

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących allopuryngolu, wnioski naukowe są następujące:

Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (ang. SCAR), takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. TEN) i ogólnoustrojowy zespół nadwrażliwości (osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, ang. DRESS), rzadko mogą występować po zastosowaniu allopuryngolu i są znanymi działaniami niepożądanymi. Na podstawie analizy dostępnej literatury stwierdzono korelację z allelem HLA-B*5801, ale o różnym nasileniu w poszczególnych populacjach. Dużą częstość allelu HLA-B*5801 stwierdzono zwłaszcza w populacji chińskiej (Han), tajskiej i koreańskiej, natomiast w populacji europejskiej i japońskiej częstość ta jest dosyć mała. Przeanalizowano także dodatkowe informacje na temat pacjentów chińskich (Han), tajskich i koreańskich z przewlekłą niewydolnością nerek oraz korzyści z badań przesiewowych w kierunku HLA-B*5801 przed rozpoczęciem podawania allopuryngolu i uznano, że dowody na skuteczność genotypowania HLA-B*5801 jako badania przesiewowego w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia SCAR, wywołanych przez allopuryngol w podgrupach populacji pochodzenia azjatyckiego (chińskiego, tajskiego, koreańskiego), są wystarczające. Dlatego też komitet PRAC rozważył korektę istniejących sformułowań zawartych w punkcie 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) oraz w punkcie 2 ulotki dołączanej do opakowania, w celu odzwierciedlenia najnowszej wiedzy na temat ryzyka wystąpienia SCAR związanych z allopuryngolem w subpopulacjach azjatyckich. Dodatkowo, opierając się na literaturze przeanalizowanej w tym okresie i biorąc pod uwagę, że druki informacyjne dotyczące febuksostatu zawierają już informacje na temat zwiększonego stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) u pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu, komitet PRAC uznał, że punkty 4.4 i 4.8 ChPL należy zaktualizować o te informacje. Ponadto, na podstawie literatury oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, przeanalizowanych w tym okresie, komitet PRAC uznał, że punkt 4.5 ChPL należy zaktualizować przez dodanie informacji o konieczności zachowania co najmniej 3 godzin odstępu między przyjęciem wodorotlenku glinu a przyjęciem allopuryngolu, gdyż podczas jednoczesnego podawania następuje osłabienie działania allopuryngolu. Dodatkowo, w punkcie 4.5 należy umieścić informację na temat jednoczesnego podawania allopuryngolu i cytostatyków, w celu lepszego wyjaśnienia lekarzom, że w tych przypadkach należy kontrolować morfologię krwi u pacjenta. Ponadto, ponieważ allopuryngol jest wydzielany z mlekiem kobiet karmiących piersią i występuje hipotetyczne ryzyko działań niepożądanych, nawet reakcji alergicznych, u niemowląt, nie należy stosować allopuryngolu podczas karmienia piersią i dlatego też informacje te należy uwzględnić w punkcie 4.6 ChPL. Wreszcie PRAC rozważył aktualizację punktu 4.8 ChPL i dodanie agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości aplastycznej. Odpowiednio należy zaktualizować Ulotkę dla pacjenta.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących allopuryngolu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego allopuryngol pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające allopuryngol są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych dotyczących produktu leczniczego
(produktów leczniczych) dopuszczonego do obrotu w ramach procedur
narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~).

Charakterystyka Produktu Leczniczego:

- Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

[Poniższy tekst należy zmienić w następujący sposób]

[...]

Wykazano, że allel HLA-B*5801 jest powiązany z ryzykiem ogólnoustrojowego zespołu nadwrażliwości (osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, ang. DRESS) oraz zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. TEN) . Częstość występowania allelu HLA-B*5801 różni się znacząco w grupach etnicznych: do 20% w populacji chińskiej (Han), **8-15% w populacji tajskiej**, około 12% w populacji koreańskiej oraz 1-2% u osób pochodzenia japońskiego lub europejskiego.

[...]

[Poniższy tekst należy zmienić w następujący sposób]

[...]

Należy rozważyć przeprowadzenie badania przesiewowego w celu wykrycia HLA-B*5801 przed rozpoczęciem leczenia allopurynolem w podgrupach pacjentów o znanej, dużej częstości występowania tego allelu. Przewlekła choroba nerek może dodatkowo zwiększać ryzyko u tych pacjentów. Jeśli nie będzie możliwe przeprowadzenie genotypowania HLA-B*5801 u pacjentów pochodzenia chińskiego (Han), tajskiego lub koreańskiego, rozpoczęcie leczenia musi poprzedzać dokładna ocena korzyści i uznanie, że przeważają one nad możliwym większym ryzykiem. Zastosowanie genotypowania w innych populacjach pacjentów nie zostało określone.

Jeśli pacjent jest nosicielem allelu HLA-B*5801 **[dotyczy to zwłaszcza osób pochodzenia chińskiego (Han), tajskiego lub koreańskiego]**, **nie należy rozpoczynać leczenia allopurynolem, chyba że nie są dostępne inne opcje leczenia**, a korzyści z leczenia przeważają ryzyko. Należy szczególnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy DRESS albo SJS lub TEN, a pacjenta należy poinformować o konieczności natychmiastowego zaprzestania leczenia w chwili wystąpienia pierwszych objawów.

Objawy SJS lub TEN mogą wystąpić nawet u pacjentów, u których wynik badania wykrywającego HLA-B*5801 był negatywny, niezależnie od ich pochodzenia etnicznego.

[...]

[Należy dodać następujące ostrzeżenie]

Zaburzenia tarczycy

W długoterminowym otwartym badaniu kontynuacyjnym zaobserwowano zwiększone wartości TSH (>5,5 μ IU/ml) u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu allopurynolem (5,8%). Należy zachować ostrożność podczas stosowania allopurynolu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy.

- Punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji:

[Należy dodać następujący tekst]

Cytostatyki

Zaburzenia składu krwi występują częściej, gdy allopurynol podaje się razem z cytostatykami (np. cyklofosfamid, doksorubicyna, bleomycyna, prokarbazyna, halogenki alkilowe) niż gdy te substancje czynne są podawane osobno.

Dlatego należy regularnie kontrolować morfologię krwi.

[Należy dodać następujący tekst]

Wodorotlenek glinu

Jeśli jednocześnie przyjmuje się wodorotlenek glinu, allopurynol może mieć słabsze działanie. Należy zachować odstęp co najmniej 3 godzin między przyjmowaniem obu leków.

- Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

[Należy dodać następujący tekst]

Karmienie piersią

Allopurynol i jego metabolit, oksypurynol, są wydzielane z mlekiem kobiet karmiących piersią. Nie zaleca się stosowania allopurynolu podczas karmienia piersią.

- Punkt 4.8 Działania niepożądane

[Należy dodać następujące działania niepożądane z częstością występowania „bardzo rzadko”]

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: agranulocytoza, małopłytkowość i niedokrwistość aplastyczna.

Bardzo rzadko notowano przypadki wystąpienia małopłytkowości, agranulocytozy i niedokrwistości aplastycznej, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, co potwierdza konieczność zachowania szczególnej ostrożności u tych pacjentów.

[Należy dodać następujące działania niepożądane z częstością występowania „często”]

Badania: zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi*

*** Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) stwierdzone w odpowiednich badaniach nie miało żadnego wpływu na stężenie wolnej T4 ani też stężenie TSH nie wskazywało na subkliniczną niedoczynność tarczycy.**

Ulotka dołączana do opakowania

- Punkt 2

[Poniższy tekst należy zmienić w następujący sposób]

[...]

Te ciężkie reakcje skórne mogą występować częściej u osób pochodzenia chińskiego, tajskiego **lub koreańskiego. Przewlekła choroba nerek może dodatkowo zwiększać ryzyko u tych pacjentów.**

[...]

[Poniższy tekst należy dodać w punkcie Allopurynol w tabletkach a inne leki]

Jeśli jednocześnie przyjmuje się wodorotlenek glinu, allopuryinol może mieć słabsze działanie. Należy zachować odstęp co najmniej 3 godzin między przyjmowaniem obu leków.

[...]

Zaburzenia składu krwi występują częściej, gdy allopuryinol przyjmuje się razem z cytostatykami (np. cyklofosfamid, doksorubicyna, bleomycyna, prokarbazyna, halogenki alkilowe) niż gdy te substancje czynne przyjmuje się osobno.

Dlatego regularnie należy poddawać się badaniom kontrolującym morfologię krwi.

[Poniższy tekst należy dodać pod nagłówkiem Ciąża i karmienie piersią]

Allopuryinol jest wydzielany z mlekiem kobiet karmiących piersią. Nie zaleca się stosowania allopuryinolu podczas karmienia piersią.

- Punkt 4

[Należy dodać następujące działania niepożądane z częstością występowania „często” (mogą wystąpić u najwyżej 1 na 10 pacjentów)]

Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi.

[Należy dodać następujące działania niepożądane z częstością występowania „bardzo rzadko” (mogą wystąpić u najwyżej 1 na 10 000 pacjentów)]

Czasami allopuryinol w postaci tabletek może wpływać na krew, co może się objawiać jako łatwiejsze niż zwykle powstawanie siniaków lub może wystąpić ból gardła bądź też inne objawy zakażenia. Objawy te występują zwykle u osób, które mają problemy z wątrobą lub nerkami. Należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2017 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	28 października 2017 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	27 grudnia 2017 r.