

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per allopurinolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base dei dati disponibili sulla reazione lichenoidale da farmaco e la citopenia dovute a interazioni farmacologiche tra azatioprina/mercaptopurina e allopurinolo, provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, compresi alcuni casi con relazione temporale stretta, un de-challenge e/o re-challenge positivi, e considerato un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione causale tra allopurinolo e la reazione lichenoidale da farmaco e la citopenia, dovute a interazioni farmacologiche tra azatioprina/mercaptopurina e allopurinolo, sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni dei medicinali contenenti allopurinolo debbano essere modificate di conseguenza. Per i medicinali autorizzati che contengono già un'avvertenza nei paragrafi 4.4 e 4.5 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto, deve essere mantenuto il testo più rigoroso.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su allopurinolo, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti allopurinolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale.

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

L'uso concomitante di allopurinolo con 6-mercaptopurina o azatioprina deve essere evitato poiché sono stati segnalati casi fatali (vedere paragrafo 4.5).

- Paragrafo 4.5

Una interazione deve essere modificata come segue:

6-mercaptopurina e azatioprina

Azatioprina è metabolizzata a 6-mercaptopurina, che viene inattivata dall'azione della xantina ossidasi. Quando la 6-mercaptopurina o azatioprina vengono somministrate insieme ad allopurinolo, che è un inibitore della xantina ossidasi, tale inibizione prolungherà la loro attività. Le concentrazioni sieriche di 6-mercaptopurina o azatioprina possono raggiungere livelli tossici con conseguente pancitopenia e mielosoppressione potenzialmente fatali quando questi medicinali sono somministrati insieme ad allopurinolo. Pertanto, l'uso concomitante di allopurinolo con 6-mercaptopurina o azatioprina deve essere evitato. Se si ritiene che la co-somministrazione con 6-mercaptopurina o azatioprina sia clinicamente necessaria, la dose di 6-mercaptopurina o azatioprina deve essere ridotta ad un quarto (25%) della dose abituale e deve essere assicurato un monitoraggio ematologico frequente (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere avvertiti di segnalare qualsiasi segno o sintomo di soppressione del midollo osseo (lividi inspiegabili o sanguinamento, mal di gola, febbre).

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nella classe sistemica patologie della cute e del tessuto sottocutaneo con una frequenza non nota:

Reazione lichenoidale da farmaco

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere [Denominazione del medicinale a base di allopurinolo]

Altri medicinali e [Denominazione del medicinale a base di allopurinolo]

È particolarmente importante informare il medico se sta prendendo uno qualsiasi dei medicinali elencati di seguito. Il medico potrebbe dover ridurre la dose del medicinale e/o tenerla sotto più stretta osservazione a causa dell'aumentato rischio di effetti indesiderati quando [Denominazione del medicinale a base di allopurinolo] viene assunto insieme a:

[...]

- 6-mercaptopurina (usato per il trattamento dei tumori del sangue)
- azatioprina (usata per sopprimere il sistema immunitario)

La somministrazione contemporanea di 6-mercaptopurina o azatioprina con allopurinolo deve essere evitata. Quando 6-mercaptopurina o azatioprina viene somministrato insieme a [Denominazione del medicinale a base di allopurinolo], la dose di 6-mercaptopurina o azatioprina deve essere ridotta perché la loro attività risulterà prolungata. Questo può

aumentare il rischio di gravi disturbi del sangue. In tal caso, il medico monitorerà con attenzione la conta ematica durante il trattamento.

Si rivolga immediatamente al medico se nota qualsiasi livido inspiegabile, sanguinamento, febbre o mal di gola.

[...]

4. Possibili effetti indesiderati

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): **eruzione cutanea lichenoidale (eruzione cutanea pruriginosa di colore rosso-violaceo e/o linee filiformi bianche-grigie sulle membrane mucose)**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di settembre
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	03/11/2024
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	02/01/2025