

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) alopurinolu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), poléková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS) se mohou vzácně vyskytnout při používání alopurinolu a představují známé nežádoucí účinky. Na základě rešerše dostupné literatury byla zjištěna korelace s alelou HLA-B*5801, avšak s různou intenzitou u různých populací. Vysoká četnost výskytu alely HLA-B*5801 byla nalezena zejména u čínské populace národnosti Chan, thajské a korejské populace; naproti tomu byla četnost výskytu poněkud nízká v evropské a japonské populaci. Byly rovněž posouzeny dodatečné informace o výhodách screeningu na HLA-B*5801 před zahájením léčby alopurinolem u pacientů čínské národnosti Chan, Thajců a Korejců s chronickou renální nedostatečností; důkazy účinnosti screeningu pro genotyp HLA-B*5801 za účelem minimalizace rizika SCAR vyvolaných alopurinolem u podskupin populace asijského původu (čínské národnosti Chan, thajské či korejské národnosti) jsou považovány za dostatečné. Výbor PRAC proto doporučil revizi existujícího textu uvedeného v bodě 4.4 Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) a v bodě 2 příbalové informace (PIL) tak, aby odrážel nejnovější znalosti ohledně rizika vzniku SCAR souvisejících s užíváním alopurinolu u asijských subpopulací. Navíc na základě literatury posouzené v tomto období a s přihlédnutím k tomu, že informace o přípravku febuxostat již obsahují informace týkající se zvýšených hladin tyreostimulačního hormonu (TSH) u pacientů s dlouhodobou léčbou, výbor PRAC usoudil, že body 4.4 a 4.8 SmPC pro alopurinol by měly být aktualizovány tak, aby obsahovaly tyto informace. Dále na základě literatury i údajů po uvedení na trh posouzených v tomto období výbor PRAC usoudil, že bod 4.5 SmPC by měl být aktualizován tak, aby uváděl interval nejméně 3 hodin mezi užíváním hydroxidu hlinitého a alopurinolu, protože při jejich společném podávání se účinek alopurinolu snižuje. Navíc by měl bod 4.5 zahrnovat informace o souběžném podávání alopurinolu a cytostatik, aby byli lékaři lépe informováni o nutnosti monitorace krevního obrazu pacientů. Dále, jelikož je alopurinol vylučován v mateřském mléce a existuje hypotetické riziko nežádoucích reakcí či dokonce alergických reakcí u kojenců, kojící matky by neměly užívat alopurinol a tyto informace by tedy měly být zahrnuty v bodě 4.6 SmPC. Konečně výbor PRAC doporučil aktualizaci bodu 4.8 SmPC tak, aby zahrnoval agranulocytózu, trombocytopenii a aplastickou anémii. PIL by měl být aktualizován v souladu s výše uvedenými informacemi.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

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

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem alopurinolu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek/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 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

[Následující text má být upraven uvedeným způsobem]

[...]

Bylo prokázáno, že výskyt alely HLA-B*5801 je spojen s rizikem rozvoje syndromu hypersenzitivity a SJS/TEN souvisejících s alopurinolem. Frekvence výskytu alely HLA-B*5801 se značně liší u různých etnických skupin: u čínské populace národnosti Chan je výskyt až 20 %, **u thajské populace 8–15 %**, u korejské populace kolem 12 % a u japonské a evropské populace 1–2 %.

[...]

[Následující text má být upraven uvedeným způsobem]

[...]

Před zahájením léčby alopurinolem je třeba zvážit screening na přítomnost alely HLA-B*5801 u pacientů z podskupin se známou vysokou prevalencí této alely. Chronické onemocnění ledvin může dále zvýšit riziko u těchto pacientů. Není-li genotypizace u pacientů čínské národnosti Chan, thajského či korejského původu dostupná, je třeba před zahájením terapie přínosy léčby pečlivě vyhodnotit a zvážit, zda převáží možná vyšší rizika. Používání genotypizace není zavedeným postupem u jiných populací pacientů.

Pokud je však známo, že pacient je nositelem alely HLA-B*5801 **(zvláště u pacientů čínské národnosti Chan, thajského či korejského původu)**, **nemá se léčba alopurinolem zahajovat, pokud existují jiné vhodné terapeutické možnosti** a pokud očekávaný přínos léčby nepřevýší její rizika. Je třeba zvláště bedlivě sledovat možné příznaky syndromu hypersenzitivity nebo SJS/TEN a informovat pacienta o nutnosti ihned ukončit léčbu, pokud se objeví první symptomy.

SJS/TEN se může přesto vyskytnout u pacientů, u nichž byla zjištěna negativita HLA-B*5801, bez ohledu na jejich etnický původ.

[...]

[Má být přidáno následující varování]

Poruchy štítné žlázy

U pacientů dlouhodobě léčených alopurinolem (5.8 %) v dlouhodobé otevřené prodloužené studii byly pozorovány zvýšené hladiny TSH (> 5,5 µIU/ml). Při podávání alopurinolu pacientům se změněnou funkcí štítné žlázy je nutná opatrnost.

- Bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

[Má být přidán následující text]

Cytostatika

Při podávání alopurinolu a cytostatik (např. cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylující halogenidy) dochází ke krevním dyskrasiím častěji, než když jsou tyto léčivé látky podávány samostatně.

Proto má být v pravidelných intervalech monitorován krevní obraz.

[Má být přidán následující text]

Hydroxid hlinitý

Souběžné podávání alopurinolu a hydroxidu hlinitého může snižovat účinek alopurinolu. Mezi užitím obou léčivých přípravků má být interval nejméně 3 hodiny.

- Bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

[Má být přidán následující text]

Kojení

Alopurinol a jeho metabolit oxipurinol se vylučují do lidského mateřského mléka. Alopurinol se nedoporučuje užívat v období kojení.

- Bod 4.8 Nežádoucí účinky

[Mají být přidány následující nežádoucí účinky s četností velmi vzácné]

Poruchy krve a lymfatického systému: agranulocytóza, trombocytopenie a aplastická anemie.

Velmi vzácně byla hlášena trombocytopenie, agranulocytóza a aplastická anemie, zvláště u jednotlivců s poruchou funkce ledvin a/nebo jater, což potvrzuje potřebu zvláštní péče o tuto skupinu pacientů.

[Má být přidána následující nežádoucí reakce s četností časté]

Vyšetření: zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi*

***Výskyt zvýšené hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH): příslušné studie neprokázaly žádný vliv na hladiny volného T4 nebo vykazovaly hladiny TSH naznačující subklinický hypothyroidismus.**

Příbalová informace

- Bod 2

[Následující text má být upraven uvedeným způsobem]

[...]

Takovéto závažné kožní reakce se objevují častěji u osob čínské národnosti Chan, thajského či korejského původu. **Chronické onemocnění ledvin může dále zvýšit riziko u těchto pacientů.**

[...]

[Následující text má být přidán pod Další léčivé přípravky a tablety Allopurinol]

Souběžné podávání alopurinolu a hydroxidu hlinitého může snižovat účinek alopurinolu. Mezi užitím obou léků má být interval nejméně 3 hodiny.

[...]

Při podávání alopurinolu a cytostatik (např. cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylující halogenidy) dochází k poruchám krve častěji, než když jsou tyto léčivé látky podávány samostatně.

Proto má být v pravidelných intervalech kontrolován krevní obraz.

[Následující text má být přidán pod Těhotenství a kojení]

Alopurinol se vylučuje do lidského mateřského mléka. Alopurinol se nedoporučuje užívat v období kojení.

- Bod 4

[Má být přidána následující nežádoucí léková reakce s četností časté (může se vyskytnout u až 1 z 10 osob)]

Zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi.

[Má být přidána následující nežádoucí léková reakce s četností velmi vzácné (může se vyskytnout u až 1 z 10 000 osob)]

Tablety alopurinolu mohou sporadicky vyvolat poruchu krve, která se může projevit snazším vznikem modřin než obvykle, nebo můžete zaznamenat bolest v krku či jiné známky infekce. Tyto účinky obvykle nastanou u osob, které mají potíže s játry či ledvinami. Co nejdříve o tom informujte svého lékaře.

Příloha III

Časový rozvrh zavedení tohoto stanoviska

Časový rozvrh zavedení tohoto stanoviska

Přijetí stanoviska skupinou CMDh:	Schůze skupiny CMDh v září 2017
Předání překladů dodatků ke stanovisku příslušným státním úřadům:	28. října 2017
Zavedení stanoviska členskými státy (podání změněného znění držitelem rozhodnutí o registraci):	27. prosince 2017