

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az allopurinolra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az azatioprin/merkaptopurin és az allopurinol közötti gyógyszerkölsönhatások miatti lichenoid reakciókra és cytopeniára vonatkozó, a szakirodalomból és spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatok ismeretében, beleértve néhány olyan esetet, ahol szoros időbeli egybeesést és pozitív de-challenge-et és/vagy re-challenge-et figyeltek meg, valamint a lehetséges hatásmechanizmust figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak az a véleménye, hogy legalábbis valószínűsíthető lehetőségként merül fel az allopurinol és a lichenoid reakció közötti ok-okozati összefüggés, illetve az azatioprin/merkaptopurin és az allopurinol gyógyszerkölsönhatásai és a cytopenia közötti ok-okozati összefüggés. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az allopurinolt tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell. Azon már engedélyezett gyógyszerek esetében, amelyek alkalmazási előírásának 4.4 és 4.5 pontjában már szerepel figyelmeztetés, a szigorúbb megfogalmazást kell megtartani.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és ajánlásának indoklásával.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az allopurinolra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az allopurinolt tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Az allopurinol 6-merkaptopurinnal vagy azatioprinnal való egyidejű alkalmazását kerülni kell, ugyanis halálos kimenetelű eseteket jelentettek (lásd 4.5 pont).

- 4.5 pont

A kölcsönhatást az alábbiak szerint kell kiegészíteni:

6-merkaptopurin és azatioprin

Az azatioprin 6-merkaptopurinná metabolizálódik, melyet a xantin-oxidáz enzim inaktivál. 6-merkaptopurin vagy azatioprin, és a xantin-oxidáz-gátlók közé tartozó allopurinol egyidejű alkalmazásakor a xantin-oxidáz gátlása meghosszabbítja hatástartamukat. **A 6-merkaptopurin vagy az azatioprin szérumkoncentrációja toxikus szintet érhet el, ebből következő életveszélyes pancytopeniával és myelosuppressióval, ha ezeket a gyógyszereket allopurinollal együtt alkalmazzák. Ezért az allopurinol egyidejű alkalmazását 6-merkaptopurinnal vagy azatioprinnal kerülni kell. Ha azt állapítják meg, hogy klinikailag szükséges az allopurinolt 6-merkaptopurinnal vagy azatioprinnal együtt alkalmazni, akkor a 6-merkaptopurin vagy azatioprin szokásos dózisának csak a negyedét (25%-át) szabad adni, és biztosítani kell a gyakori hematológiai monitorozást (lásd 4.4 pont).**

A betegeket utasítani kell arra, hogy jelentsék, ha a csontvelő-suppressio bármely jelét vagy tünetét észlelik magukon (tisztázatlan eredetű véraláfutás vagy vérzés, torokfájás, láz).

- 4.8 pont

A következő mellékhatás(oka)t kell hozzáadni A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei kategóriában, „nem ismert” előfordulási gyakorisággal:

Lichenoid gyógyszerreakció

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók az [allopurinol termékneve] szedése előtt

Egyéb gyógyszerek és a(z) [allopurinol termékneve]

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alább felsorolt készítmények valamelyikét szedi. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának csökkentenie kell az Ön által szedett gyógyszer adagját és/vagy gyakrabban kell ellenőriznie az Ön állapotát, mert emelkedik a mellékhatások kockázata, ha a(z) [allopurinol termékneve]-t egyidőben alkalmazzák a következővel:

[...]

- 6-merkaptopurin (vérképző rendszer daganatos megbetegedésének kezelésére alkalmazzák)
- azatioprin (az immunrendszer elnyomására alkalmazzák)

A 6-merkaptopurinnak vagy az azatioprinnak az allopurinollal való egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha a 6-merkaptopurint vagy az azatioprint mégis a(z) [allopurinol terméknev]-vel együtt alkalmazzák, a 6-merkaptopurin vagy az azatioprin adagját csökkenteni kell, mert ezeknek a gyógyszereknek a hatása meghosszabbodik. Ez pedig növelheti a súlyos, vért érintő

betegségek kockázatát. Ilyen esetben kezelőorvosa gyakran ellenőrizni fogja az Ön vérképét a kezelés alatt.

Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha azt észleli, hogy tisztázatlan eredetű véraláfutás, vérzés, láz vagy torokfájás jelentkezik Önnél.

[...]

4. Lehetséges mellékhatások

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): **Lichenoid bőrkiütés (viszkető, pirosas-lilás bőrkiütés és/vagy fonalszerű fehér-szürke vonalak a nyálkahártyákon)**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	Szeptemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2024. november 3.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2025. január 2.