
I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par allopurinola periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus un spontānos ziņojumus par zāļu azatioprīna/merkaptopurīna un allopurinola mijiedarbības izraisītu lihenoidu reakciju un citopēniju, tostarp par dažiem gadījumiem ar ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un/vai lietošanas atsākšanu, kā arī ticamo darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp allopurinola lietošanu un zāļu izraisītu lihenoidu reakciju, kā arī azatioprīna/merkaptopurīna un allopurinola mijiedarbības izraisītu citopēniju ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka attiecīgi jāgroza allopurinolu saturošo zāļu informācija. Reģistrētajām zālēm, kuru zāļu apraksta 4.4. un 4.5. apakšpunktā jau ir iekļauti brīdinājumi, jāsaglabā to stingrākais formulējums.

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*CMDh*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Tirdzniecības atļaujas (-u) nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par allopurinolu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu allopurinolu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāizvairās no allopurinola vienlaicīgas lietošanas ar 6-merkaptopurīnu vai azatioprīnu, jo ir ziņots par letāliem gadījumiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- 4.5. apakšpunkts

Jāgroza informācija par mijiedarbību.

6-merkaptopurīns un azatioprīns

Azatioprīns tiek metabolizēts par 6-merkaptopurīnu, ko inaktivē ksantīnoksidāze. Kad 6-merkaptopurīns vai azatioprīns tiek lietots vienlaicīgi ar allopurinolu, **ksantīnoksidāzes inhibitoru**, ksantīnoksidāzes inhibīcija paildzina tā aktivitāti. **Lietojot vienlaicīgi ar allopurinolu, 6-merkaptopurīna vai azatioprīna koncentrācija serumā var sasniegt toksisku līmeni ar sekojošu dzīvībai bīstamu pancitopēniju un mielosupresiju. Tādēļ jāizvairās no allopurinola vienlaicīgas lietošanas ar 6-merkaptopurīnu vai azatioprīnu. Ja tiek konstatēts, ka vienlaicīga lietošana ar 6-merkaptopurīnu vai azatioprīnu ir kliniski nepieciešama, deva jāsamazina līdz vienai ceturtdaļai (25 %) no parastās 6-merkaptopurīna vai azatioprīna devas, un jānodrošina bieža hematoloģisko rādītāju kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).**

Pacientiem jāiesaka ziņot par visām kaulu smadzeņu nomākuma pazīmēm vai simptomiem (neizskaidrojami zilumi vai asiņošana, rīkles iekaisums, drudzis).

- 4.8. apakšpunkts

Iedaļa "Ādas un zemādas audu bojājumi" jāpapildina, norādot šādu nevēlamu blakusparādību, kuras sastopamība "nav zināma".

Zāļu izraisīta lihenoida reakcija

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms [allopurinolu saturošo zāļu nosaukums] lietošanas

Citas zāles un [allopurinolu saturošo zāļu nosaukums]

Ir īpaši svarīgi informēt ārstu, ja lietojat kādas no tālākminētajām zālēm. Ārstam var būt jāsamazina Jūsu zāļu deva un (vai) Jūs ciešāk jākontrolē, jo tad, kad vienlaicīgi tiek lietots [allopurinolu saturošo zāļu nosaukums], ir lielāks risks, ka radīsies tādas blakusparādības:

[...]

- 6-merkaptopurīns (tiek lietots asins vēža ārstēšanai)
- azatioprīns (tiek lietots imūnsistēmas darbības nomākšanai)

Jāizvairās no allopurinola vienlaicīgas lietošanas ar 6-merkaptopurīnu vai azatioprīnu. Kad 6-merkaptopurīns vai azatioprīns tiek lietots vienlaicīgi ar [allopurinolu saturošo zāļu nosaukums], 6-merkaptopurīna vai azatioprīna deva ir jāsamazina, jo to aktivitāte var būt ilgāka. Tas var palielināt nopietnu asins patoloģiju risku. Šādā gadījumā ārsts ārstēšanas laikā stingri kontrolēs Jūsu asinsainu.

Ja pamanāt, ka Jums ir neizskaidrojami zilumi, asinošana, drudzis vai rīkles iekaisums, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

[...]

4. Iespējamās blakusparādības

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): **lihenoīdi (ēdei līdzīgi) ādas izsitumi (niezoši sarkanīgas purpurkrāsas ādas izsitumi un/vai baltpelēkas diegveida līnijas uz glotādām)**

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	Septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	03/11/2024
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	02/01/2025