

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for allopurinol er de videnskabelige konklusioner følgende:

I lyset af tilgængelige data om lichenoid lægemiddelreaktion og cytopeni som følge af interaktioner mellem azathioprin/mercaptopurin og allopurinol i litteraturen og spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, positiv de-challenge og/eller re-challenge, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at en årsagsmæssig sammenhæng mellem allopurinol og lichenoid lægemiddelreaktion og cytopeni som følge af interaktioner mellem azathioprin/mercaptopurin og allopurinol i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC har konkluderet, at produktinformationen for produkter, der indeholder allopurinol, bør ændres i overensstemmelse hermed. For godkendte produkter, der allerede har en advarsel i pkt. 4.4 og 4.5 i produktresuméet, skal den mere stringente ordlyd overholdes.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for allopurinol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende allopurinol forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Samtidig brug af allopurinol og 6-mercaptopurin eller azathioprin bør undgås, da der er rapporteret om dødelige tilfælde (se pkt. 4.5).

- Pkt. 4.5

En interaktion skal ændres, som følger:

6-Mercaptopurin og azathioprin

Azathioprin metaboliseres til 6-mercaptopurin, som bliver inaktiveret som følge af xanthinoxidase. Når 6-mercaptopurin eller azathioprin gives sammen med allopurinol, **en xanthinoxidasehæmmer**, bliver deres virkning forlænget som følge af hæmningen af xanthinoxidase. **Serumkoncentrationen af 6-mercaptopurin eller azathioprin kan nå toksiske niveauer med deraf følgende livstruende pancytopeni og myelosuppression, når disse lægemidler gives sammen med allopurinol. Derfor bør samtidig brug af allopurinol og 6-mercaptopurin eller azathioprin undgås. Hvis samtidig administration af 6-mercaptopurin eller azathioprin er klinisk nødvendigt, skal doseringen af 6-mercaptopurin eller azathioprin reduceres til en fjerdedel (25 %) af den sædvanlige dosis, og hyppig hæmatologisk monitorering skal tilsikres (se pkt. 4.4).**

Patienter skal rådes til at indberette ethvert tegn eller symptom på knoglemarvssuppression (uforklarlige blå mærker eller blødning, ondt i halsen, feber).

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) bør tilføjes under systemorganklassen 'Hud og subkutane væv' med hyppigheden 'ikke kendt':

Lichenoid lægemiddelreaktion

Indlægsseddel:

2. Det skal du vide, før du begynder at tage [Produktnavn indeholdende allopurinol]

Brug af andre lægemidler sammen med [Produktnavn indeholdende allopurinol]

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du tager et eller flere af nedenstående lægemidler. Lægen vil muligvis nedsætte din dosis af lægemidlet og/eller holde dig under tættere kontrol, da der er en øget risiko for bivirkninger, når [Produktnavn indeholdende allopurinol] tages samtidig med:

[...]

- 6-mercaptopurin (anvendes til behandling af blodkræft)
- Azathioprin (anvendes til undertrykkelse af immunsystemet)

Samtidig brug af 6-mercaptopurin eller azathioprin og allopurinol bør undgås. Hvis 6-mercaptopurin eller azathioprin gives samtidig med [Produktnavn indeholdende allopurinol], skal dosen af 6-mercaptopurin eller azathioprin nedsættes, eftersom deres virkning vil blive forlænget. Dette kan øge risikoen for alvorlige blodforstyrrelser. I sådanne tilfælde vil lægen holde dine blodtal under tæt kontrol under behandlingen.

Søg omgående læge, hvis du bemærker, at du har uforklarlige blå mærker, blødning, feber eller ondt i halsen.

[...]

4. Bivirkninger

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) **Lichenoidt hududslæt (kløende, rødlig hududslæt og/eller trådlignende, gråhvide streger på slimhinder)**

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i september
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	3. november 2024
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	2. januar 2025