

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xaluprine 20 mg/ml suspension orale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de suspension contient 20 mg de mercaptopurine (sous forme monohydratée).

Excipient(s) à effet notoire :

Un ml de suspension contient 3 mg d'aspartame, 1 mg d'hydroxybenzoate de méthyle (en tant que sel de sodium), 0,5 mg d'hydroxybenzoate d'éthyle (en tant que sel de sodium) et du saccharose (traces).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension orale.

La suspension est de couleur rose à brune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xaluprine est indiqué dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les adultes, les adolescents et les enfants.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Xaluprine doit être supervisé par un médecin ou d'autres professionnels de santé expérimentés dans la prise en charge des patients atteints de LAL.

Posologie

La posologie est régie par une surveillance étroite de l'hématotoxicité et doit être ajustée soigneusement pour répondre aux besoins individuels du patient conformément au protocole de traitement utilisé. Selon la phase du traitement, les doses de départ ou finales varient en général entre 25 et 75 mg/m² de surface corporelle (SC) par jour, mais doivent être plus faibles chez les patients présentant une activité de l'enzyme thiopurine méthyltransférase (TPMT) réduite ou nulle (voir rubrique 4.4).

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

La 6-mercaptopurine est métabolisée par l'enzyme polymorphe TPMT. Les patients présentant un déficit héréditaire partiel ou total en TPMT sont exposés à un risque plus élevé de toxicité pour les doses habituelles de mercaptopurine et nécessitent en général une réduction substantielle de la dose. Le génotypage et le phénotypage de la TPMT peuvent être utilisés pour identifier les patients présentant une activité TPMT héréditaire faible ou nulle. Le typage de l'activité de la TPMT ne peut

remplacer la surveillance hématologique chez les patients sous Xaluprine. La dose de départ optimale pour les patients présentant un déficit homozygote en TPMT n'a pas été établie (voir rubrique 4.4).

Populations spéciales

Patients âgés

Aucune étude spécifique n'a été menée chez les personnes âgées. Cependant, il est conseillé de surveiller les fonctions rénale et hépatique chez ces patients et, en cas d'insuffisance, d'envisager une réduction de la dose de Xaluprine.

Insuffisance rénale

Les propriétés pharmacocinétiques de la 6-mercaptopurine n'ayant pas fait l'objet d'une étude formelle en cas d'insuffisance rénale, aucune recommandation particulière ne peut être donnée. L'insuffisance rénale pouvant entraîner un ralentissement de l'élimination de la mercaptopurine et de ses métabolites et avoir par conséquent un effet cumulatif plus important, il convient d'envisager de réduire les doses de départ chez les patients insuffisants rénaux. Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter d'éventuelles réactions indésirables liées à la dose.

Insuffisance hépatique

Les propriétés pharmacocinétiques de la 6-mercaptopurine n'ayant pas fait l'objet d'une étude formelle en cas d'insuffisance hépatique, aucune recommandation particulière ne peut être donnée. L'élimination de la mercaptopurine pouvant être réduite chez les insuffisants hépatiques, il convient d'envisager de réduire les doses de départ chez ces patients. Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter d'éventuelles réactions indésirables liées à la dose (voir rubrique 4.4).

Substitution des comprimés à la suspension orale et vice versa

La 6-mercaptopurine est également disponible sous forme de comprimés. Les formes suspension orale et comprimés de la 6-mercaptopurine ne sont pas bio-équivalentes du point de vue pic plasmatique ; il est donc conseillé d'intensifier la surveillance hématologique du patient lors d'un changement de formulation (voir rubrique 5.2).

Association aux inhibiteurs de la xanthine oxydase

L'allopurinol et d'autres inhibiteurs de la xanthine oxydase ralentissent le catabolisme de la 6-mercaptopurine. Lorsque l'allopurinol et la 6-mercaptopurine sont administrés simultanément, il est indispensable de n'administrer que le quart de la dose habituelle de 6-mercaptopurine. D'autres inhibiteurs de la xanthine oxydase doivent être évités (voir rubrique 4.5).

Patients porteurs d'un variant du gène NUDT15

Les patients porteurs d'une mutation héréditaire du gène NUDT15 sont exposés à un risque supérieur d'intoxication sévère par la 6-mercaptopurine (voir rubrique 4.4). Ces patients requièrent généralement une réduction posologique ; en particulier les porteurs homozygotes pour les variants de NUDT15 (voir rubrique 4.4). Un génotypage des variants de NUDT15 peut être envisagé avant la mise en œuvre d'un traitement par la 6-mercaptopurine. Dans tous les cas, une étroite surveillance de la numération sanguine est nécessaire.

Mode d'administration

Xaluprine est destiné à une utilisation orale et doit être redispersé (en agitant vigoureusement pendant au moins 30 secondes) avant d'être administré.

Deux seringues de dosage (une 1 ml et une 5 ml) sont fournies dans la boîte pour une mesure précise de la dose prescrite de suspension orale. Il est recommandé au professionnel de santé de conseiller le patient ou la personne soignante sur la seringue à utiliser permettant d'administrer le volume correct.

Xaluprine peut être pris lors d'un repas ou à jeun, mais les patients doivent conserver toujours le même mode d'administration. La dose ne doit pas être prise avec du lait ou des produits laitiers (voir

rubrique 4.5). Xaluprine doit être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après du lait ou des produits laitiers.

Les propriétés pharmacocinétiques et l'efficacité de la 6-mercaptopurine sont soumises à une variation au cours de la journée. Comparée à une administration le matin, l'administration le soir peut diminuer le risque de rechute. La dose quotidienne de Xaluprine doit donc être prise le soir.

Pour assurer une administration précise et constante de la dose dans l'estomac, il convient de boire de l'eau après chaque dose de Xaluprine.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Utilisation concomitante du vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Cytotoxicité et surveillance hématologique

Le traitement par la 6-mercaptopurine induit une suppression de la moelle osseuse entraînant une leucopénie et une thrombocytopénie, ainsi que, moins fréquemment, une anémie. Une surveillance minutieuse des paramètres hématologiques doit être menée durant le traitement. Les numérations de leucocytes et de plaquettes continuent à chuter après l'arrêt du traitement. Le traitement doit donc être interrompu immédiatement dès les premiers signes d'une chute anormalement importante des numérations. La myélosuppression est réversible si la 6-mercaptopurine est arrêtée à temps.

Les patients présentant un déficit héréditaire en enzyme TPMT sont très sensibles à l'effet myélosuppresseur de la 6-mercaptopurine et sont sujets à une myélosuppression après l'instauration du traitement par la 6-mercaptopurine. Ce problème peut être aggravé par la co-administration d'autres substances actives qui inhibent la TPMT, comme l'olsalazine, la mésalazine ou la sulfasalazine. Certains laboratoires proposent des tests de dépistage du déficit en TPMT, bien qu'il n'ait pas été démontré que ces tests permettent d'identifier tous les patients exposés à un risque de toxicité sévère. Il est donc nécessaire de surveiller très étroitement les numérations sanguines. Des réductions substantielles des doses sont en général nécessaires chez les patients présentant un déficit homozygote en TPMT, afin d'éviter la survenue d'une myélosuppression engageant le pronostic vital.

Une association entre une activité réduite de la TPMT et la survenue de leucémies et myélodysplasie secondaires est possiblement suspectée chez des patients recevant de la 6-mercaptopurine en association à d'autres cytotoxiques (voir rubrique 4.8).

Immunosuppression

L'immunisation par un vaccin à virus vivants est capable de provoquer une infection chez les hôtes immunodéprimés. Les immunisations à l'aide de vaccins à virus vivants ne sont donc pas recommandées.

Hépatotoxicité

Xaluprine est hépatotoxique et la fonction hépatique doit être surveillée biologiquement chaque semaine pendant le traitement. Une surveillance plus fréquente peut être recommandée chez les patients présentant une pathologie hépatique préexistante ou recevant un autre traitement potentiellement hépatotoxique. Le patient doit être informé qu'il doit interrompre immédiatement la prise de Xaluprine s'il présente un ictère (voir rubrique 4.8).

Toxicité rénale

Pendant l'induction d'une rémission, lorsqu'il se produit une lyse rapide de cellules, les taux d'acide urique dans le sang et l'urine doivent être surveillés car une hyperuricémie et/ou une hyperuricosurie peuvent apparaître et provoquer une néphropathie. L'hydratation et une alcalinisation des urines peuvent minimiser les complications rénales potentielles.

Pancréatite lors d'utilisation hors indication chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin

La fréquence de survenue d'une pancréatite chez les patients traités pour une maladie inflammatoire de l'intestin (utilisation hors indication) est comprise entre $\geq 1/100$ et $< 1/10$ («fréquent»).

Mutagénicité et carcinogénicité

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris mercaptopurine, ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs et autres malignités, notamment des cancers de la peau (mélanome et non mélanome), des sarcomes (sarcomes de Kaposi et autres) et un cancer du col de l'utérus in situ. Il semblerait que le risque accru soit lié au degré et à la durée de l'immunosuppression. Il a été observé que l'arrêt de l'immunosuppression peut entraîner une régression partielle des syndromes lymphoprolifératifs.

Il convient donc d'être prudent lors de l'utilisation d'un schéma thérapeutique associant plusieurs immunosuppresseurs (y compris les thiopurines), car celui-ci pourrait entraîner des syndromes lymphoprolifératifs, certains d'issue fatale. La prise concomitante de plusieurs immunosuppresseurs augmente le risque de syndromes lymphoprolifératifs associés au virus d'Epstein-Barr (EBV).

Des augmentations des anomalies chromosomiques ont été observées dans les lymphocytes périphériques de patients leucémiques, chez un patient atteint d'un carcinome des cellules rénales ayant reçu une dose non précisée de 6-mercaptopurine et chez des patients présentant une maladie rénale chronique, traités à des doses de 0,4 à 1,0 mg/kg/jour.

Du fait de son action sur l'acide désoxyribonucléique (ADN) cellulaire, la 6-mercaptopurine est potentiellement cancérigène et il convient de tenir compte du risque théorique cancérigène avec ce traitement.

Des cas de lymphome T hépatosplénique ont été rapportés chez des patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin* traités par azathioprine (prodrogue de la 6-mercaptopurine) ou par 6-mercaptopurine, avec ou sans traitement concomitant par anticorps anti-TNF alpha. Ce type de lymphome T est rare, agressif et généralement d'issue fatale (voir également rubrique 4.8).

* maladie inflammatoire de l'intestin (IBD) est une indication non autorisée.

Syndrome d'activation macrophagique

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une affection connue, engageant le pronostic vital, pouvant se développer chez des patients atteints d'affections auto-immunes, en particulier les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (indication non autorisée). Il pourrait exister une susceptibilité accrue de le développer en cas d'utilisation de la mercaptopurine. En cas de SAM avéré ou suspecté, une prise en charge et un traitement doivent être initiés aussi rapidement que possible, et le traitement par mercaptopurine doit être arrêté. Les médecins doivent être attentifs aux symptômes d'infections par l'EBV ou le cytomégalovirus (CMV), ces virus étant des éléments déclencheurs connus du SAM.

Infections

Les patients traités par la 6-mercaptopurine seule ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, y compris les corticoïdes, ont montré une augmentation de la sensibilité aux infections virales, fongiques et bactériennes, en particulier des infections sévères ou atypiques, ainsi qu'à une réactivation virale. La maladie infectieuse et ses complications peuvent être plus sévères chez ces patients que chez ceux non traités par le médicament.

Une exposition antérieure au virus varicelle-zona ou une infection par celui-ci doit être prise en compte avant le début du traitement. Les directives locales doivent être mises en œuvre, y compris un traitement prophylactique le cas échéant. Un test sérologique avant le début du traitement doit être envisagé pour ce qui concerne l'hépatite B. Les directives locales doivent être mises en œuvre, y compris un traitement prophylactique pour les cas montrant des résultats positifs confirmés aux tests

sérologiques. Des cas de septicémie neutropénique ont été rapportés chez les patients traités par la 6-mercaptopurine pour une LAL.

Patients porteurs d'un variant du gène NUDT15

Les patients porteurs d'une mutation héréditaire du gène NUDT15 sont exposés à un risque supérieur d'intoxication sévère par la 6-mercaptopurine, notamment une leucopénie précoce et une alopecie, avec des doses conventionnelles de traitement par les thiopurines. Ces patients requièrent généralement une réduction de la posologie, en particulier les patients homozygotes pour les variants de NUDT15 (voir rubrique 4.2). La fréquence de la substitution NUDT15 c.415C>T montre une variabilité ethnique d'environ 10 % chez les personnes originaires d'Asie de l'Est, 4 % chez les Hispaniques, 0,2 % chez les Européens et 0 % chez les Africains. Dans tous les cas, une étroite surveillance de la numération sanguine est nécessaire.

Population pédiatrique

Des cas d'hypoglycémie symptomatique ont été rapportés chez des enfants atteints de LAL, recevant de la 6-mercaptopurine (voir rubrique 4.8). La majorité des cas rapportés concernaient des enfants de moins de six ans ou ayant un indice de masse corporelle faible.

Interactions

Lorsque des anticoagulants oraux sont administrés en association à la 6-mercaptopurine, une surveillance renforcée du rapport normalisé international (INR, *International Normalised Ratio*) est recommandée (voir rubrique 4.5).

Excipients

Ce médicament contient de l'aspartame (E951), source de phénylalanine. Il peut être nocif pour les personnes présentant une phénylcétonurie. Aucune donnée clinique ou non clinique n'est disponible pour évaluer l'utilisation de l'aspartame chez les nourrissons âgés de moins de 12 semaines.

Il contient également du parahydroxybenzoate de méthyle sodique et du parahydroxybenzoate d'éthyle sodique, susceptibles de provoquer une réaction allergique (possiblement retardée).

Ce médicament contenant du saccharose, les patients qui souffrent de maladies héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament. Une utilisation de longue durée augmente le risque de caries dentaires et il est indispensable de maintenir une hygiène dentaire appropriée.

Précautions de manipulation de la suspension

Les parents et les personnes soignantes doivent éviter que Xaluprine n'entre en contact avec la peau ou une membrane muqueuse. En cas de contact de la suspension avec la peau ou une muqueuse, laver immédiatement et abondamment la zone concernée avec de l'eau et du savon (voir rubrique 6.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration de 6-mercaptopurine au moment du repas peut diminuer légèrement l'exposition systémique, mais il est peu probable que cela ait un retentissement clinique. Par conséquent, Xaluprine peut être pris au moment du repas ou à jeun, mais les patients doivent conserver toujours le même mode d'administration. La dose ne doit pas être prise avec du lait ou des produits laitiers, car ils contiennent de la xanthine oxydase, une enzyme qui métabolise la 6-mercaptopurine et pourrait donc conduire à une réduction des concentrations plasmatiques de mercaptopurine.

Effets de la mercaptopurine sur d'autres médicaments

L'administration concomitante du vaccin contre la fièvre jaune est contre-indiquée, en raison d'un risque de maladie vaccinale généralisée mortelle chez les patients immunodéprimés (voir rubrique 4.3).

Les immunisations à l'aide d'autres vaccins à virus vivants ne sont pas recommandées chez les patients immunodéprimés (voir rubrique 4.4).

Une inhibition de l'effet anticoagulant de la warfarine a été signalée, quand celle-ci est prise avec la 6-mercaptopurine. La surveillance de la valeur de l'INR (*International Normalised Ratio* ou RIN, rapport international normalisé) est recommandée pendant l'administration concomitante d'anticoagulants oraux.

Les agents cytotoxiques peuvent diminuer l'absorption intestinale de la phénytoïne. Une surveillance minutieuse des taux de phénytoïne sériques est recommandée. Il est possible que les taux d'autres médicaments anti-épileptiques soient également modifiés. Les taux d'anti-épileptiques dans le sérum doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par Xaluprine, en ajustant les doses si nécessaire.

Effets d'autres médicaments sur la mercaptopurine

Lorsque l'allopurinol et Xaluprine sont administrés simultanément, il est indispensable de n'administrer que le quart de la dose habituelle de Xaluprine, car l'allopurinol ralentit le métabolisme de la 6-mercaptopurine via la xanthine oxydase. D'autres inhibiteurs de la xanthine oxydase, comme le fébuxostat, peuvent également ralentir le métabolisme de la mercaptopurine et leur administration concomitante n'est pas recommandée, car les données sont insuffisantes pour recommander une adaptation de la dose.

Dans la mesure où il existe des preuves *in vitro* que les dérivés des aminosalicylates (par exemple l'olsalazine, la mésalazine ou la sulfazalazine) inhibent l'enzyme TPMT, qui métabolise la 6-mercaptopurine, ceux-ci doivent être administrés avec prudence aux patients recevant un traitement simultané par Xaluprine (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

La preuve de la tératogénicité de la 6-mercaptopurine chez l'homme est ambiguë. Les femmes et les hommes sexuellement actifs doivent avoir recours à des méthodes de contraception efficaces durant le traitement et pendant au moins trois mois après avoir reçu la dernière dose. Des études pré-cliniques indiquent des effets embryotoxiques et embryolétaux (voir rubrique 5.3).

Grossesse

Xaluprine ne doit pas être administré aux patientes enceintes ou susceptibles de l'être sans une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque.

Des cas de naissance prématurée et de faible poids ont été signalés après une exposition maternelle à la 6-mercaptopurine. Des anomalies congénitales et des cas d'avortements spontanés après une exposition maternelle ou paternelle ont également été rapportés. Des anomalies congénitales multiples ont été signalées suite au traitement de la mère par la 6-mercaptopurine en association avec d'autres agents de chimiothérapie.

Un rapport épidémiologique plus récent suggère qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de naissances avant terme, de faible poids à la naissance à terme ou d'anomalies congénitales chez les femmes exposées à la mercaptopurine pendant la grossesse.

Il est recommandé que les femmes et les nouveau-nés exposés à la mercaptopurine pendant la grossesse soient surveillés pour détecter des troubles hématologiques et du système immunitaire.

Allaitement

La 6-mercaptopurine a été identifiée dans le colostrum et dans le lait maternel de femmes sous traitement par l'azathioprine; les femmes sous Xaluprine ne doivent donc pas allaiter.

Fertilité

L'effet du traitement par la 6-mercaptopurine sur la fécondité humaine n'est pas connu, mais il existe des rapports faisant état d'une paternité/maternité accomplie après un traitement pendant l'enfance ou

l'adolescence. Une oligospermie profonde transitoire a été rapportée à la suite d'une exposition à la 6-mercaptopurine en association avec des corticostéroïdes.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude de l'effet de la 6-mercaptopurine sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. On ne peut prédire un effet préjudiciable sur ces activités à partir de la pharmacologie de la substance active.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le principal effet indésirable du traitement par la 6-mercaptopurine est une dépression de la moelle osseuse, entraînant une leucopénie et une thrombocytopénie.

Pour la mercaptopurine, le manque de documentation clinique récente est un obstacle à la détermination précise de la fréquence des réactions indésirables.

Tableau des effets indésirables

Les événements suivants ont été identifiés comme étant des effets indésirables. Ceux-ci sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Réaction indésirable
Infections et infestations	Peu fréquent	Infections bactériennes et virales, infections associées à une neutropénie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Rare	Néoplasmes, y compris les syndromes lymphoprolifératifs, les cancers de la peau (mélanomes et non mélanomes), sarcomes (sarcomes de Kaposi et autres) et cancer du col de l'utérus in situ (voir rubrique 4.4).
	Très rare	Leucémie secondaire et myélodysplasie
	Indéterminé	Lymphome T hépatosplénique * (voir rubrique 4.4)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Myélosuppression, leucopénie et thrombocytopénie
	Fréquent	Anémie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Arthralgie, éruption cutanée, fièvre due au médicament
	Rare	Œdème de la face
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anorexie
	Indéterminé	Hypoglycémie [†]
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Stomatite, diarrhée, vomissements, nausées
	Peu fréquent	Pancréatite, ulcération de la bouche
	Très rare	Ulcération intestinale
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Stase biliaire, hépatotoxicité
	Peu fréquent	Nécrose hépatique
	Indéterminé	Hypertension portale*, hyperplasie nodulaire régénérative*, syndrome d'obstruction sinusoidale*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Alopécie
	Indéterminé	Réaction de photosensibilité, érythème noueux
Affections des organes de reproduction et du sein	Rare	Oligospermie transitoire

*Chez des patients atteints d'une maladie inflammatoire des intestins (IBD), une indication non autorisée.

[†] Dans la population pédiatrique

Description de certains effets indésirables

La 6-mercaptopurine est hépatotoxique chez les animaux et chez l'homme. Les explorations histologiques chez l'homme ont montré une nécrose hépatique et une stase biliaire.

La fréquence de l'hépatotoxicité varie considérablement et peut survenir avec n'importe quelle dose, mais elle est plus fréquente en cas de dépassement de la dose recommandée.

La surveillance biologique de la fonction hépatique permet une détection précoce de l'hépatotoxicité. Celle-ci est en général réversible si le traitement par la 6-mercaptopurine est arrêté suffisamment tôt avant que les lésions hépatiques ne soient fatales

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir Annexe V.**

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Des effets gastro-intestinaux, notamment des nausées, des vomissements et des diarrhées, ainsi que de l'anorexie, peuvent être des symptômes précoces de surdosage. Le principal effet toxique se manifeste au niveau de la moelle osseuse par une myélosuppression. Une toxicité hématologique peut être plus profonde en cas de surdosage chronique qu'en cas d'ingestion unique de Xaluprine. Un dysfonctionnement hépatique et une gastro-entérite peuvent aussi survenir.

Le risque de surdosage est également augmenté lorsque des inhibiteurs de la xanthine oxydase et la 6-mercaptopurine sont administrés simultanément (voir rubrique 4.5).

Prise en charge

Comme il n'y a pas d'antidote connu, il convient de surveiller étroitement le bilan sanguin et de mettre en place un traitement symptomatique associé à une transfusion sanguine adaptée, si nécessaire. Des mesures interventionnelles (comme l'utilisation de charbon actif ou un lavage d'estomac) peuvent ne pas être efficaces en cas de surdosage de la 6-mercaptopurine, à moins que la procédure ne soit mise en œuvre dans les 60 minutes qui suivent l'ingestion.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, antimétabolites, analogues de la purine,
Code ATC : L01BB02

Mécanisme d'action

La 6-mercaptopurine est une prodrogue inactive, qui agit comme antagoniste de la purine, mais nécessite une absorption cellulaire et un anabolisme intracellulaire en nucléotides thioguanidiques pour développer une cytotoxicité. Les métabolites de la 6-mercaptopurine inhibent la synthèse *de novo* de la purine et les interconversions entre les nucléotides puriques. Les nucléotides thioguanidiques sont également incorporés dans les acides nucléiques, ce qui contribue aux effets cytotoxiques du principe actif.

Il existe en général une résistance croisée entre la 6-mercaptopurine et la 6-thioguanine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité de la 6-mercaptopurine orale présente une très grande variabilité inter-individuelle, qui est probablement due au métabolisme de premier passage. Administrée par voie orale à 7 patients pédiatriques à la dose de 75 mg/m², la biodisponibilité moyenne était de 16 % de la dose administrée, avec un intervalle de 5 à 37 %.

Dans une étude comparative de biodisponibilité menée chez des volontaires adultes sains, (n = 60), il a été démontré que la suspension orale à 50 mg de Xaluprine est bioéquivalente au médicament de référence en comprimé à 50 mg, pour l'ASC mais pas pour la C_{max}. La C_{max} moyenne (IC à 90 %) obtenue avec la suspension orale était supérieure de 39 % (22 % à 58 %) à celle du comprimé, malgré une variabilité inter-individuelle (CV en %) plus faible avec la suspension orale (46 %) qu'avec le comprimé (69 %).

Biotransformation

L'anabolisme intracellulaire de la 6-mercaptopurine fait intervenir plusieurs enzymes pour former finalement des nucléotides 6-thioguanine (NTG), mais différents NTG intermédiaires se forment le long de la voie de dégradation en NTG. La première étape est catalysée par l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase, qui produit de la thioinosine monophosphate (TIMP). La 6-mercaptopurine subit également une S-méthylation par l'enzyme thiopurine S-méthyltransférase (TPMT), générant de la méthylmercaptopurine, qui est inactive. Cependant, la TPMT catalyse aussi la S-méthylation du principal métabolite nucléotidique, la TIMP, pour former de la méthylthioinosine monophosphate (mTIMP). La TIMP et la mTIMP sont toutes deux des inhibiteurs de la phosphoribosyle-pyrophosphate amidotransférase, une enzyme qui joue un rôle important dans la synthèse *de novo* de la purine. La xanthine oxydase est la principale enzyme du catabolisme et convertit la 6-mercaptopurine en son métabolite inactif, l'acide 6-thiourique qui est excrété dans l'urine. Environ 7 % d'une dose orale sont excrétés sous forme inchangée dans les 12 heures qui suivent l'administration de 6-mercaptopurine.

Élimination

La demi-vie d'élimination de la 6-mercaptopurine est de 90 ± 30 minutes, mais les métabolites actifs ont une demi-vie plus longue (environ 5 heures) que la prodrogue. La clairance corporelle apparente est de 4,832 ± 2,562 ml/min/m². La 6-mercaptopurine présente une faible pénétration dans le liquide céphalo-rachidien.

La voie principale d'élimination de la 6-mercaptopurine est métabolique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Génotoxicité

La 6-mercaptopurine, à l'instar d'autres antimétabolites, est mutagène et provoque des aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo* chez la souris et le rat.

Carcinogénicité

Du fait de son potentiel génotoxique, la 6-mercaptopurine est potentiellement cancérigène.

Tératogénicité

La 6-mercaptopurine est responsable d'une embryolétalité et de graves effets tératogènes chez la souris, le rat, le hamster et le lapin, à des doses qui ne sont pas toxiques pour la mère. Chez toutes les espèces, le degré d'embryotoxicité et le type de malformations dépendent de la dose et du stade de la gestation au moment de l'administration.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gomme xanthane
Aspartame (E951)
Jus de framboise concentré
Saccharose
Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219)
Parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215)

Sorbate de potassium (E202)
Hydroxyde de sodium
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois

Après la première ouverture: 56 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le flacon soigneusement fermé (voir rubrique 6.6).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de couleur ambre de type III, muni d'un bouchon inviolable et avec sécurité enfant (en PEHD avec revêtement de polyéthylène expansé), contenant 100 ml de suspension orale.

Chaque boîte contient un flacon, un adaptateur PEBD pour le flacon et 2 seringues de dosage (une seringue graduée jusqu'à 1 ml et une seringue graduée jusqu'à 5 ml).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions de manipulation

Toute personne manipulant Xaluprine doit se laver les mains avant et après l'administration d'une dose. Pour réduire le risque d'exposition, les parents et les personnes soignantes doivent porter des gants à usage unique pour manipuler Xaluprine.

Tout contact de Xaluprine avec la peau ou une membrane muqueuse doit être évité. Si Xaluprine entre en contact avec la peau ou une muqueuse, laver la zone concernée immédiatement et abondamment à l'eau et au savon. Tout produit renversé doit être essuyé immédiatement.

Les femmes qui sont enceintes, susceptibles de l'être ou qui allaitent ne doivent pas manipuler Xaluprine.

Il convient de recommander aux parents, aux personnes soignantes et aux patients de conserver Xaluprine hors de la portée et de la vue des enfants, de préférence dans un placard fermé à clé. Une ingestion accidentelle peut être fatale pour les enfants.

Conserver le flacon soigneusement fermé pour protéger l'intégrité du produit et minimiser le risque de déversement accidentel.

Le flacon doit être agité vigoureusement pendant au moins 30 secondes, afin d'assurer un mélange homogène de la suspension orale.

Élimination

Xaluprine est cytotoxique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/727/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 09 mars 2012
Date du dernier renouvellement : 18 novembre 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xaluprine 20 mg/ml suspension orale
mercaptopurine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml de suspension contient 20 mg de mercaptopurine (sous forme monohydratée).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également: du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), du parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215), du sorbate de potassium (E202), de l'hydroxyde de sodium, de l'aspartame (E951) et du saccharose. Voir la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension orale

Flacon en verre de 100 ml
Adaptateur pour le flacon
Seringues de dosage de 1 ml et de 5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Prendre le médicament selon les instructions de votre médecin en utilisant les seringues de dosage fournies.

Agiter vigoureusement avant utilisation pendant au moins 30 secondes.

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation par voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

À jeter 56 jours après la première ouverture.

Date d'ouverture

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/727/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xaluprine 20 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xaluprine 20 mg/ml suspension orale
mercaptopurine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml de suspension contient 20 mg de mercaptopurine (sous forme monohydratée).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également: du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), du parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215), du sorbate de potassium (E202), de l'hydroxyde de sodium, de l'aspartame (E951) et du saccharose. Voir la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension orale.

100 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Prendre le médicament selon les instructions de votre médecin en utilisant les seringues de dosage fournies.

Agiter vigoureusement avant utilisation pendant au moins 30 secondes.

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation par voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

À jeter 56 jours après la première ouverture.

Date d'ouverture

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor, Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/727/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Xaluprine 20 mg/ml suspension orale mercaptopurine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Xaluprine et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xaluprine
3. Comment prendre Xaluprine
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xaluprine
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xaluprine et dans quel cas est-il utilisé

Xaluprine contient de la mercaptopurine. Cette substance appartient à un groupe de médicaments appelés cytotoxiques (ou médicaments de chimiothérapie).

Xaluprine est utilisé pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (également dénommée leucémie lymphocytaire aiguë ou LAL). Il s'agit d'une maladie qui évolue rapidement et dans laquelle le nombre des nouveaux globules blancs augmente. Ces nouvelles cellules sont immatures (leur formation est incomplète) et incapables de se développer et de fonctionner correctement. Elles ne peuvent donc pas lutter contre les infections et peuvent provoquer des saignements.

Si vous souhaitez plus d'explications sur cette maladie, adressez-vous à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xaluprine

- **Ne prenez jamais Xaluprine** si vous êtes allergique (hypersensible) à la mercaptopurine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- **Ne vous faites pas vacciner** contre la fièvre jaune pendant que vous prenez Xaluprine, car cela peut être fatal.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Xaluprine :

- si vous avez été vacciné(e) contre la fièvre jaune;
- si vous avez des problèmes de reins ou de foie, car votre médecin devra vérifier s'ils fonctionnent correctement;
- si vous avez une maladie dans laquelle votre corps produit trop peu d'enzyme appelée TPMT (thiopurine méthyltransférase), car votre médecin peut devoir ajuster la dose;

- si vous projetez d'avoir un bébé. Cela s'applique autant aux hommes qu'aux femmes. Xaluprine peut endommager vos spermatozoïdes ou vos ovules (voir «Grossesse, allaitement et fertilité» ci-dessous).

Si vous prenez un traitement immunosuppresseur, prendre Xaluprine pourrait augmenter votre risque de :

- tumeurs, y compris le cancer de la peau. Lorsque vous prenez Xaluprine, évitez une exposition excessive au soleil, portez des vêtements protecteurs et utilisez un écran solaire avec un indice de protection élevé.
- Syndromes lymphoprolifératifs
 - le traitement par Xaluprine augmente le risque de développer un type de cancer appelé syndrome lymphoprolifératif. L'association de Xaluprine à d'autres immunosuppresseurs (y compris les thiopurines) peut être mortelle.
 - La prise simultanée de plusieurs immunosuppresseurs augmente le risque d'affections du système lymphatique causées par une infection virale (syndromes lymphoprolifératifs associés au virus d'Epstein-Barr [EBV]).

Prendre Xaluprine peut vous exposer à un risque plus important de :

- développer une affection grave dénommée syndrome d'activation macrophagique (activation excessive des globules blancs associés à une inflammation), qui survient habituellement chez les personnes présentant certains types d'arthrite.

Certains patients souffrant d'une maladie inflammatoire des intestins et qui ont reçu de la 6-mercaptopurine ont développé un type de cancer rare et agressif appelé lymphome T-hépatosplénique (voir rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?).

Infections

Si vous êtes traité(e) par Xaluprine, le risque d'infections virales, fongiques et bactériennes est augmenté et les infections peuvent être plus graves. Voir également rubrique 4.

Indiquez à votre médecin avant le début du traitement si vous avez présenté une varicelle, un zona ou une hépatite B (maladie du foie provoquée par un virus).

Mutation du gène NUDT15

Si vous êtes porteur(euse) d'une mutation héréditaire du gène NUDT15 (un gène participant à la dégradation de Xaluprine dans l'organisme), vous êtes exposé(e) à un risque supérieur d'infections et de chute des cheveux, et votre médecin pourra dans ce cas vous prescrire une dose inférieure.

Évitez le contact de Xaluprine avec votre peau, vos yeux ou votre nez. Si du médicament entre accidentellement dans vos yeux ou votre nez, rincez abondamment la zone avec de l'eau.

Si vous n'êtes pas sûr(e) si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Xaluprine.

Enfants et adolescents

Des épisodes d'hypoglycémie ont parfois été observés chez des enfants, particulièrement chez des enfants de moins de 6 ans ou qui ont un indice de masse corporelle faible. Parlez au pédiatre de votre enfant si c'est le cas.

Autres médicaments et Xaluprine.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, indiquez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- autres médicaments cytotoxiques (chimiothérapie) - quand ils sont utilisés en association avec Xaluprine, le risque d'effets indésirables tels qu'une anémie, est plus grand;
- allopurinol ou fébuxostat (utilisé pour le traitement de la goutte);
- anticoagulants par voie orale (utilisés pour fluidifier le sang);
- olsalazine ou mésalazine (utilisés pour une affection de l'intestin appelé colite ulcéreuse);
- sulfasalazine (utilisée pour la polyarthrite rhumatoïde ou la colite ulcéreuse);
- médicaments anti-épileptiques comme la phénytoïne, la carbamazépine. Il peut être nécessaire de surveiller les taux sanguins des médicaments anti-épileptiques et d'ajuster les doses en cas de besoin.

Vaccination pendant la prise de Xaluprine

Si vous devez vous faire vacciner, il est important d'en parler à votre médecin ou à votre infirmière avant de recevoir le vaccin. L'immunisation par des vaccins à virus vivants (comme celui contre la polio, la rougeole, les oreillons et la rubéole) n'est pas recommandée, car ces vaccins peuvent provoquer une infection, si vous les recevez pendant que vous prenez Xaluprine.

Xaluprine avec des aliments et boissons

Xaluprine peut être pris au moment d'un repas ou à jeun. Cependant, la méthode choisie doit être la même tous les jours.

Ne prenez pas Xaluprine en même temps que du lait ou des produits laitiers, car ils peuvent rendre le médicament moins efficace. Xaluprine doit être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après du lait et des produits laitiers.

Grossesse, allaitement et fertilité

Ne prenez pas Xaluprine si vous projetez d'avoir un bébé sans demander conseil à votre médecin au préalable. Cela s'applique autant aux hommes qu'aux femmes. Xaluprine peut endommager vos spermatozoïdes ou vos ovules. Il convient d'avoir recours à une contraception fiable, pour éviter une grossesse pendant que vous ou votre partenaire prenez Xaluprine. Les hommes et les femmes doivent continuer à utiliser un moyen de contraception efficace pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Si vous êtes déjà enceinte, vous devez en parler à votre médecin avant de prendre Xaluprine.

Xaluprine ne doit pas être manipulé par les femmes qui sont enceintes ou susceptibles de l'être ou qui allaitent.

N'allaitez pas pendant que vous prenez Xaluprine. Demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre sage-femme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

On ne s'attend pas à ce que Xaluprine modifie votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines, mais aucune étude n'a été menée pour le confirmer.

Xaluprine contient de l'aspartame, du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), du parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215) et du saccharose

Xaluprine contient 3 mg d'aspartame (E951) dans chaque millilitre. L'aspartame est une source de phénylalanine. Cela peut être nocif si vous présentez une phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare dans laquelle la phénylalanine s'accumule dans l'organisme, car elle ne peut pas être éliminée correctement.

Xaluprine contient aussi du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219) et du parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215), susceptibles de provoquer des réactions allergiques (pouvant apparaître plus tard).

Xaluprine contient du saccharose. Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament. Il peut être nocif pour les dents.

3. Comment prendre Xaluprine

Xaluprine ne doit vous être prescrit que par un spécialiste expérimenté dans le traitement des problèmes sanguins.

- Lorsque vous prenez Xaluprine, votre médecin vous prescrira régulièrement des analyses sanguines, afin de vérifier le nombre et le type de cellules présentes dans votre sang et de s'assurer que votre foie fonctionne correctement.
- Votre médecin peut également demander des analyses de sang et d'urine pour surveiller vos taux d'acide urique. L'acide urique est une substance chimique naturelle du corps, dont les taux peuvent augmenter pendant la prise de Xaluprine.
- Votre médecin peut parfois modifier votre dose de Xaluprine à la suite de ces tests.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. La dose de départ chez les adultes, les adolescents et les enfants se situe habituellement entre 25 et 75 mg/m² de surface corporelle par jour. Votre médecin prescrira la dose correcte pour vous. Parfois, le médecin peut modifier votre dose de Xaluprine, par exemple à la suite de différentes analyses. Si vous n'êtes pas sûr(e) de la dose que vous devez prendre, demandez toujours à votre médecin ou à votre infirmière.

Il est important de prendre Xaluprine le soir, pour que le médicament soit plus efficace.

Vous pouvez prendre votre médicament au moment d'un repas ou à jeun, mais la méthode choisie doit être la même tous les jours. Vous devez prendre votre médicament au moins 1 heure avant ou 2 heures après avoir consommé du lait ou des produits laitiers.

Votre boîte de Xaluprine contient un flacon de médicament, une capsule, un adaptateur pour le flacon et deux seringues de dosage (une seringue de 1 ml et une seringue de 5 ml). Utilisez toujours les seringues fournies avec votre médicament pour prendre votre médicament.

Il est important d'utiliser la bonne seringue de dosage pour votre médicament. Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera quelle seringue utiliser, selon la dose qui vous a été prescrite.

La **petite** seringue de 1 ml, graduée de 0,1 à 1 ml, sert à mesurer des doses inférieures ou égales à 1 ml. Vous devez utiliser cette seringue si la quantité totale que vous devez prendre est inférieure ou égale à 1 ml (chaque graduation de 0,1 ml contient 2 mg de mercaptopurine).

La **grande** seringue de 5 ml, graduée de 1 ml à 5 ml, sert à mesurer des doses supérieures à 1 ml. Vous devez utiliser cette seringue si la quantité totale que vous devez prendre est supérieure à 1 ml (chaque graduation de 0,2 ml contient 4 mg de mercaptopurine).

Si vous êtes un parent ou une personne soignante qui administre le médicament, lavez-vous les mains avant et après l'administration d'une dose. Essuyez immédiatement tout médicament renversé. Pour diminuer le risque d'exposition, il convient de porter des gants à usage unique pour manipuler Xaluprine.

Si Xaluprine entre en contact avec la peau, les yeux ou le nez, il faut laver immédiatement et abondamment la zone concernée avec de l'eau et du savon.

Quand vous utilisez le médicament, suivez les instructions ci-dessous:



Figure 1

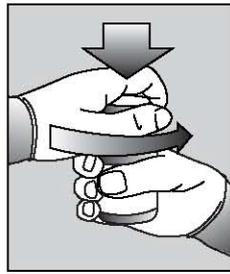


Figure 2

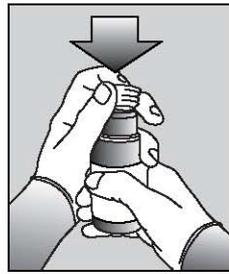


Figure 3

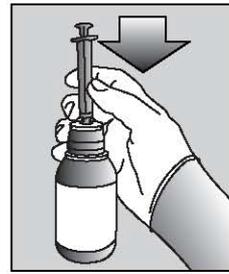


Figure 4

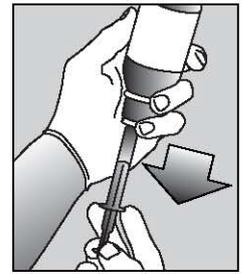


Figure 5

1. Mettez des gants à usage unique avant de manipuler Xaluprine.
2. **Agitez vigoureusement le flacon pendant au moins 30 secondes** pour vous assurer que le médicament est bien mélangé (**Figure 1**).
3. Retirez la capsule du flacon (**Figure 2**) et poussez l'adaptateur fermement dans le haut du flacon et laissez-le en place pour le prélèvement des futures doses (**Figure 3**).
4. Poussez l'extrémité de la seringue de dosage à travers le trou de l'adaptateur (**Figure 4**). **Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera quelle seringue il faut utiliser, soit la seringue de 1 ml, soit la seringue de 5 ml, afin d'administrer la bonne dose.**
5. Retournez le flacon (**Figure 5**).
6. Tirez le piston de la seringue vers le bas, de façon à ce que le médicament soit aspiré du flacon dans la seringue. Tirez sur le piston jusqu'au point de l'échelle de graduation correspondant à la dose prescrite (**Figure 5**). Si vous avez un doute concernant la quantité de médicament à aspirer dans la seringue, demandez toujours conseil à votre médecin ou à votre infirmière.
7. Remettez le flacon à l'endroit et retirez avec précaution la seringue de l'adaptateur, en le tenant par le corps de la seringue et non par le piston.
8. Placez doucement l'extrémité de la seringue dans votre bouche, dirigée vers l'intérieur de votre joue.
9. Poussez lentement et doucement le piston vers le bas pour expulser le médicament vers la face interne de votre joue et avalez. **NE PAS POUSSER trop fort sur le piston, ni faire couler le médicament dans le fond de votre bouche ou dans votre gorge, car vous pouvez vous étouffer.**
10. Retirez la seringue de votre bouche.
11. Avalez la dose de suspension orale, puis buvez un peu d'eau, afin de vous assurer qu'il ne reste pas de médicament dans votre bouche.
12. Replacez la capsule sur le flacon en laissant l'adaptateur en place. Assurez-vous que la capsule est soigneusement fermée.
13. Lavez la seringue à l'eau chaude et rincez bien. Maintenez la seringue sous l'eau et actionnez le piston vers le haut et le bas plusieurs fois, pour vous assurer que l'intérieur de la seringue est propre. Laissez sécher complètement la seringue à l'air, avant de la réutiliser pour un nouveau dosage. Ne l'essuyez pas pour la sécher. Conservez la seringue dans un endroit propre avec le médicament.

Répétez les étapes ci-dessus pour chaque dose, selon les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.

Si vous avez pris plus de Xaluprine que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Xaluprine que vous n'auriez dû, parlez-en à votre médecin ou allez à l'hôpital immédiatement. Vous pouvez vous sentir mal, vomir ou avoir la diarrhée. Emmenez la boîte de médicament et la présente notice avec vous.

Si vous oubliez de prendre Xaluprine

Parlez-en à votre médecin. **Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.**

Si vous arrêtez de prendre Xaluprine

N'arrêtez pas de prendre votre médicament à moins que votre médecin ne vous l'ait indiqué; vous risquez d'avoir une rechute de votre maladie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables suivants, veuillez en informer votre spécialiste ou allez à l'hôpital immédiatement:

Réaction allergique, dont les signes peuvent être:

- des éruptions cutanées
- une température élevée
- des douleurs articulaires
- un gonflement de la face
- nodules cutanés (érythème noueux) (la fréquence est inconnue);

Tout signe de fièvre ou d'infection (mal de gorge, douleurs dans la bouche ou problèmes urinaires) ;

Tout hématome ou saignement **inattendus** car cela peut signifier qu'un nombre trop faible de cellules sanguines d'un certain type est produit ;

Si **subitement** vous ne vous sentez pas bien (même avec une température normale) et si vous avez des douleurs abdominales et des nausées car cela peut être un signe d'inflammation du pancréas ;

Un jaunissement du blanc des yeux ou de la peau (jaunisse) ;

Si vous avez la diarrhée ;

Prévenez votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants, qui peuvent également survenir avec ce médicament:

Très fréquent (observé chez plus d'une personne sur 10)

- une baisse du nombre des globules blancs et des plaquettes (peut se voir dans les analyses de sang)

Fréquent (observé chez moins d'une personne sur 10)

- malaise (nausées ou vomissements)
- lésion hépatique - peut se voir dans les analyses de sang
- une baisse du nombre des globules rouges, qui peut engendrer fatigue, faiblesse ou essoufflement (appelée anémie)
- perte d'appétit
- diarrhée
- inflammation de la bouche (stomatite)

Peu fréquent (observé chez moins d'une personne sur 100)

- ulcères de la bouche
- inflammation du pancréas
- douleurs articulaires
- éruption cutanée
- fièvre
- lésion permanente du foie (nécrose hépatique)

Rare (observé chez moins d'une personne sur 1 000)

- perte de cheveux
- chez les hommes: réduction temporaire du nombre de spermatozoïdes

- gonflement de la face
- différents types de cancer, y compris du sang, des ganglions et de la peau

Très rare (observé chez moins d'une personne sur 10 000)

- un autre de type de leucémie que celle qui est traitée
- ulcères des intestins

Autres effets indésirables (la fréquence est inconnue)

- Un cancer de type rare (lymphome T hépatosplénique), (voir rubrique 2, Avertissements et précautions).
- Sensibilité à la lumière solaire causant des réactions cutanées

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

Faible taux de sucre (hypoglycémie) – la fréquence est inconnue.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xaluprine

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants, de préférence dans un placard fermé à clé. Une ingestion accidentelle peut être mortelle chez les enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
- Conserver le flacon soigneusement fermé pour éviter de souiller le médicament et le risque de déversement accidentel.
- Après la première ouverture du flacon, jeter le contenu non utilisé au bout de 56 jours.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xaluprine

La substance active est la mercaptopurine (sous forme monohydratée). Un ml de suspension contient 20 mg de mercaptopurine monohydratée.

Les autres composants sont les suivants : gomme xanthane, aspartame (E951), jus de framboise concentré, saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215), sorbate de potassium (E202), hydroxyde de sodium et eau purifiée (voir rubrique 2 pour plus d'information sur l'aspartame, le parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), le parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215) et le saccharose).

Comment se présente Xaluprine et contenu de l'emballage extérieur

Xaluprine est une suspension orale, de couleur rose à brune, présentée en flacons de verre de 100 ml munis d'un bouchon avec sécurité enfant. Chaque boîte contient un flacon, un adaptateur pour le

flacon et deux seringues de dosage (une seringue graduée jusqu'à 1 ml et une seringue graduée jusqu'à 5 ml). Votre médecin ou votre pharmacien vous conseillera quant à la seringue à utiliser en fonction de la dose qui a été prescrite.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>