

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za alopurinol, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na podatke o lihenoidnoj reakciji na lijek i citopeniji zbog interakcija između azatioprina/merkaptopurina i alopurinola dostupne iz literature i spontanijih prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost te pozitivan *de-challenge* i/ili *re-challenge* te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između primjene alopurinola i lihenoidne reakcije na lijek kao i citopenije zbog interakcija između azatioprina/merkaptopurina i alopurinola barem razumna mogućnost. Zaključak je PRAC-a da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže alopurinol. Kod odobrenih lijekova koji već sadrže upozorenje u dijelovima 4.4 i 4.5 Sažetka opisa svojstava lijeka potrebno je zadržati strože upozorenje.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za alopurinol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) alopurinol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku. CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu alopurinola sa 6-merkaptopurinom ili azatioprinom jer su prijavljeni slučajevi sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.5).

- Dio 4.5

Navod o interakciji treba izmijeniti kako slijedi:

6-merkaptopurin i azatioprin

Azatioprin se metabolizira u 6-merkaptopurin koji se inaktivira djelovanjem ksantin oksidaze. Kada se 6-merkaptopurin ili azatioprin primjenjuju istodobno s alopurinolom, **koji je inhibitor ksantin oksidaze**, njihovo će se djelovanje produžiti zbog inhibicije ksantin oksidaze. **Serumske koncentracije 6-merkaptopurina ili azatioprina mogu dosegnuti toksične vrijednosti uz posljedičnu po život opasnu pancitopeniju i mijelosupresiju kad se ti lijekovi primjenjuju istodobno s alopurinolom. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu alopurinola sa 6-merkaptopurinom ili azatioprinom. Ako se utvrdi da je istodobna primjena sa 6-merkaptopurinom ili azatioprinom klinički potrebna, dozu 6-merkaptopurina odnosno azatioprina potrebno je smanjiti na jednu četvrtinu (25%) uobičajene doze te osigurati često praćenje hematoloških parametara (vidjeti dio 4.4).**

Bolesnicima je potrebno savjetovati da prijave bilo koje znakove ili simptome supresije koštane srži (neobjašnjivo stvaranje modrica ili krvarenje, grlobolju, vrućicu).

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „nepoznato“:

Lihenoidna reakcija na lijek

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [naziv lijeka koji sadrži alopurinol]

Drugi lijekovi i [naziv lijeka koji sadrži alopurinol]

Osobito je važno da obavijestite liječnika ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku. Liječnik će Vam možda trebati smanjiti dozu lijeka i/ili Vas pažljivije pratiti zbog povećanog rizika od nuspojava kad se [naziv lijeka koji sadrži alopurinol] uzima istodobno kad i:

[...]

- 6-merkaptopurin (lijek za liječenje raka krvi - leukemije)
- azatioprin (lijek za smanjivanje imunološkog odgovora - imunosupresiv)

Istodobnu primjenu 6-merkaptopurina ili azatioprina s alopurinolom potrebno je izbjegavati. Kad se 6-merkaptopurin ili azatioprin primjenjuju istodobno s [naziv lijeka koji sadrži

alopurinol], dozu 6-merkaptopurina odnosno azatioprina potrebno je smanjiti jer će se njihovo djelovanje produljiti. To može povećati rizik od ozbiljnih krvnih poremećaja. U tom će slučaju liječnik pomno pratiti Vašu krvnu sliku tijekom liječenja. Odmah zatražite savjet liječnika ako primijetite bilo kakvo neobjašnjivo stvaranje modrica ili krvarenje, vrućicu ili grlobolju.

[...]

4. Moguće nuspojave

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): **Lihenoidni kožni osip (crvenkasto-purpurni kožni osip koji svrbi i/ili bijelo-sive crte nalik nitima na sluznicama)**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u rujnu 2024.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	3. studenoga 2024.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	2. siječnja 2025.