

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru alopurinol, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind reacția lichenoidă la medicament și citopenia datorate interacțiunilor medicamentoase ale azatioprinei/mercaptopurinei cu alopurinolul din literatura de specialitate și raportările spontane, incluzând în unele cazuri o relație temporală strânsă, remisia efectului advers la oprirea administrării și/sau reapariția efectului advers la reluarea administrării și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între alopurinol și reacția lichenoidă la medicament, precum și citopenia datorată interacțiunilor medicamentoase ale azatioprinei/mercaptopurinei cu alopurinolul este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin alopurinol trebuie modificate în mod corespunzător. Pentru medicamentele autorizate care conțin deja o atenționare la pct. 4.4 și 4.5 din RCP, trebuie păstrată formularea mai strictă.

În urma evaluării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru alopurinol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține /medicamentele care conțin alopurinol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul
autorizat / medicamentele autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul Caracteristicilor Produsului

- Pct. 4.4

Utilizarea alopurinolului în asociere cu 6-mercaptopurină sau azatioprină trebuie evitată deoarece au fost raportate cazuri cu potențial letal (vezi pct. 4.5).

- Pct. 4.5

Interacțiunea trebuie să fie modificată după cum urmează:

6-Mercaptopurină și azatioprină

Azatioprina este metabolizată la 6-mercaptopurină, care este inactivată prin acțiunea xantin oxidazei. Când 6-mercaptopurina sau azatioprina sunt administrate în asociere cu alopurinol, **un inhibitor al xantin oxidazei**, inhibarea xantin oxidazei va prelungi efectul acestora. **Concentrațiile serice de 6-mercaptopurină sau azatioprină pot atinge niveluri toxice conducând la pancitopenie și mielosupresie care pun viața în pericol atunci când aceste medicamente sunt administrate în asociere cu alopurinol. De aceea, trebuie evitată utilizarea alopurinol în asociere cu 6-mercaptopurină. Dacă se stabilește că administrarea în asociere cu 6-mercaptopurină sau azatioprină este necesară din punct de vedere clinic, doza trebuie redusă la un sfert (25%) din doza uzuală de 6-mercaptopurină sau azatioprină și trebuie asigurată monitorizarea hematologică frecventă (vezi pct. 4.4).**

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice semne sau simptome de mielosupresie (vânătăi sau sângerări inexplicabile, durere în gât, febră).

- Pct. 4.8

Următoarea reacție adversă/Următoarele reacții adverse trebuie adăugată(e) la clasificarea pe aparate, sisteme și organe CSO Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat cu frecvență necunoscută:

Reacția lichenoidă la medicament

Prospect

2. Ce trebuie să știți înainte să luați [denumirea comercială a medicamentului cu alopurinol]

[denumirea comercială a medicamentului cu alopurinol] împreună cu alte medicamente

Este deosebit de important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente. Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să reducă doza de medicament și/sau să vă monitorizeze mai atent din cauza riscului crescut de reacții adverse atunci când [denumirea comercială a medicamentului cu alopurinol] este luat în același timp cu:

[...]

- 6-Mercaptopurină (utilizată pentru tratarea cancerului al celulelor sângelui)
- Azatioprină (utilizată pentru supresia răspunsului sistemului imunitar)

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a 6-mercaptopurinei sau azatioprinei cu alopurinol. Când se administrează 6-mercaptopurină sau azatioprină concomitent cu [denumirea comercială a medicamentului cu alopurinol], doza de 6-mercaptopurină sau azatioprină trebuie redusă deoarece efectul acestora va fi prelungit. Acest lucru ar putea crește riscul de tulburări

grave ale sângelui. În acest caz, medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape numărul de celule sanguine în timpul tratamentului.

Solicitați imediat sfatul medicului dacă observați că aveți vânătăi, sângerări, febră sau dureri în gât inexplicabile.

[...]

4. Reacții adverse posibile

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) **Eruptie cutanată lichenoidă (erupție roșiatic-violacee pe piele, însoțită de mâncărimi și/sau linii filiforme de culoare alb-gri pe mucoase)**

ANEXA III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din septembrie
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	3 noiembrie 2024
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	2 ianuarie 2025