

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za alopurinol so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o lihenoidni reakciji na zdravilo in citopeniji zaradi medsebojnega delovanja azatioprina/merkaptopurina z alopurinolom iz literature in spontanih poročil, ki v nekaterih primerih vključujejo bližnjo časovno povezavo, izboljšanje po prekinitvi zdravljenja in/ali poslabšanje po ponovni uvedbi zdravljenja, ter glede na verjetni mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med alopurinolom in lihenoidno reakcijo na zdravilo ter citopenijo zaradi medsebojnega delovanja azatioprina/merkaptopurina z alopurinolom vsaj razumno možna. Odbor PRAC je sklenil, da je treba skladno s tem posodobiti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo alopurinol. Pri zdravilih z dovoljenjem za promet, ki že imajo opozorilo v poglavjih 4.4 in 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila, je treba ohraniti strožje besedilo.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se skupina CMDh strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za alopurinol skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) alopurinol, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Sočasni uporabi alopurinola s 6-merkaptopurinom ali azatioprinom se je treba izogibati, saj so poročali o primerih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.5).

- Poglavje 4.5

Informacije o medsebojnih delovanjih se posodobijo na naslednji način:

6-merkaptopurin in azatioprin

Azatioprin se presnavlja v 6-merkaptopurin, ki ga inaktivira delovanje ksantin oksidaze. Če se 6-merkaptopurin ali azatioprin dajeta sočasno z alopurinolom, **ki je zaviralec ksantin oksidaze**, bo zaviranje ksantin oksidaze podaljšalo njuno delovanje. **Serumske koncentracije 6-merkaptopurina ali azatioprina lahko dosežejo toksične ravni ter posledično življenjsko nevarno pancitopenijo in mielosupresijo, kadar se ti zdravili dajeta sočasno z alopurinolom. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi alopurinola s 6-merkaptopurinom ali azatioprinom. Če se ugotovi, da je sočasna uporaba s 6-merkaptopurinom ali azatioprinom klinično potrebna, je treba odmerke zmanjšati na eno četrtino (25 %) običajnega odmerka 6-merkaptopurina ali azatioprina in poskrbeti za pogosto hematološko spremljanje (glejte poglavje 4.4).**

Bolnikom je treba svetovati, naj poročajo o kakršnih koli znakih ali simptomih supresije kostnega mozga (nepojasnjenih modricah ali krvavitvah, bolečem grlu, zvišani telesni temperaturi).

- Poglavje 4.8

K neželenim učinkom pri organskem sistemu Bolezni kože in podkožja je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostostjo:

Lihenoidna reakcija na zdravilo

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila, ki vsebuje alopurinol]

Druga zdravila in zdravilo [ime zdravila, ki vsebuje alopurinol]

Še zlasti je pomembno, da zdravniku poveste, če jemljete katero koli od spodaj navedenih zdravil. Zdravnik bo morda moral zmanjšati odmerke vašega zdravila in/ali vas natančneje spremljati zaradi zvečanega tveganja za neželene učinke, če se zdravilo [ime zdravila, ki vsebuje alopurinol] jemlje sočasno s/z:

[...]

- 6-merkaptopurinom (uporablja se za zdravljenje krvnega raka);
- azatioprinom (uporablja se za zaviranje imunskega sistema).

Sočasni uporabi 6-merkaptopurina ali azatioprina z alopurinolom se je treba izogibati. Če se 6-merkaptopurin ali azatioprin dajeta sočasno z zdravilom [ime zdravila, ki vsebuje alopurinol], je treba odmerke 6-merkaptopurina ali azatioprina zmanjšati, saj se bo njuno delovanje

podaljšalo. To bi lahko zvečalo tveganje za resne krvne motnje. V tem primeru bo zdravnik med zdravljenjem natančno spremljal vašo krvno sliko.

Takoj poiščite zdravniški nasvet, če opazite kakršne koli nepojasnjene modrice, krvavitve, zvišano telesno temperaturo ali boleče grlo.

[...]

4. Možni neželeni učinki

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): **lihenoidni kožni izpuščaj (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali nitaste belo-sive črte na sluznicah)**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	3. november 2024
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	2. januar 2025