

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących allopurynolu, wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących liszajowej reakcji polekowej i cytopenii w wyniku interakcji międzylekowych między azatiopryną (merkaptopuryną) a allopurynolem, pochodzących z literatury i zgłoszeń spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach z bliskim związkiem czasowym, ustąpieniem objawów po odstawieniu leku i (lub) nawrotem objawów po ponownym zastosowaniu produktu leczniczego, oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania komitet PRAC uznał, że związek przyczynowy między stosowaniem allopurynolu a występowaniem liszajowej reakcji polekowej oraz cytopenii w wyniku interakcji międzylekowych między azatiopryną (merkaptopuryną) a allopurynolem jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów zawierających allopurynol. Jeśli druki informacyjne produktów dopuszczonych do obrotu zawierają już ostrzeżenie w punktach 4.4 i 4.5 ChPL, należy zachować bardziej precyzyjne sformułowania.

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC grupa koordynacyjna CMDh zgadza się z ogólnymi wnioskami komitetu i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących allopurynolu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną allopurynol pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy unikać jednoczesnego stosowania allopurynolu z 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, ponieważ notowano przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.5).

- Punkt 4.5

Interakcje należy zmienić w następujący sposób:

6-Merkaptopuryna lub azatiopryna

Azatiopryna jest metabolizowana do 6-merkaptopuryny, która jest inaktywowana przez działanie oksydazy ksantynowej. Podczas jednoczesnego podawania 6-merkaptopuryny lub azatiopryny z allopurynolem, **inhibitorem oksydazy ksantynowej**, hamowanie oksydazy ksantynowej wydłuża ich działanie. **Stężenie 6-merkaptopuryny lub azatiopryny w surowicy może podczas jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych z allopurynolem osiągnąć toksyczny poziom, czego skutkiem jest zagrażająca życiu pancytopenia i mielosupresja. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania allopurynolu z 6-merkaptopuryną lub azatiopryną. Jeśli uzna się, że jednoczesne podawanie z 6-merkaptopuryną lub azatiopryną jest klinicznie konieczne, dawke należy zmniejszyć do jednej czwartej (25%) zwykle stosowanej dawki 6-merkaptopuryny lub azatiopryny oraz należy zapewnić częste kontrolowanie parametrów hematologicznych (patrz punkt 4.4).**

Należy pouczyć pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy przedmiotowe i podmiotowe zahamowania czynności szpiku kostnego (niewyjaśnione zasinienia lub krwawienie, ból gardła, gorączka).

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania „częstość nieznana”:

Liszajowata reakcja polekowa

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

Lek <nazwa własna> a inne leki

Szczególnie ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z niżej wymienionych leków. Możliwe, że lekarz będzie musiał zmniejszyć dawkę leku i (lub) dokładniej obserwować pacjenta z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych, gdy lek <nazwa własna> jest przyjmowany jednocześnie z następującymi lekami:

[...]

- 6-merkaptopuryna (stosowana w leczeniu raka krwi)
- azatiopryna (stosowana w celu zahamowania czynności układu odpornościowego)

Należy unikać jednoczesnego podawania 6-merkaptopuryny lub azatiopryny z allopurynolem. podczas jednoczesnego podawania 6-merkaptopuryny lub azatiopryny z lekiem <nazwa własna> należy zmniejszyć dawkę 6-merkaptopuryny lub azatiopryny, ponieważ ich działanie będzie wydłużone. Może to zwiększyć ryzyko poważnych zaburzeń krwi. W takim przypadku lekarz będzie u pacjenta w trakcie leczenia dokładnie kontrolować liczbę krwinek.

Należy niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną, jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek niewyjaśnione zasinienia, krwawienie, gorączkę lub ból gardła.

[...]

4. Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): **liszajowata wysypka skórna (swędząca czerwono-fioletowa wysypka skórna i (lub) nitkowate białe-szare linie na błonach śluzowych)**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2024 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	3 listopada 2024 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	2 stycznia 2025 r.