

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir allópúrínól, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Með hliðsjón af fyrirbyggjandi gögnum um lichenoid lyfjaviðbrögð og frumufæð vegna milliverkana azatíópríns/merkaptópúríns og allópúrínóls úr fræðiritum og aukaverkanatilkynningum, þar á meðal í sumum tilfellum með tengsl í tíma, þegar notkun lyfsins er hætt og/eða þegar notkun lyfsins hefst að nýju og með hliðsjón af líklegum verkunarmáta telur PRAC að orsakasamhengi milli allópúrínóls og lichenoid lyfjaviðbragða sem og frumufæð vegna milliverkana azatíópríns/merkaptópúríns við allópúrínól sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta ætti lyfjaupplýsingum um lyf sem innihalda allópúrínól til samræmis við niðurstöðurnar. Ítarlegra orðalagi skal halda óbreyttu fyrir lyf sem hafa markaðsleyfi nú þegar og eru þegar með viðvörun í köflum 4.4 og 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CMDh heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir allópúrínól, telur CMDh, að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda allópúrínól sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafla 4.4

Forðast skal samhliða notkun allópúrínóls og 6-merkaptópúríns eða azatíopríns þar sem tilkynnt hefur verið um banvæn tilvik (sjá kafla 4.5).

Kafla 4.5

Milliverkun skal uppfæra á eftirfarandi hátt:

6-merkaptópúrín og azatíoprín

Azatíoprín umbrotar í 6-merkaptópúrín, sem er gert óvirkt með xantínóxíðasa. Þegar 6-merkaptópúrín eða azatíoprín er gefið samhliða allópúrínóli, xantínóxíðasa hemill, mun hömlun á xantínóxíðasa lengja virkni þeirra. Sermisþéttni 6-merkaptópúríns eða azatíopríns getur náð eitrunargildum, sem geta haft í för með sér, lífshættulega blóðfrumnafæð og mergbælingu þegar þessi lyf eru gefin samhliða allópúrínóli. Því skal forðast samhliða notkun allópúrínóls og 6-merkaptópúríns eða azatíopríns. Ef ákveðið er að klínísk þörf sé á samhliða gjöf 6-merkaptópúríns eða azatíopríns, ætti að minnka skammtinn í fjórðung (25%) af venjulegum skammti af 6-merkaptópúríni eða azatíopríni og tryggja reglulegt eftirlit með blóðgildum (sjá kafla 4.4).

Ráðleggja skal sjúklingum að tilkynna um öll merki eða einkenni beinmergsbælingar (óútskýrt mar eða blæðingar, hálsbólga, hiti).

Kafla 4.8

Eftirfarandi aukaverkunum skal bæta við undir Húð- og undirhúðsjúkdómum með tíðni sem ekki er þekkt:

Lichenoid lyfjaviðbrögð

Fylgiseðill

2. Áður en byrjar er að taka [allópúrínól]

Önnur lyf og [allópúrínól]

Það er sérstaklega mikilvægt að segja læknum frá því ef þú tekur einhver af lyfjunum sem talin eru upp hér að neðan. Læknirinn gæti þurft að minnka skammtinn af lyfinu og/eða fylgjast betur með þér vegna aukinnar hættu á aukaverkunum þegar [allópúrínól] er tekið á sama tíma og:

- 6-merkaptópúrín (notað til að meðhöndla blóðkrabbamein)
- Azatíoprín (notað til að bæla ónæmiskerfið)

Forðast skal samhliða gjöf 6-merkaptópúríns eða azatíopríns og allópúrínóls. Þegar 6-merkaptópúrín eða azatíoprín er gefið samhliða [allópúrínóli] á að minnka skammtinn af

6-merkaptópúríni eða azatíopríni vegna þess að virkni þeirra lengist. Þetta gæti aukið hættuna á alvarlegum blóðsjúkdómum. Í þessu tilviki mun læknirinn fylgjast náið með blóðkornatalningu meðan á meðferð stendur.

Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú tekur eftir því að þú ert með óútskýrðan marbletti, blæðingu, hita eða hálsbólgu.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla út frá fyrirbyggjandi gögnum): **Lichenoid húðútbrot (rauðfjólublá húðútbrot með kláða og/eða þráðlaga hvítgráar línur á slímhúð)**

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur September 2024
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	3. nóvember 2024
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	2. janúar 2025