

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för allopurinol dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga data om lichenoida läkemedelsreaktioner och cytopeni på grund av läkemedelsinteraktioner mellan azatioprin/merkaptopurin och allopurinol från litteraturen och spontana rapporter, inklusive i vissa fall ett tidsmässigt nära samband, en positiv dechallenge och/eller en rechallenge, och med hänsyn till en plausibel verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan allopurinol och lichenoida läkemedelsreaktioner samt cytopeni på grund av läkemedelsinteraktioner mellan azatioprin/merkaptopurin och allopurinol är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC:s slutsats är att produktinformationen för läkemedel som innehåller allopurinol ska ändras i enlighet med detta. För godkända läkemedel som redan har en varning i avsnitt 4.4 och 4.5 i produktresumén ska den strängare formuleringen behållas.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för allopurinol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller allopurinol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Samtidig användning av allopurinol och 6-merkaptopurin eller azatioprin ska undvikas, eftersom det har förekommit rapporter om dödsfall (se avsnitt 4.5).

- Avsnitt 4.5

En interaktion ska ändras på följande sätt:

6-merkaptopurin och azatioprin

Azatioprin metaboliseras till 6-merkaptopurin, som inaktiveras genom xantinoxidas verkan. När 6-merkaptopurin eller azatioprin administreras samtidigt med allopurinol, en xantinoxidashämmare, kommer hämningen av xantinoxidas att förlänga deras verkan. Serumkoncentrationer av 6-merkaptopurin eller azatioprin kan nå toxiska nivåer med åtföljande livshotande pancytopeni och myelosuppression när dessa läkemedel administreras samtidigt med allopurinol. Därför ska samtidig användning av allopurinol och 6-merkaptopurin eller azatioprin undvikas. Om det fastställs att samtidig administrering med 6-merkaptopurin eller azatioprin behövs kliniskt, ska dosen reduceras till en fjärdedel (25 %) av den vanliga dosen av 6-merkaptopurin eller azatioprin och frekvent hematologisk kontroll ska säkerställas (se avsnitt 4.4).

Patienter ska rådas att rapportera eventuella tecken eller symtom på benmärgssuppression (oförklarliga blåmärken eller blödningar, halsont, feber).

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemklassen Hud och subkutan vävnad med ingen känd frekvens:

Lichenoida läkemedelsreaktioner

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar [allopurinolproduktens namn]

Andra läkemedel och [allopurinolproduktens namn]

Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare om du tar något av läkemedlen som listas nedan. Din läkare kan behöva ordinera en lägre dos av läkemedlet och/eller du kan behöva noggrannare uppföljning eftersom risken för biverkningar ökar när [allopurinolproduktens namn] tas samtidigt som:

[...]

- 6-merkaptopurin (används för att behandla blodcancer)
- azatioprin (används för att dämpa immunsystemet)

Samtidig användning av 6-merkaptopurin eller azatioprin med allopurinol ska undvikas. När 6-merkaptopurin eller azatioprin ges samtidigt med [allopurinolproduktens namn], ska dosen av 6-merkaptopurin eller azatioprin sänkas eftersom deras verkan förlängs. Detta kan öka risken för allvarliga blodsjukdomar. I så fall kommer din läkare att kontrollera ditt blodvärde noggrant under behandlingen.

Sök omedelbart läkare om du märker att du har oförklarliga blåmärken, blödningar, feber eller halsont.

[...]

4. Eventuella biverkningar

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare): **Lichenoida hudutslag (kliande röd-lila hudutslag och/eller trådliknande vit-gråa linjer på slemhinnor)**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September CMD(h) möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	3 november 2024
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	2 januari 2025