

I priedas

Mokslinēs išvados ir registrācijas pažymējimo (-u) sālygu keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą merkaptopurino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgiant į turimus literatūros duomenis, spontaniškus pranešimus, įskaitant, kai kuriais atvejais, glaudų laiko ryšį, teigiamą vaistinio preparato vartojimo nutraukimo ir (arba) atnaujinimo poveikį ir į galimą veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priešastinis ryšys tarp merkaptopurino ir *stomatito*, *cheilito*, *gleivinės uždegimo*, *pelagros*, *nėščiųjų cholestazės ir krešėjimo faktorių sumažėjimo* yra bent jau pagrįsta galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti informaciją apie vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra merkaptopurino.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl merkaptopurino, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra merkaptopurino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

- 4.4 skyrių

Turėtų būti pridėtas toks įspėjimas:

Metaboliniai ir mitybos sutrikimai

Gali sutrikti purinų analogų (azatioprino ir merkaptopurino) niacino kelias, todėl gali atsirasti nikotino rūgšties trūkumas (pelagra). Buvo pranešta apie pelagros atvejus, vartojant purinų analogų, ypač pacientams, sergantiems lėtine uždegimine žarnyno liga. Pelagros diagnozę reikėtų apsvarstyti pacientams, kuriems yra lokalus pigmentinis išbėrimas (dermatitas), gastroenteritas arba neurologiniai sutrikimai, įskaitant pažinimo funkcijų pablogėjimą. Reikia pradėti tinkamą medicininę priežiūrą, skiriant niacino ir (arba) nikotinamido papildų.

- 4.5 skyrių

Sąveiką reikėtų papildyti taip:

Infliksimabas

Pastebėta azatioprino, kuris yra 6-merkaptopurino pirmtakas, ir infliksimabo sąveika. Pacientams, gavusiems azatioprino, pirmosiomis savaitėmis po infliksimabo infuzijos trumpam padidėjo 6-TGN (6-tioguanino nukleotido, aktyvaus azatioprino metabolito) koncentracija ir sumažėjo vidutinis leukocitų skaičius, kuris po 3 mėnesių vėl pasiekė ankstesnį lygį.

Metotreksatas

Metotreksatas (20 mg/m² per burną) padidino merkaptopurino poveikį (plotas po kreive, AUC) maždaug 31 %, o metotreksatas (2 arba 5 g/m² į veną) padidino merkaptopurino AUC atitinkamai 69 % ir 93 %. Vartojant kartu su didele metotreksato doze, gali reikėti koreguoti merkaptopurino dozę.

- 4.6 skyrių

Rekomendacijos dėl vartojimo nėštumo metu turėtų būti iš dalies pakeistos taip:

Turėtų būti įtraukta ši nauja informacija apie produkto keliamą (-as) riziką (-as), kai jis vartojamas nėštumo metu:

Buvo gauta retų pranešimų apie nėštumo cholestazę, susijusią su gydymu azatioprinu (6-merkaptopurino pirmtaku). Jei patvirtinama nėštumo cholestazė, reikia atidžiai įvertinti naudą motinai ir poveikį vaisiui.

- 4.8 skyrių

Į OSK „Virškinimo trakto sutrikimai, kurių dažnis nežinomas“ reikėtų įtraukti šias nepageidaujamas reakcijas:

Stomatitas

Lūpų uždegimas

Į OSK „Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai, kurių dažnis nežinomas, reikėtų įtraukti šią (-ias) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as):

Gleivinės uždegimas

Į OSK „Metabolizmo ir mitybos sutrikimai, kurių dažnis nežinomas“ reikėtų įtraukti šią (-ias) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as):

Pelagra (žr. 4.4 skyrių)

Į OSK „Tyrimai“ turėtų būti įtraukta ši nepageidaujama reakcija, kurios dažnis nežinomas:

Krešėjimo faktorių sumažėjimas

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus Pakuotės lapelis dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

2 skyrių:

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vitamino B3 trūkumas (pelagra)

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei viduriuojate, atsiranda vietinis pigmentinis išbėrimas (dermatitas) arba pablogėja atmintis, mastymas ir mastymo įgūdžiai (demencija), nes šie simptomai gali rodyti vitamino B3 trūkumą. Gydytojas paskirs vitamino papildų (niacino ir (arba) nikotinamido) Jūsų būklei pagerinti.

Kiti vaistai ir <vaistinio preparato pavadinimas>

- metotreksata (vartojama vėžiui, reumatoidiniam artritui arba odos ligai (sunkiai psoriazei) gydyti)
- infliksimabą (vartojama tam tikroms žarnyno ligoms (Krono ligai ir opiniam kolitui), reumatoidiniam artritui, ankilozuojančiam spondilitui ar odos ligoms (sunkiai psoriazei) gydyti)

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

<Vaistinio preparato pavadinimas > vartojimas nėštumo metu gali sukelti stiprų, pernelyg dideli niežėjimą be išbėrimo. Taip pat tuo pačiu metu gali pasireikšti pykinimas ir apetito praradimas, o tai gali rodyti būklę, vadinamą nėščiuju cholestaze (kepenų liga nėštumo metu). Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, nes ši būklė gali pakenkti jūsų negimusiam vaikui.

3 skyrių: (taikoma tik 6-MP Nova)

....

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Įprasta pradinė paros dozė suaugusiems, paaugliams ir vaikams svyruoja nuo 25 iki 75 mg/m² kūno paviršiaus ploto. Gydytojas Jums paskirs tinkamą vaisto dozę. atidžiai patikrinkite geriamosios suspensijos dozę ir stiprumą, kad įsitikintumėte, ar vartojate tinkamą dozę, kaip nurodyta toliau pateiktose lentelėse.

....

Svarbu, kad vartodami vaistą naudotumėte tinkamą dozavimo švirkštą. Atsižvelgdamas į paskirtą dozę Jūsų gydytojas arba vaistininkas patars, kurį švirkštą naudoti.

Mažesnis 1 ml švirkštas, sugraduotas padalomis nuo 0,1 iki 1,0 ml, skirtas matuoti 1,0 ml ir mažesnes vaisto dozes. Šį švirkštą turite naudoti, jeigu iš viso vaisto turite vartoti 1,0 ml arba mažiau (kiekviename ant švirkšto pažymėtame 0,1 ml yra 2 mg merkaptopurino). Toliau pateiktoje lentelėje nurodytas 1 ml švirkšto dozės (mg) konvertavimas į tūrį (ml). (pridėta nauja lentelė)

Dozė (mg)	Tūris (ml)
6	0,3

Dozė (mg)	Tūris (ml)
8	0,4
10	0,5
12	0,6
14	0,7
16	0,8
18	0,9
20	1,0

Didesnis 5 ml švirkštas, sugraduotas padalomis nuo 1 iki 5 ml, skirtas didesnėms nei 1 ml dozėms pamatuoti. Šį švirkštą turite naudoti, jeigu iš viso vaisto turite vartoti daugiau kaip 1,0 ml (kiekviename ant švirkšto pažymėtame 0,2 ml yra 4 mg merkaptopurino). Toliau pateiktoje lentelėje nurodytas 5 ml švirkšto dozės (mg) konvertavimas į tūrį (ml). (pridėta nauja lentelė)

Dozė (mg)	Tūris (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

Dozė (mg)	Tūris (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

3 skyrių:

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- **deginimo ar dilgčiojimo pojūtis burnoje ar lūpose (gleivinės uždegimas, stomatitas)**
- **įtrūkusios arba patinusios lūpos (cheilitas)**
- **vitamino B3 trūkumas (pelagra), susijęs su vietiniu pigmentiniu odos išbėrimu, viduriavimu arba atminties, protavimo ar kitų mastymo įgūdžių susilpnėjimu**
- **sumažėjęs krešėjimo faktorių kiekis**