

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for allopurinol blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Svære kutane bivirkninger (SCARs), såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske syndromer (DRESS), kan i sjældne tilfælde forekomme med allopurinol og er kendte bivirkninger. På baggrund af den tilgængelige litteratur, der blev gennemgået, er der fundet en sammenhæng med allel HLA-B*5801, men i forskellig grad i forskellige populationer. Især i den Han-kinesiske, thailandske og koreanske population blev der fundet en høj hyppighed af allel HLA-B*5801, hvorimod hyppigheden er forholdsvis lav i den europæiske og japanske population. Yderligere viden om Han-kinesiske, thailandske eller koreanske patienter med kronisk nyreinsufficiens og fordelene ved at screene for HLA-B*5801 inden opstart af allopurinol blev også gennemgået, og det vurderes, at der er tilstrækkelig evidens for, at det er effektivt at udføre genotypescreening for HLA-B*5801 for at minimere risikoen for allopurinolinduceret SCAR i populationsundergrupperne med asiatisk afstamning (Han-kinesisk, thailandsk, koreansk). PRAC vurderede derfor, at den eksisterende ordlyd i pkt. 4.4 i produktresuméet (SPC'et) og i afsnit 2 i indlægssedlen (PIL'en) bør revideres for at afspejle den seneste viden om asiatiske underpopulationer og risikoen for allopurinolrelaterede SCARs. På baggrund af den litteratur, der blev gennemgået i perioden, og taget i betragtning, at produktinformationen for febuxostat allerede indeholder oplysninger relateret til øgede niveauer af thyroideastimulerende hormon (TSH) hos patienter i langvarig behandling, vurderede PRAC desuden, at pkt. 4.4 og 4.8 i SPC'et for allopurinol bør opdateres for at tilføje disse oplysninger. På baggrund af den litteratur og de postmarketingdata, der blev gennemgået i perioden, vurderede PRAC, at pkt. 4.5 i produktresuméet bør opdateres for at tilføje oplysninger om, at der bør være et interval på mindst 3 timer mellem indtagelse af aluminiumhydroxid og allopurinol på grund af den nedsatte virkning af allopurinol ved samtidig administration. Derudover bør der tilføjes oplysninger om samtidig administration af allopurinol og cytostatika i pkt. 4.5 for at gøre det tydeligere for lægerne, at patientens blodtællinger bør monitoreres i sådanne tilfælde. Da allopurinol udskilles i human mælk, og der er en hypotetisk risiko for bivirkninger hos spædbørn, herunder allergiske reaktioner, bør allopurinol ikke anvendes under amning. Denne information bør derfor tilføjes i pkt. 4.6 i produktresuméet. Slutteligt vurderede PRAC, at agranulocytose, trombocytopeni og aplastisk anæmi bør tilføjes i pkt. 4.8 i produktresuméet. Indlægssedlen opdateres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for allopurinol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder allopurinol, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende allopurinol allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med understregning og fed, slettet tekst med ~~understregning~~).

Produktresumé:

- Pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen:

[Følgende tekst bør revideres som følger]

[...]

Allel HLA-B*5801 har vist sig at være forbundet med risikoen for udvikling af allopurinolrelateret overfølsomhedssyndrom og SJS/TEN. Forekomsten af allel HLA-B*5801 varierer meget mellem forskellige etniske populationer, idet den er op til 20 % i den Han-kinesiske population, **8-15 % i den thailandske population**, cirka 12 % i den koreanske population og 1-2 % hos personer af japansk eller europæisk oprindelse.

[...]

[Følgende tekst bør revideres som følger]

[...]

Det bør overvejes at screene for HLA-B*5801 inden opstart af behandling med allopurinol i patientundergrupper, hvor prævalensen af denne allel vides at være høj. Kronisk nyresygdom kan øge risikoen yderligere hos sådanne patienter. I tilfælde, hvor der ikke foreligger nogen HLA-B*5801-genotypebestemmelse hos patienter af Han-kinesisk, thailandsk eller koreansk oprindelse, bør fordelene ved behandling evalueres nøje, og der bør kun iværksættes behandling, hvis de vurderes at opveje de potentielle øgede risici. Brugen af genotypebestemmelse er ikke undersøgt i andre patientpopulationer.

Hvis patienten vides at være bærer af HLA-B*5801 (**især patienter af Han-kinesisk, thailandsk eller koreansk oprindelse**), **bør der ikke opstartes behandling med allopurinol, medmindre der ikke er andre passende behandlingsmuligheder, og** fordelene forventes at opveje risiciene. Der skal udvises ekstra opmærksomhed for tegn på overfølsomhedssyndrom eller SJS/TEN, og patienten bør informeres om behovet for straks at stoppe behandlingen i tilfælde af symptomer.

SJS/TEN kan stadig forekomme hos patienter, der testes negative for HLA-B*5801, uanset deres etniske oprindelse.

[...]

[Der bør tilføjes en advarsel som følger]

Thyroideaforstyrrelser

Der er set øgede TSH-værdier (>5,5 µIE/ml) hos patienter i langvarig behandling med allopurinol (5,8 %) i et langvarigt forlængelsesstudie med åben behandling. Der skal udvises forsigtighed, når allopurinol anvendes hos patienter med forandringer i thyroideafunktionen.

- Pkt. 4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

[Følgende tekst bør tilføjes som følger]

Cytostatika

Bloddyskrasier forekommer hyppigere ved samtidig administration af allopurinol og cytostatika (f.eks. cyclophosphamid, doxorubicin, bleomycin, procarbazin, alkylhalogenider), end når disse aktive stoffer administreres alene.

Der bør derfor gennemføres regelmæssig kontrol i form af blodtællinger.

[Følgende tekst bør tilføjes som følger]

Aluminiumhydroxid

Allopurinol kan have nedsat virkning, hvis det tages samtidig med aluminiumhydroxid. Der bør være et mellemrum på mindst 3 timer mellem indtagelse af de to lægemidler.

- Pkt. 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

[Følgende tekst bør tilføjes som følger]

Amning

Allopurinol og dets metabolit oxipurinol udskilles i human mælk. Det frarådes at anvende allopurinol under amning.

- Pkt. 4.8 Bivirkninger

[Følgende bivirkninger bør tilføjes med hyppigheden meget sjældent]

Blod og lymfesystem: agranulocytose, trombocytopeni og aplastisk anæmi.

Der er modtaget meget sjældne indberetninger om trombocytopeni, agranulocytose og aplastisk anæmi, især hos personer med nedsat nyre- og/eller leverfunktion. Der skal derfor udvises særlig forsigtighed i denne patientgruppe.

[Følgende bivirkninger bør tilføjes med hyppigheden almindelig]

Undersøgelser: øget indhold af thyroideastimulerende hormon i blodet*

***Forekomsten af øget thyroideastimulerende hormon (TSH) i de relevante studier havde ingen indvirkning på niveauerne af frit T4 eller havde TSH-niveauer, der tydede på subklinisk hypothyreoidisme.**

Indlægsseddel

- Afsnit 2

[Følgende tekst bør revideres som følger]

[...]

Disse alvorlige hududslæt kan være hyppigere hos personer af Han-kinesisk, thailandsk **eller koreansk** oprindelse. **Kronisk nyresygdom kan øge risikoen yderligere hos sådanne patienter.**

[...]

[Følgende tekst bør tilføjes som følger under Brug af anden medicin sammen med Allopurinol tabletter]

Allopurinol kan have nedsat virkning, hvis det tages samtidig med aluminiumhydroxid. Der bør være et mellemrum på mindst 3 timer mellem indtagelse af de to lægemidler.

[...]

Bloddyskrasier forekommer hyppigere ved samtidig brug af allopurinol og cytostatika (f.eks. cyclophosphamid, doxorubicin, bleomycin, procarbazin, alkylhalogenider), end når disse aktive stoffer bruges alene.

Der bør derfor gennemføres regelmæssig kontrol i form af blodtællinger.

[Følgende tekst bør tilføjes som følger under Graviditet og amning]

Allopurinol udskilles i human mælk. Du bør ikke tage allopurinol, hvis du ammer.

- Afsnit 4

[Følgende bivirkning bør tilføjes med hyppigheden almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)]

Øget niveau af thyroideastimulerende hormon i blodet.

[Følgende bivirkning bør tilføjes med hyppigheden meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)]

Allopurinol tabletter kan nogle gange påvirke blodet. Dette kan vise sig ved, at du får øget tendens til blå mærker eller ondt i halsen eller andre tegn på en infektion. Disse bivirkninger forekommer som regel hos personer med lever- eller nyreproblemer. Kontakt lægen så hurtigt som muligt.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde september 2017
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	28. oktober 2017
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	27. december 2017