

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) alopurinolu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k údajům o lichenoidní lékové reakci a cytopenii v důsledku lékových interakcí azathioprinu/merkaptopurinu s alopurinolem dostupným z literatury a spontánních hlášení, včetně některých případů s blízkou časovou souvislostí, pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge, a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku, považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi alopurinolem a lichenoidní lékovou reakcí i mezi alopurinolem a cytopenií v důsledku lékových interakcí azathioprinu/merkaptopurinu s alopurinolem za přinejmenším možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících alopurinol mají být odpovídajícím způsobem upraveny. U registrovaných přípravků, které již mají varování v bodech 4.4 a 4.5 SmPC uvedené, má být zachováno přísnější znění.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se alopurinolu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících alopurinol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh 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 informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Je třeba se vyhnout současnému podávání alopurinolu s 6-merkaptopurinem nebo azathioprinem, protože byly hlášeny fatální případy (viz bod 4.5).

- Bod 4.5

Interakce se mají upravit následovně:

6-merkaptopurin a azathioprin

Azathioprin je metabolizován na 6-merkaptopurin, který je inaktivován působením xanthinoxidázy. Pokud je 6-merkaptopurin nebo azathioprin podáván souběžně s alopurinolem, inhibitorem xanthinoxidázy, inhibice xanthinoxidázy prodlouží jejich aktivitu. **Sérové koncentrace 6-merkaptopurinu nebo azathioprinu mohou dosáhnout toxických hodnot s následnou život ohrožující pancytopenií a myelosupresí, pokud jsou tyto léčivé přípravky podávány souběžně s alopurinolem. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání alopurinolu s 6-merkaptopurinem nebo azathioprinem. Pokud se zjistí, že je souběžné podávání s 6-merkaptopurinem nebo azathioprinem klinicky nezbytné, má se dávka 6-merkaptopurinu nebo azathioprinu snížit na jednu čtvrtinu (25 %) obvyklé dávky a je třeba zajistit časté monitorování krevního obrazu (viz bod 4.4).**

Pacienti mají být upozorněni, aby hlásili jakékoli známky nebo příznaky suprese kostní dřeně (nevysvětlitelné modřiny nebo krvácení, bolest v krku, horečka).

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů Poruchy kůže a podkožní tkáně s frekvencí není známo:

Lichenoidní léková reakce

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku obsahujícího alopurinol] užívat

Další léčivé přípravky a přípravek [název přípravku obsahujícího alopurinol]

Zvláště důležité je informovat lékaře, pokud užíváte některý z níže uvedených léků. Váš lékař možná bude muset snížit dávku Vašeho léku a/nebo Vás pečlivěji sledovat, protože se zvyšuje riziko nežádoucích účinků, pokud se [název přípravku alopurinol] užívá současně s:

[...]

- 6-merkaptopurinem (používá se k léčbě rakoviny krve)
- azathioprine (používá se k potlačení imunitního systému)

Současnému podávání 6-merkaptopurinu nebo azathioprinu s alopurinolem je třeba se vyhnout. Při současném podávání 6-merkaptopurinu nebo azathioprinu s [název přípravku obsahujícího alopurinol] má být dávka 6-merkaptopurinu nebo azathioprinu snížena, protože

dojde k prodloužení jejich účinku. To může zvýšit riziko závažných krevních poruch. V takovém případě bude lékař během léčby pečlivě sledovat Váš krevní obraz.

Pokud zjistíte, že máte nevysvětlitelné modřiny, krvácení, horečku nebo Vás bolí v krku, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

[...]

4. Možné nežádoucí účinky

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): **lichenoidní kožní vyrážka (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích)**

Příloha III
Podmínky rozhodnutí o registraci

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	Na zasedání skupiny CMDh v září
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	03/listopadu/2024
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	02/ledna/2025