

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor allopurinol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de vanuit de literatuur en via spontane meldingen beschikbare gegevens over lichenoïde geneesmiddelreactie en cytopenie als gevolg van geneesmiddelinteracties van azathioprine/mercaptopurine met allopurinol, waaronder in sommige gevallen een nauw tijdsverband, een positieve dechallenge en/of rechallenge, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen allopurinol en lichenoïde geneesmiddelreactie alsmede cytopenie als gevolg van geneesmiddelinteractie van azathioprine/mercaptopurine met allopurinol ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die allopurinol bevatten dienovereenkomstig aangepast dient te worden. Voor geregistreerde producten waarvoor al een waarschuwing is opgenomen in rubriek 4.4 en 4.5 van de samenvatting van de productkenmerken, dient de strengste bewoording te worden aangehouden.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor allopurinol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) allopurinol bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst doorgehaald)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Gelijktijdig gebruik van allopurinol en 6-mercaptopurine of azathioprine dient te worden vermeden aangezien er meldingen van fatale gevallen zijn gedaan (zie rubriek 4.5).

- Rubriek 4.5

Een interactie dient als volgt te worden gewijzigd:

6-mercaptopurine en azathioprine

Azathioprine wordt gemetaboliseerd tot 6-mercaptopurine, dat geïnactiveerd wordt door de werking van xanthine-oxidase. Wanneer 6-mercaptopurine of azathioprine gelijktijdig met allopurinol, een remmer van xanthine-oxidase, wordt toegediend, zal de remming van xanthine-oxidase de activiteit ervan verlengen. Serumconcentraties van 6-mercaptopurine of azathioprine kunnen toxische waarden bereiken, met levensbedreigende pancytopenie en myelosuppressie tot gevolg, wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig met allopurinol worden toegediend. Daarom dient gelijktijdig gebruik van allopurinol en 6-mercaptopurine of azathioprine te worden vermeden. Als bepaald wordt dat gelijktijdige toediening van 6-mercaptopurine of azathioprine klinisch noodzakelijk is, dient de dosering tot een kwart (25%) van de gebruikelijke dosis 6-mercaptopurine of azathioprine te worden verlaagd en dient er voor frequente hematologische monitoring te worden gezorgd (zie rubriek 4.4).

Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat ze tekenen of symptomen van beenmergsuppressie (onverklaarde bloeding of blauwe plek, zere keel, koorts) moeten melden.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Huid- en onderhuidaandoeningen, met als frequentie 'niet bekend':

Lichenoïde geneesmiddelreactie

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit medicijn niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Het is vooral belangrijk dat u het aan uw arts vertelt als u een van de medicijnen gebruikt die hieronder worden genoemd. Uw arts moet dan de dosis van uw medicijn misschien verlagen en/of u nog beter controleren omdat er een verhoogd risico op bijwerkingen bestaat als Zyloric tegelijkertijd ingenomen wordt met:

[...]

- 6-mercaptopurine (gebruikt bij de behandeling van bloedkanker)
- azathioprine (gebruikt om het immuunsysteem te onderdrukken)

Gelijktijdige toediening van 6-mercaptopurine of azathioprine en allopurinol moet worden vermeden. Wanneer 6-mercaptopurine of azathioprine gelijktijdig met [allopurinol]

productnaam] wordt gegeven, moet de dosis 6-mercaptopurine of azathioprine worden verlaagd omdat die stoffen dan langer blijven werken. Dat zou het risico op ernstige problemen met uw bloed kunnen vergroten. In zo'n situatie zal uw arts uw bloed goed controleren tijdens de behandeling.

Roep meteen medische hulp in als u merkt dat u een onverklaarde blauwe plek, bloeding, koorts of een zere keel heeft.

[...]

4. Mogelijke bijwerkingen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Lichenoïde huiduitslag (jeukende rood-paarse huiduitslag en/of draadachtige wit-grijze strepen op slijmvliezen)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	september, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	3 november 2024
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	2 januari 2025