

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАБД за алопуринол, научните заключения са, както следва:

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR), като синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни синдроми (DRESS) могат да се появят рядко при алопуринол и са известни нежелани реакции. Въз основа на прегледаната налична литература е установена корелация с алела HLA-B*5801, но с различен интензитет при различни популации. Открита е особено висока честота на алела HLA-B*5801 в популацията на китайци хан, тайландската и корейска популация, докато честотата е доста ниска в европейската и японската популация. Прегледана бе и допълнителна информация за китайци хан пациенти и такива от тайландски или корейски произход с хронична бъбречна недостатъчност и ползата от скрининга за HLA-B*5801 преди започване на лечение с алопуринол като данните за ефективността на скрининга за генотип HLA-B*5801 за минимизиране на риска от алопуринол индуцирани SCAR в популационните подгрупи с азиатски произход (китайци хан, тайландци, корейци) се считат за достатъчни. По тази причина PRAC счита, че съществуващата формулировка, включена в точка 4.4 на Кратката характеристика на продукта и в точка 2 на Листовката трябва да се преразгледа, за да отрази най-новите познания за азиатските субпопулации относно риска от развитие на SCAR, свързани с алопуринол. Освен това, въз основа на литературата, разгледана през този период, и предвид факта, че продуктовата информацията за фебуксостат вече съдържа информация, свързана с повишаване на нивата на тиреостимулиращия хормон (TSH) при пациенти на дългосрочно лечение, PRAC счита, че точки 4.4 и 4.8 от Кратката характеристика на продукта алопуринол трябва да бъдат актуализирани, за да включат тази информация. В допълнение, въз основа на литературни и постмаркетингови данни, прегледани през този период, PRAC счита, че точка 4.5 от КХП трябва да бъде актуализирана така, че да включва интервал от най-малко 3 часа между приемането на алуминиев хидроксид и алопуринол поради отслабения ефект на алопуринол, когато се прилагат заедно. Освен това в точка 4.5 трябва да бъде включена информация за съпътстващото приложение на алопуринол и цитостатици, така че лекарите да бъдат по-добре информирани, че кръвната картина на пациента трябва да се проследява в тези случаи. В допълнение, тъй като алопуринол се екскретира в кърмата и има хипотетичен риск за нежелани реакции, дори алергични реакции при кърмачета, алопуринол не трябва да се използва при кърмене и следователно тази информация трябва да бъде включена в точка 4.6 от КХП. В заключение, PRAC счита, че актуализирането на точка 4.8 от КХП трябва да включи агранулоцитоза, тромбоцитопения и апластична анемия. Листовката се актуализира съответно.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за алопуринол CMDh счита, че съотношението полза-риск за лекарствените продукти, съдържащи алопуринол, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достига до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи алопуринол, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешения за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтрият текст е задраскан).

Кратка характеристика на продукта:

- Точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

[Текстът по-долу трябва да бъде променен както следва:]

[...]

Установено е, че алелът HLA-B*5801 се свързва с риск от развитие на свързан с алопуринол синдром на свръхчувствителност и SJS/TEN. Честотата на HLA-B*5801 алела варира в широки граници между етническите групи: до 20% в популацията от китайци хан, **8 – 15% в тайландската популация**, около 12% в корейската популация и 1 – 2% сред хората с японски или европейски произход.

[...]

[Текстът по-долу трябва да бъде променен както следва:]

[...]

Трябва да се обмисли скрининг за HLA-B*5801 преди започване на лечение с алопуринол при пациентски подгрупи, за които е известен висок процент на този алел. Наличието на хронично бъбречно заболяване може да увеличи допълнително риска при тези пациенти. В случай, че няма генотипиране за HLA-B*5801 при пациенти китайци хан или такива с тайландски или корейски произход, преди започване на лечението ползите трябва да се преценят внимателно и да се счита, че те надвишават възможния висок риск. Използването на генотипиране при други пациентски популации не е установено.

Ако е известно, че пациентът е носител на HLA-B*5801 (**особено при пациенти китайци хан, с тайландски или корейски произход**), **не трябва да се започва лечение с алопуринол, освен ако няма други терапевтични опции и се прецени, че ползите надвишават риска.** Необходимо е допълнително наблюдение за признаци на свръхчувствителност или SJS/TEN, а пациентът трябва да бъде информиран за необходимостта от незабавно спиране на лечението при поява на първите симптоми.

SJS/TEN може все пак да се прояви при пациенти, които не са носители на HLA-B*5801, без значение от техния етнически произход.

[...]

[Следното предупреждение трябва да се добави:]

Нарушения на щитовидната жлеза

В дългосрочно, отворено, разширено проучване са наблюдавани повишени нива на TSH (>5.5 µIU/mL) при пациенти на дългосрочно лечение с алопуринол (5,8%). Необходимо е повишено внимание при използване на алопуринол при пациенти с променена функция на щитовидната жлеза.

- Точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

[Текстът по-долу трябва да бъде променен както следва:]

Цитостатици

При приложението на алопуринол и цитостатици (например циклофосфамид, доксорубин, блеомицин, прокарбазин, алкил халогениди) кръвните дискразии се появяват по-често, отколкото когато тези активни вещества се прилагат самостоятелно.

Поради това трябва редовно да се проследява кръвната картина.

[Текстът по-долу трябва да бъде променен както следва:]

Алуминиев хидроксид

Ако се приема съпътстващо с алуминиев хидроксид, алопуринол може да има по-слаб ефект. Трябва да има интервал от поне 3 часа между приема на двата лекарствени продукти.

- Точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

[Текстът по-долу трябва да бъде променен както следва:]

Кърмене

Алопуринол и неговият метаболит оксипуринол се екскретират в кърмата. Алопуринол по време на кърмене не се препоръчва.

- Точка 4.8 Нежелани реакции

[Следните нежелани реакции трябва да се добавят с честота „много редки“:]

Нарушения на кръвта и лимфната система: агранулоцитоза, тромбоцитопения и апластична анемия.

Съобщавани са много редки случаи на тромбоцитопения, агранулоцитоза и апластична анемия, особено при пациенти с нарушена бъбречна и/или чернодробна функция, което засилва нуждата от специални грижи при тази група пациенти.

[Следните нежелани реакции трябва да се добавят с честота „чести“:]

Изследвания: повишени нива на тиреостимулиращия хормон в кръвта *

***Наличието на повишени нива на тиреостимулиращия хормон (TSH) в съответните проучвания не съобщава никакво въздействие върху нивата на свободния T4, нито нивата на TSH са показателни за субклиничен хипотиреоидизъм.**

Листовка

- Точка 2

[Текстът по-долу трябва да бъде променен както следва:]

[...]

Тези сериозни кожни обриви могат да бъдат по-чести при китайци хан, хора от тайландски или корейски произход. Хронично бъбречно заболяване може допълнително да увеличи риска при тези пациенти.

[...]

[Текстът по-долу трябва да се добави в раздел „Други лекарства и алопуринол таблетки“]

Ако се приема съпътстващо с алуминиев хидроксид, алопуринол може да има по-слаб ефект. Трябва да има интервал от поне 3 часа между приема на двете лекарства.

[...]

При приложението на алопуринол и цитостатици (например циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, прокарбазин, алкил халогениди) кръвните дискразии (изменени клетки в кръвта) се появяват по-често, отколкото когато тези активни вещества се прилагат самостоятелно.

Поради това трябва редовно да се проследява кръвната картина.

[Текстът по-долу трябва да се добави в раздел „Бременност и кърмене“]

Алопуринол се отделя в кърмата. Не се препоръчва използването на алопуринол по време на кърмене.

- Точка 4

[Следните нежелани реакции трябва да се добавят с честота „чести (може да засегнат до 1 на 10 души)“]

Повишено ниво на тиреостимулиращия хормон в кръвта.

[Следните нежелани реакции трябва да се добавят с честота „много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)“]

Понякога алопуринол таблетки може да повлияе на кръвта Ви, което може да се прояви като по-лесно от обичайното натъртване, или да имате възпалено гърло или други признаци на инфекция. Тези ефекти обикновено се появяват при хора с чернодробни или бъбречни проблеми. Уведомете Вашия лекар възможно най-скоро.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	септември 2017 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	28 октомври 2017 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	27 декември 2017 г.