

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Allopurinol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der vorliegenden Daten aus der Literatur und aus Spontanmeldungen zu lichenoiden Arzneimittelreaktionen sowie zu Zytopenie aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Azathioprin/Mercaptopurin und Allopurinol, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang, Abklingen nach Absetzen (pos.dechallenge) und/oder erneutes Auftreten nach Wiederaufnahme der Behandlung (pos.rechallenge) umfassen, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Allopurinol und lichenoiden Arzneimittelreaktionen sowie Zytopenie aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Azathioprin/Mercaptopurin und Allopurinol zumindest eine nachvollziehbare Möglichkeit ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Allopurinol enthalten, entsprechend geändert werden sollte. Bei zugelassenen Arzneimitteln, deren Fachinformation in Abschnitt 4.4 und 4.5 bereits einen Warnhinweis enthält, sollte die strengere Formulierung verwendet werden.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Allopurinol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Allopurinol enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II
Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol mit Mercaptopurin oder Azathioprin ist zu vermeiden, da es Berichte über Todesfälle gegeben hat (siehe Abschnitt 4.5).

- Abschnitt 4.5

Eine Wechselwirkung sollte wie folgt geändert werden:

Mercaptopurin und Azathioprin

Azathioprin wird zu Mercaptopurin metabolisiert, das durch Xanthinoxidase inaktiviert wird. Wird neben Allopurinol, **einem Xanthinoxidase-Inhibitor**, gleichzeitig Mercaptopurin oder Azathioprin verabreicht, wird durch die Inhibierung von Xanthinoxidase ihre Aktivität verlängert. **Die Serumkonzentration von Mercaptopurin bzw. Azathioprin kann toxische Werte erreichen und zu einer lebensbedrohlichen Panzytopenie und Myelosuppression führen, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Allopurinol angewendet werden. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol und Mercaptopurin oder Azathioprin zu vermeiden. Falls eine Komedikation mit Mercaptopurin oder Azathioprin aus klinischer Sicht notwendig ist, muss die Mercaptopurin- bzw. Azathioprin-Dosis auf ein Viertel (25 %) der üblichen Dosis gesenkt werden und eine häufige hämatologische Überwachung sichergestellt sein (siehe Abschnitt 4.4).**

Die Patienten sollten angewiesen werden, alle Anzeichen oder Symptome von Knochenmarksuppression (unerklärliche Blutergüsse oder Blutungen, Halsschmerzen, Fieber) zu melden.

- Abschnitt 4.8

Folgende Nebenwirkung(en) sollte(n) unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Lichenoide Arzneimittelreaktionen

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Allopurinol Produktbezeichnung] beachten?

Einnahme von [Allopurinol Produktbezeichnung] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Es ist besonders wichtig, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie eines der unten angegebenen Arzneimittel anwenden. Wegen des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen bei Einnahme von [Allopurinol Produktbezeichnung] zusammen mit folgenden Arzneimitteln muss Ihr Arzt möglicherweise die Dosis Ihres Arzneimittels senken und/oder Sie engermaschiger überwachen:

[...]

- Mercaptopurin (zur Behandlung von Blutkrebs)
- Azathioprin (zur Unterdrückung des Immunsystems)

Die gleichzeitige Anwendung von Mercaptopurin oder Azathioprin mit Allopurinol ist zu vermeiden. Wenn Mercaptopurin oder Azathioprin zusammen mit [Allopurinol Produktbezeichnung] angewendet wird, muss die Dosis von Mercaptopurin bzw. Azathioprin verringert werden, weil ihre Aktivität sich verlängert. Das könnte das Risiko für schwerwiegende Bluterkrankungen erhöhen. In diesem Fall wird Ihr Arzt während der Behandlung Ihr Blutbild engmaschig kontrollieren.

Ziehen Sie sofort einen Arzt zu Rate, wenn Sie unerklärliche blaue Flecken, Blutungen, Fieber oder Halsschmerzen bemerken.

[...]

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): **Lichenoider Hautausschlag (juckender rötlich-violetter Hautausschlag und/oder fadenförmige weiß-graue Linien auf Schleimhäuten)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	03. November 2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	02. Januar 2025