

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για την αλλοπουρινόλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Ενόψει των διαθέσιμων δεδομένων για το λειχνοειδές φαρμακευτικό εξάνθημα και την κυτταροπενία λόγω φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων αζαθειοπρίνης/μερκαπτοπουρίνης με αλλοπουρινόλη από τη βιβλιογραφία και από αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης, σε ορισμένες περιπτώσεις, στενής χρονικής σχέσης, θετικής απόκρισης στη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου ης ή/και θετικής απόκρισης στην επαναχορήγηση του φαρμάκου, και ενόψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδη σχέση μεταξύ της αλλοπουρινόλης και τού λειχνοειδούς φαρμακευτικού εξανθήματος, καθώς και της κυτταροπενίας λόγω φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων αζαθειοπρίνης/μερκαπτοπουρίνης με αλλοπουρινόλη είναι τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο πόρισμα ότι οι πληροφορίες του προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν αλλοπουρινόλη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως. Για εγκεκριμένα προϊόντα για τα οποία υπάρχει ήδη προειδοποίηση στις παραγράφους 4.4 και 4.5 της ΠΧΠ, θα πρέπει να διατηρείται η αυστηρότερη διατύπωση.

Η CMDh, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αλλοπουρινόλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) αλλοπουρινόλη, παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο ~~με διακριτή διαγράμμιση~~)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Η ταυτόχρονη χρήση αλλοπουρινόλης με 6-μερκαπτοπουρίνη ή αζαθειοπρίνη θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς έχουν υπάρξει αναφορές θανατηφόρων περιστατικών (βλ. παράγραφο 4.5).

- Παράγραφος 4.5

Μια αλληλεπίδραση θα πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

6-μερκαπτοπουρίνη και αζαθειοπρίνη

Η αζαθειοπρίνη μεταβολίζεται σε 6-μερκαπτοπουρίνη η οποία απενεργοποιείται από τη δράση της οξειδάσης της ξανθίνης. Όταν η 6-μερκαπτοπουρίνη ή η αζαθειοπρίνη χορηγούνται ταυτόχρονα με την αλλοπουρινόλη, έναν αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης, η αναστολή της οξειδάσης της ξανθίνης θα παρατείνει την δράση τους. Οι συγκεντρώσεις 6-μερκαπτοπουρίνης ή αζαθειοπρίνης στον ορό μπορεί να φθάσουν σε τοξικά επίπεδα με επακόλουθη απειλητική για τη ζωή πανκυτταροπενία και μυελοκαταστολή όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα με αλλοπουρινόλη. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση αλλοπουρινόλης με 6-μερκαπτοπουρίνη ή αζαθειοπρίνη. Εάν διαπιστωθεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση με 6-μερκαπτοπουρίνη ή αζαθειοπρίνη είναι κλινικά απαραίτητη, η δοσολογία θα πρέπει να μειωθεί στο ένα τέταρτο (25%) της συνήθους δόσης της 6-μερκαπτοπουρίνης ή της αζαθειοπρίνης και θα πρέπει να διασφαλίζεται συχνή αιματολογική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να αναφέρουν οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα καταστολής του μυελού των οστών (ανεξήγητοι μώλωπες ή αιμορραγία, πονόλαιμος, πυρετός).

- Παράγραφος 4.8

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστεθούν κάτω από την Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα: Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού με μη γνωστή συχνότητα:

Λειχηνοειδής φαρμακευτική αντίδραση

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [ονομασία προϊόντος αλλοπουρινόλης]

Άλλα φάρμακα και [ονομασία προϊόντος αλλοπουρινόλης]

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα που παρατίθενται παρακάτω. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση του φαρμάκου σας ή/και να σας παρακολουθεί πιο προσεκτικά λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το [ονομασία προϊόντος αλλοπουρινόλης] λαμβάνεται ταυτόχρονα με:

[...]

- 6-μερκαπτοπουρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του αίματος)
- αζαθειοπρίνη (χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος)

Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση 6-μερκαπτοπουρίνης ή αζαθειοπρίνης με αλλοπουρινόλη. Όταν η 6-μερκαπτοπουρίνη ή η αζαθειοπρίνη χορηγούνται ταυτόχρονα με το [ονομασία προϊόντος αλλοπουρινόλης], η δόση της 6-μερκαπτοπουρίνης ή της αζαθειοπρίνης θα πρέπει να μειώνεται επειδή η δράση τους θα παραταθεί. Αυτό θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών αιματολογικών διαταραχών. Σε αυτήν την περίπτωση, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί στενά τις εξετάσεις αίματός σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή εάν παρατηρήσετε ότι έχετε ανεξήγητους μώλωπες, αιμορραγία, πυρετό ή πονόλαιμο.

[...]

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα): Λευκηνοειδές δερματικό εξάνθημα (κνησμώδες κοκκινωπό-μωβ δερματικό εξάνθημα ή/και νηματοειδείς λευκές-γκρι γραμμές στους βλεννογόνους)

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας θέσης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας θέσης

Έγκριση της θέσης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Σεπτέμβριο
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της θέσης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	03 Νοεμβρίου 2024
Εφαρμογή της θέσης από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	02 Ιανουαρίου 2025