

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Bewertungsberichts zu den PSURs für Allopurinol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Unter Allopurinol können selten schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR) wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) oder das DRESS-Syndrom (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) auftreten, sie gehören zu den bekannten Nebenwirkungen. Basierend auf der geprüften verfügbaren Literatur wurde eine Korrelation zum HLA-B*5801-Allel gefunden, die jedoch bei unterschiedlichen Populationen unterschiedlich hoch ist. Besonders bei den Populationen der Han-Chinesen, Thai und Koreaner wurde das HLA-B*5801-Allels mit hoher Häufigkeit gefunden, wohingegen die Häufigkeit bei der europäischen und japanischen Population eher niedrig ist. Außerdem wurden Daten zu Han-Chinesen, Thai und koreanischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und dem Nutzen eines Screenings auf HLA-B*5801 vor Beginn der Behandlung mit Allopurinol geprüft; die Evidenz für den Nutzen eines Genotyp-Screenings auf HLA-B*5801 zur Verringerung des Risikos von Allopurinol-induzierten SCAR bei Populationssubgruppen mit asiatischer Abstammung (Han-Chinesen, Thai, Koreaner) wird als ausreichend bewertet. Der PRAC war daher der Auffassung, dass der bestehende Wortlaut in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 2 der Packungsbeilage überarbeitet werden sollte, um dem aktuellen Wissensstand zum Risiko von Allopurinol-bedingten SCARs bei asiatischen Subpopulationen Rechnung zu tragen.

Zusätzlich war der PRAC der Auffassung, dass unter Berücksichtigung der während des Berichtszeitraums geprüften Literatur und bereits in der Produktinformation von Febuxostat widerspiegelten Information bezüglich erhöhter Thyreotropinspiegel (TSH) bei Patienten unter Langzeitbehandlung die Abschnitte 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Allopurinol mit dieser Information aktualisiert werden sollten.

Des Weiteren war der PRAC unter Berücksichtigung der während des Berichtszeitraums geprüften Literatur und der Daten nach Markteinführung der Auffassung, dass in Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden sollte, dass aufgrund einer abgeschwächten Wirkung von Allopurinol bei gleichzeitiger Gabe von Aluminiumhydroxid und Allopurinol ein Zeitraum von mindestens 3 Stunden zwischen der Einnahme liegen sollte,.

Außerdem sollten Informationen zur gleichzeitigen Gabe von Allopurinol und Zytostatika in Abschnitt 4.5 aufgenommen werden, um die Ärzte besser über die Notwendigkeit einer Überwachung des Blutbilds in solchen Fällen zu informieren. Desweiteren sollte Allopurinol nicht während der Stillzeit angewendet werden, da es in die Muttermilch übergeht und ein hypothetisches Risiko für unerwünschte Wirkungen, bis hin zu allergischen Reaktionen, bei Neugeborenen besteht. Diese Informationen sollten daher in Abschnitt 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden. Schließlich war der PRAC der Auffassung, dass Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels durch Aufnahme von Agranulozytose, Thrombozytopenie und aplastische Anämie aktualisiert werden sollte. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Allopurinol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Allopurinol enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Allopurinol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedstaaten sowie der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen diese Position der CMDh berücksichtigen.

Anhang II
Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:

- Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

[Der folgende Text sollte wie angegeben überarbeitet werden]

[...]

Es wurde gezeigt, dass das HLA-B*5801-Allel mit dem Risiko in Verbindung steht, ein Allopurinol-assoziiertes Hypersensitivitätssyndrom oder SJS/TEN zu entwickeln. Die Häufigkeit des Vorkommens des Allels HLA-B*5801 variiert stark zwischen verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen: bis zu 20 % in der Population der Han-Chinesen, **8 bis 15 % bei den Thai**, etwa 12 % in der Population der Koreaner und 1 bis 2 % der Individuen japanischer oder europäischer Abstammung.

[...]

[Der folgende Text sollte wie angegeben überarbeitet werden]

[...]

Die Genotypisierung als systematisches Testverfahren (Screening) vor einer Allopurinolbehandlung ist nicht etabliert. **Ein Screening auf HLA-B*5801 sollte vor Beginn einer Behandlung mit Allopurinol bei Patientensubgruppen mit bekannter hoher Prävalenz dieses Allels erwogen werden. Eine chronische Nierenkrankheit kann das Risiko bei diesen Patienten möglicherweise noch weiter erhöhen. Falls bei Patienten mit Abstammung von Han-Chinesen, Thai oder Koreanern keine Möglichkeit zur Genotypisierung hinsichtlich HLA-B*5801 besteht, sollte vor Beginn einer Therapie der Nutzen sorgfältig abgewogen werden und er sollte die möglichen höheren Risiken übersteigen. Bei anderen Patientenpopulationen ist die Genotypisierung nicht etabliert.**

Wenn bei einem Patienten bekannt ist, dass er Träger eines HLA-B*5801-Allels ist (**insbesondere bei Abstammung von Han-Chinesen, Thai oder Koreanern**), kann die Anwendung von Allopurinol in Betracht gezogen werden, wenn **sollte Allopurinol nur angewendet werden, wenn keine sinnvollen therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen und** der Nutzen die Risiken übersteigt. Es ist dann eine besondere Überwachung des Patienten hinsichtlich der Ausbildung eines Hypersensitivitätssyndroms oder SJS/TEN erforderlich und der Patient ist darüber zu informieren, die Therapie bei den ersten Anzeichen von entsprechenden Symptomen sofort abubrechen.

SJS/TEN kann auch bei Patienten auftreten, die negativ für HLA-B*5801 sind, unabhängig von ihrer ethnischen Herkunft.

[...]

[Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt werden]

Erkrankungen der Schilddrüse

Bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Allopurinol (5,8 %) in einer offenen Langzeit-Verlängerungsstudie wurden erhöhte TSH-Werte (> 5,5 µIE/ml) beobachtet. Bei der Anwendung von Allopurinol bei Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion ist Vorsicht geboten.

- Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[Der folgende Text sollte wie angegeben hinzugefügt werden]

Zytostatika

Bei Gabe von Allopurinol und Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Bleomycin, Procarbazin, Alkylhalogenide) treten Blutbildveränderungen häufiger auf als bei Einzelgabe der Wirkstoffe.

Blutbildkontrollen sind daher in regelmäßigen Zeitabständen durchzuführen.

[Der folgende Text sollte wie angegeben hinzugefügt werden]

Aluminiumhydroxid

Allopurinol kann bei gleichzeitiger Einnahme von Aluminiumhydroxid eine eingeschränkte Wirkung haben. Zwischen der Einnahme beider Arzneimittel sollten mindestens 3 Stunden liegen.

- Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

[Der folgende Text sollte wie angegeben hinzugefügt werden]

Stillzeit

Allopurinol und sein Metabolit Oxipurinol gehen in die Muttermilch über. Während der Stillzeit wird Allopurinol nicht empfohlen.

- Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

[Die folgenden Nebenwirkungen sollten mit einer Häufigkeit von „sehr selten“ hinzugefügt werden]

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Agranulozytose, Thrombozytopenie und aplastische Anämie.

Sehr selten wurde das Auftreten von Thrombozytopenie, Agranulozytose und aplastischer Anämie berichtet, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer besonders sorgfältigen Überwachung dieser Patientengruppe.

[Die folgende Nebenwirkung sollte mit einer Häufigkeit von „häufig“ hinzugefügt werden]

Untersuchungen: Thyreotropin im Blut erhöht*

***Bei Auftreten von erhöhtem Thyreotropin (TSH) in den entsprechenden Studien wurden weder Auswirkungen auf den Spiegel von freiem T4 noch TSH-Spiegel, die auf eine subklinische Hypothyreose hindeuten, gemeldet.**

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

[Der folgende Text sollte wie angegeben überarbeitet werden]

[...]

Diese schweren Hautreaktionen können bei Menschen, die von Han-Chinesen, Thailändern **oder Koreanern** abstammen, häufiger auftreten. **Eine chronische Nierenkrankheit kann das Risiko bei diesen Patienten möglicherweise noch weiter erhöhen.**

[...]

[Der folgende Text sollte wie angegeben unter „Einnahme von Allopurinol-Tabletten zusammen mit anderen Arzneimitteln“ hinzugefügt werden]

Allopurinol kann bei gleichzeitiger Einnahme von Aluminiumhydroxid eine eingeschränkte Wirkung haben. Zwischen der Einnahme beider Arzneimittel sollten mindestens 3 Stunden liegen.

[...]

Bei Gabe von Allopurinol und Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Bleomycin, Procarbazin, Alkylhalogenide) treten Blutbildveränderungen häufiger auf als bei Einzelgabe der Wirkstoffe.

Blutbildkontrollen sind daher in regelmäßigen Zeitabständen durchzuführen.

[Der folgende Text sollte wie angegeben unter „Schwangerschaft und Stillzeit“ hinzugefügt werden]

Allopurinol geht in die Muttermilch über. Während der Stillzeit wird Allopurinol nicht empfohlen.

- Abschnitt 4

[Die folgende Nebenwirkung sollte mit einer Häufigkeit von „häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)“ hinzugefügt werden]

Erhöhter Thyreotropinspiegel im Blut.

[Die folgende Nebenwirkung sollte mit einer Häufigkeit von „sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)“ hinzugefügt werden]

Es kann mitunter vorkommen, dass Allopurinol-Tabletten Einfluss auf Ihr Blut haben, was sich darin äußern kann, dass Sie leichter blaue Flecken bekommen oder dass Halsschmerzen oder anderen Anzeichen einer Infektion auftreten. Diese Auswirkungen treten in der Regel bei Patienten mit Leber- oder Nierenproblemen auf. Wenden Sie sich in einem solchen Fall so bald wie möglich an Ihren Arzt.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2017
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	28.10.2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	27.12.2017