

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) merkaptopurinu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Na základě dostupných údajů z literatury, spontánních hlášení včetně blízké časové souvislosti v některých případech, pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi merkaptopurinem a *stomatitidou, cheilitidou, zánětem sliznice, pelagrou, těhotenskou cholestázou a sníženými koagulačními faktory* přinejmenším za přiměřeně možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících merkaptopurin mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se merkaptopurinu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících merkaptopurin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrn údajů o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

- Bod 4.4

Upozornění má být doplněno takto:

Poruchy metabolismu a výživy

Purinová analoga (azathioprin a merkaptopurin) mohou interferovat s niacinovou cestou, což může vést k nedostatku kyseliny nikotinové (pelagra). Při užívání purinových analog byly hlášeny případy pelagry, zejména u pacientů s chronickým zánětlivým střevním onemocněním. Diagnóza pelagry má být zvážena u pacientů s lokalizovanou pigmentovanou vyrážkou (dermatitida), gastroenteritidou nebo neurologickými deficity včetně zhoršení kognitivních funkcí. Je třeba zahájit vhodnou lékařskou péčí s doplněním niacinu/nikotinamidu.

- Bod 4.5

Interakce mají být doplněny takto:

Infliximab

Byly pozorovány interakce mezi azathioprinem, prekurzorem merkaptopurinu, a infliximabem. U pacientů, kteří dostávali azathioprin, došlo v prvních týdnech po infuzi infliximabu k přechodnému zvýšení hladin 6-TGN (6-thioguanin nukleotid, aktivní metabolit azathioprinu) a snížení průměrného počtu leukocytů, což se po 3 měsících vrátilo na předchozí hodnoty.

Methotrexát

Methotrexát (20 mg/m² perorálně) zvýšil expozici merkaptopurinu (plocha pod křivkou, AUC) přibližně o 31 % a methotrexát (2 nebo 5 g/m² intravenózně) zvýšil AUC merkaptopurinu o 69 %, resp. 93 %. Při současném podávání vysokých dávek methotrexátu může být nutná úprava dávky merkaptopurinu.

- Bod 4.6

Doporučení k použití v těhotenství mají být změněna takto:

Nové informace týkající se rizik spojených s užíváním přípravku v těhotenství mají být doplněny takto:

V souvislosti s léčbou azathioprinem (prekurzor merkaptopurinu) byla příležitostně hlášena těhotenská cholestáza. Pokud se potvrdí cholestáza v těhotenství, je třeba pečlivě posoudit přínos pro matku a dopad na plod.

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinky mají být doplněny do třídy orgánových systémů Gastrointestinální poruchy s frekvencí výskytu „není známo“:

Stomatitida

Cheilitida

Následující nežádoucí účinky mají být doplněny do třídy orgánových systémů Celkové poruchy a reakce v místě aplikace s frekvencí výskytu „není známo“:

Zánět sliznice

Následující nežádoucí účinky mají být doplněny do třídy orgánových systémů Poruchy metabolismu a výživy s frekvencí výskytu „není známo“:

Pelagra (viz bod 4.4)

Následující nežádoucí účinky mají být doplněny do třídy orgánových systémů Vyšetření s frekvencí výskytu „není známo“:

Snížení koagulačních faktorů

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Bod 2:

Upozornění a opatření

Nedostatek vitamínu B3 (pelagra)

Pokud se u Vás objeví průjem, lokální pigmentovaná vyrážka (dermatitida) nebo zhoršení paměti, rozumových schopností a myšlení (demence), okamžitě to sdělte svému lékaři, jelikož tyto příznaky mohou svědčit o nedostatku vitamínu B3. Lékař Vám předepíše vitaminové doplňky (niacin/nikotinamid) ke zlepšení Vašeho stavu.

Další léčivé přípravky a přípravek <název přípravku>

- **methotrexát (používá se k léčbě nádorových onemocnění, revmatoidní artritidy nebo kožního onemocnění (závažná lupénka))**
- **infiximab (používá se k léčbě některých onemocnění střev (Crohnova choroba a ulcerózní kolitida), revmatoidní artritidy, ankylozující spondylitidy nebo kožního onemocnění (závažná lupénka))**

Těhotenství a kojení

Užívání přípravku <název přípravku> během těhotenství může způsobit silné, nadměrné svědění bez vyrážky. Současně se u Vás může vyskytnout pocit na zvracení a nechutenství, což může znamenat stav nazývaný cholestáza v těhotenství (onemocnění jater během těhotenství). Okamžitě se poradte se svým lékařem, protože tento stav může poškodit Vaše nenarozené dítě.

Bod 3: (platí pouze pro přípravek 6-MP Nova)

....

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Obvyklá počáteční dávka přípravku u dospělých, dospívajících a dětí je 25 až 75 mg/m² plochy povrchu těla denně. Lékař předepíše dávku, která je pro Vás vhodná. **Pečlivě zkontrolujte dávku a sílu perorální suspenze, abyste se ujistil(a), že užíváte správnou dávku podle níže uvedených tabulek.**

....

Je důležité, abyste pro aplikaci přípravku použil(a) správnou dávkovací stříkačku. Lékař nebo lékárník Vám v závislosti na předepsané dávce poradí, kterou stříkačku máte použít.

Menší, 1 ml stříkačka označená od 0,1 ml do 1 ml, slouží k odměření dávek menších nebo rovných 1 ml. Tuto stříkačku zvolte, pokud je celkové množství, které musíte užít, menší nebo rovno 1 ml (0,1 ml dílek obsahuje 2 mg merkaptopurinu). Níže uvedená tabulka uvádí přepočítání dávky (mg) na objem (ml) pro 1 ml stříkačku. (přidána nová tabulka)

Dávka (mg)	Objem (ml)
6	0,3
8	0,4
10	0,5
12	0,6
14	0,7
16	0,8
18	0,9
20	1,0

Větší, 5 ml stříkačka označená od 1 ml do 5 ml slouží, k odměření dávek větších než 1 ml. Tuto stříkačku zvolte, pokud je celkové množství, které musíte užít, větší než 1 ml (0,2 ml dílek obsahuje 4 mg merkaptopurinu). **Níže uvedená tabulka uvádí přepočítání dávky (mg) na objem (ml) pro 5 ml stříkačku.** (přidána nová tabulka)

Dávka (mg)	Objem (ml)
24	1,2
28	1,4
32	1,6
36	1,8
40	2,0
44	2,2
48	2,4
52	2,6
56	2,8
60	3,0
64	3,2
68	3,4
72	3,6
76	3,8

Dávka (mg)	Objem (ml)
80	4,0
84	4,2
88	4,4
92	4,6
96	4,8
100	5,0
104	5,2
108	5,4
112	5,6
116	5,8
120	6,0
124	6,2
128	6,4

Bod 4:

Není známo: frekvenci nelze z dostupných údajů určit

- **pocit pálení nebo brnění v ústech nebo na rtech (zánět sliznice, stomatitida)**
- **popraskané nebo oteklé rty (cheilitida)**
- **nedostatek vitamínu B3 (pelagra) spojený s lokální pigmentovanou kožní vyrážkou, průjemem nebo snížením paměťových, rozumových nebo jiných myšlenkových schopností**
- **snížení koagulačních faktorů (látky účastníci se srážení krve)**