

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за алопуринол, научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните данни за лихеноидна лекарствена реакция и цитопения, дължаща се на взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ на азатиоприн/меркаптопурин с алопуринол, от литературата и спонтанни съобщения, включващи в някои случаи тясна времева връзка, отзвучаване на нежеланата реакция след преустановяване на приложението на лекарството и/или повторна поява при възобновяване на приложението, и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между алопуринол и лихеноидна лекарствена реакция, както и цитопения, дължаща се на взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ на азатиоприн/меркаптопурин с алопуринол, най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи алопуринол, трябва да бъде изменена съответно. За разрешените за употреба продукти, при които вече има предупреждение в точки 4.4 и 4.5 на КХП, трябва да се запази по-строгото предупреждение.

След като разгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с общите заключения и основанията за препоръка на PRAC.

Основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за алопуринол CMDh счита, че съотношението полза-риск на лекарствения(те) продукт(и), съдържащ(и) алопуринол, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh препоръчва промяна в условията на разрешението(ята) за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, а заличеният текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Съпътстващата употреба на алопуринол с 6-меркаптопурин или азатиоприн трябва да се избягва, тъй като има съобщения за случаи с летален изход (вж. точка 4.5).

- Точка 4.5

Взаимодействието следва да се измени, както следва:

6-меркаптопурин и азатиоприн

Азатиопринът се метаболизира до 6-меркаптопурин, който се инактивира под действието на ксантиноксидазата. Когато 6-меркаптопурин или азатиоприн се прилагат едновременно с алопуринол, инхибитор на ксантиноксидазата, инхибирането на ксантиноксидазата удължава тяхната активност. **Серумните концентрации на 6-меркаптопурин или азатиоприн могат да достигнат токсични нива с последваща животозастрашаваща панцитопения и миелосупресия, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с алопуринол. Поради това съпътстващата употреба на алопуринол с 6-меркаптопурин или азатиоприн трябва да се избягва. Ако се установи, че едновременното приложение с 6 меркаптопурин или азатиоприн е клинично необходимо, дозата трябва да се намали до една четвърт (25 %) от обичайната доза 6-меркаптопурин или азатиоприн и трябва да се осигури често хематологично наблюдение (вж. точка 4.4).**

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за всякакви признаци или симптоми на потискане на костния мозък (необясними синини или кървене, болки в гърлото, повишена температура).

- Точка 4.8

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени към СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ в категория по честота „с неизвестна честота“:

Лихеноидна лекарствена реакция

Листовка

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете [име на продукта, съдържащ алопуринол]

Други лекарства и [име на продукта, съдържащ алопуринол]

Особено важно е да уведомите Вашия лекар, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства. Може да се наложи Вашият лекар да намали дозата на Вашето лекарство и/или да Ви наблюдава по-внимателно поради повишения риск от нежелани реакции, когато [име на продукта, съдържащ алопуринол] се приема едновременно с:

[...]

- 6-меркаптопурин (използван за лечение на рак на кръвта)
- Азатиоприн (използва се за потискане на имунната система)

Трябва да се избягва едновременното приложение на 6-меркаптопурин или азатиоприн с алопуринол. Когато 6-меркаптопурин или азатиоприн се прилага едновременно с [име на продукта, съдържащ алопуринол], дозата на 6-меркаптопурин или азатиоприн трябва да

се намали, тъй като тяхната активност ще се удължи. Това може да увеличи риска от сериозни нарушения на кръвта. В този случай Вашият лекар ще следи внимателно кръвната Ви картина по време на лечението.

Незабавно потърсете съвет от лекар, ако забележите необясними синини, кървене, повишена температура или болки в гърлото.

[...]

4. Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка): лихеноиден кожен обрив (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни бяло-сиви линии по лигавиците)

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	септември, на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	3 ноември 2024 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	2 януари 2025 г.