré
* inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom

**Mindre vanliga (drabbar färre än 1 av 100 personer)**

* munsår
* ledsmärta
* hudutslag
* feber
* bestående skador på levern (levernekros)

**Sällsynta (drabbar färre än 1 av 1 000 personer)**

* håravfall
* hos män: tillfälligt lågt spermieantal
* allergisk reaktion som leder till svullet ansikte
* olika cancertyper inräknat blod-, lymf- och hudcancer
* inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) hos patienter med leukemi (blodcancer)

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

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

**Övriga biverkningar (frekvensen är okänd)**

* en sällsynt typ av cancer (hepatosplenärt T‑cellslymfom hos patienter med en sjukdom som kallas inflammatorisk tarmsjukdom), (se avsnitt 2, Varningar och försiktighet).
* brännande eller stickande känsla i munnen eller läpparna (inflammation i munslemhinnan, stomatit).
* spruckna eller svullna läppar (cheilit).
* brist på vitamin B3 (pellagra) associerad med ett lokaliserat pigmenterat hudutslag, diarré eller nedsatt minnes-, resonemangs- eller tankeförmåga.
* ljuskänslighet som ger upphov till hudreaktioner.
* minskning av koagulationsfaktorer.

**Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar**

Lågt blodsocker (hypoglykemi) ‑ frekvensen är okänd.

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

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur Xaluprine ska förvaras**

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

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

**6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

**Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är merkaptopurinmonohydrat. En ml suspension innehåller 20 mg merkaptopurinmonohydrat.

Övriga innehållsämnen är xantangummi, aspartam (E951), koncentrerad hallonsaft, sackaros, natriummetylparahydroxibensoat (E219), natriumetylparahydroxibensoat (E215), kaliumsorbat (E202), natriumhydroxid och renat vatten (se ”Xaluprine innehåller aspartam, natriummetylparahydroxibensoat (E219), natriumetylparahydroxibensoat (E215) och sackaros” i avsnitt 2).

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

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

**Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Tyskland

**Tillverkare**

Pronav Clinical Ltd.

Unit 5

Dublin Road Business Park

Carraroe, Sligo

F91 D439

Irland

**Denna bipacksedel ändrades senast**

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