

## **Vedlegg I**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

### **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for allopurinol er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige litteraturdata på lichenoid legemiddelreaksjoner og cytopeni som skyldes interaksjoner mellom legemidlene azatioprin/merkaptopurin og allopurinol, og spontane rapporter som i enkelte tilfeller inkluderer nærhet i tid, en positiv seponering (dechallenge) og/eller provokasjon (rechallenge), og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC det for å være i det minste en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom allopurinol og lichenoid legemiddelreaksjoner samt cytopeni som skyldes interaksjoner mellom legemidlene azatioprin/merkaptopurin og allopurinol. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder allopurinol skal oppdateres i henhold til dette. For godkjente produkter som allerede har en advarsel i punkt 4.4 og 4.5 i preparatomtalen, skal den strengeste ordlyden beholdes.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CMDh enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

### **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for allopurinol mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder allopurinol er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).

## **Vedlegg II**

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

#### Preparatomtale

- Punkt 4.4

Samtidig bruk av allopurinol og 6-merkaptopurin eller azatioprin skal unngås, da fatale tilfeller er rapportert (se pkt. 4.5).

- Punkt 4.5

En interaksjon skal tilføyes som følger:

#### 6-merkaptopurin og azatioprin

Azatioprin metaboliseres til 6-merkaptopurin, som xantinoksidase opphever virkningen av. Når 6-merkaptopurin eller azatioprin gis samtidig med allopurinol, en xantinoksidasehemmer, vil hemming av xantinoksidase forlenge virkningen. Serumkonsentrasjoner av 6-merkaptopurin eller azatioprin kan nå toksiske nivåer med påfølgende livstruende pancytopeni og myelosuppresjon når disse legemidlene gis samtidig med allopurinol. Samtidig bruk av allopurinol og 6-merkaptopurin eller azatioprin skal derfor unngås. Hvis det avgjøres at samtidig administrering med 6-merkaptopurin eller azatioprin er klinisk nødvendig, skal dosen reduseres til en fjerdedel (25 %) av vanlig dose med 6-merkaptopurin eller azatioprin, og det skal sørges for hyppig hematologisk overvåking (se pkt. 4.4).

Pasienter skal bli bedt om å rapportere eventuelle tegn eller symptomer på benmargssuppresjon (uforklarlige blåmerker eller blødninger, sår hals, feber).

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning(er) skal tilføyes under organklasser systemet Hud- og underhudssykdommer med ukjent hyppighet:

#### Lichenoid legemiddelreaksjon

#### Pakningsvedlegg

#### 2. Hva du må vite før du bruker Zyloric

##### Andre legemidler og Zyloric

Det er særlig viktig at du forteller legen det hvis du tar noen av medisinene som er oppført nedenfor. Legen din må kanskje redusere dosen av medisinen din og/eller overvåke deg mer nøye på grunn av en økt risiko for bivirkninger når Zyloric tas samtidig med:

[...]

- 6-Merkaptopurin (brukes til å behandle blodkreft)
- Azatioprin (brukes til å undertrykke immunsystemet)

Samtidig administrering av 6-merkaptopurin eller azatioprin og allopurinol skal unngås. Når 6-merkaptopurin eller azatioprin gis samtidig med [legemidlets navn], skal dosen med 6-merkaptopurin eller azatioprin reduseres fordi virkningen forlenges. Dette kan øke risikoen for alvorlige blodsykdommer. I slike tilfeller vil legen din overvåke blodprosenten din nøye under behandlingen.

**Søk legehjelp umiddelbart hvis du legger merke til at du får uforklarlige blåmerker, blødninger, feber eller sår hals.**

[...]

#### 4. Mulige bivirkninger

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data): **Lichenoid utslett (kløende rød-fiolett utslett og/eller trådlignende hvitgrå linjer på slimhinner)**

### Vedlegg III

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

|                                                                                 |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Godkjenning av CMDh-vedtak:                                                     | September CMDh-møte |
| Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter: | 3. november 2024    |
| Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad): | 2. januar 2025      |