

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt allopurinolia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Allopurinolin käytön yhteydessä voi harvoin esiintyä vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia (SCAR), kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) tai lääkkeeseen liittyviä yleisoireisia eosinofiilisiä reaktioita (DRESS). Ne ovat tunnettuja haittavaikutuksia. Käytettävissä olevan kirjallisuuden tarkastelun perusteella näillä haittavaikutuksilla on havaittu korrelaatio HLA-B*5801-alleeliin, jonka yleisyys vaihtelee populaatioiden mukaan. Erityisesti han-kiinalaisilla, thaimaalaisilla ja korealaisilla populaatioilla todettiin suuri HLA-B*5801-alleelin esiintymistiheys, kun taas eurooppalaisilla ja japanilaisilla populaatioilla esiintymistiheys on pienekkö. Lisäksi arvioitiin lisätietoja kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista han-kiinalaisista, thaimaalaisista ja korealaisista potilaista sekä HLA-B*5801-alleeliseulonnan hyödyistä ennen allopurinolihoitoa aloittamista. Näyttö HLA-B*5801-genotyypin seulonnan tehokkuudesta allopurinolin aiheuttamien vaikeiden ihoon liittyvien haittavaikutusten (SCAR) riskin minimoimiseksi aasialaista syntyperää (han-kiinalaista, thaimaalasta tai korealasta) olevissa potilasryhmissä todetaan riittäväksi. Sen vuoksi PRAC katsoo, että nykyinen teksti tulee muuttaa valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 sekä pakkausselosteen kohdassa 2 vastaamaan uusinta tietoa aasialaisten populaatioiden riskistä saada allopurinolin aiheuttamia vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia. Lisäksi ajanjakson tutkimusten tarkastelun perusteella ja ottaen huomioon, että febuksostaatin valmistetiedoissa kerrotaan jo pitkäaikaishoitoa saavien potilaiden suurentuneesta tyreotropiinin (TSH) määrästä, PRAC katsoo, että allopurinolin valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4 ja 4.8 on lisättävä vastaavat tiedot. Edelleen ajanjakson aikana tarkastellun tutkimuskirjallisuuden sekä myyntiintulon jälkeisten tietojen perusteella PRAC katsoo, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5 tulee lisätä tieto vähintään 3 tunnin aikavälistä alumiinihydroksidin ja allopurinolin ottamisen välillä, koska valmisteiden samanaikainen ottaminen heikentää allopurinolin tehoa. Lisäksi kohtaan 4.5 tulee lisätä tieto allopurinolin ja sytostaattien samanaikaisesta käytöstä, jotta lääkärit olisivat tietoisia, että potilaiden verisolujen määrää pitää tällaisissa tilanteissa tarkkailla. Koska allopurinoli erittyy äidinmaitoon ja sen vuoksi on hypoteettinen riski, että vauva saa haittavaikutuksia tai jopa allergisia reaktioita, imettävien potilaiden ei pidä käyttää allopurinolia. Tämä tieto on lisättävä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.6. Viimeiseksi PRAC katsoo, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 tulee lisätä maininta agranulosytoosista, trombosytopeniasta ja aplastisesta anemiasta. Pakkausseloste päivitetään vastaamaan näitä muutoksia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Allopurinolia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että allopurinolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin allopurinolia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee, että jäsenvaltiot sekä hakijat tai myyntiluvan haltijat, joita asia koskee, ottavat CMDh:n lausunnon asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on-).

Valmisteyhteenvedo:

- Kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:

[Tekstiä on muutettava seuraavasti:]

[...]

HLA-B*5801-alleelin on osoitettu liittyvän allopurinolista johtuvan yliherkkyyssreaktion ja SJS/TEN:in riskiin. HLA-B*5801-alleelin esiintyvyys vaihtelee huomattavasti etnisten populaatioiden kesken: sen esiintyvyys on jopa 20 % han-kiinalaisilla, 8–15 % thaimaalaisilla, noin 12 % korealaisilla ja 1–2 % alkuperältään japanilaisilla tai eurooppalaisilla potilailla.

[...]

[Tekstiä on muutettava seuraavasti:]

[...]

HLA-B*5801-alleelin seulontaa tulee harkita ennen allopurinolihoitoa aloittamista sellaisissa potilasryhmissä, joissa alleelin esiintyvyyden tiedetään olevan suuri. Krooninen munuaissairaus saattaa suurentaa tällaisilla potilailla riskiä entisestään. Jos HLA-B*5801-genotyyppitystä ei ole saatavilla han-kiinalaista, thaimaalaista tai korealaista syntyperää oleville potilaille, lääkärin tulee harkita ennen hoidon aloittamista huolellisesti, ylittävätkö hoidon hyödyt mahdolliset suurentuneet riskit. Genotyyppityksen käyttöä ei ole määritelty muissa potilaspopulaatioissa.

Jos potilaan tiedetään olevan HLA-B*5801-alleelin kantaja, (etenkin jos hän on han-kiinalaista, thaimaalaista tai korealaista syntyperää), allopurinolihoitoa ei pidä aloittaa, paitsi jos muita hyväksyttäviä hoitovaihtoehtoja ei ole ja siitä saatavien hyötyjen odotetaan ylittävän riskit. Potilasta on seurattava erityisen tarkasti yliherkkyysoireyhtymän tai SJS/TEN:n varalta ja potilaalle on kerrottava tarpeesta lopettaa hoito välittömästi, jos joitakin oireita ilmaantuu.

SJS/TEN saattaa ilmetä myös potilailla, joista on todettu, ettei heillä ole HLA-B*5801-alleelia – etnisestä syntyperästä riippumatta.

[...]

[Seuraava varoitus lisättävä:]

Kilpirauhassairaudet

Pitkäaikaisessa, avoimessa jatkotutkimuksessa havaittiin, että pitkäaikaista allopurinolihoitoa saavilla potilailla (5,8 %) esiintyi suurentuneita TSH-arvoja (>5,5 µU/ml). Allopurinolin antamisessa on noudatettava varovaisuutta, kun potilaalla on kilpirauhasen toiminnan muutoksia.

- Kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset]

[Seuraava teksti lisättävä:]

Sytostaatit

Kun allopurinolia annetaan samanaikaisesti sytostaattien kanssa (esim. syklofosfamidi, doksorubisiini, bleomysiini, prokarbatsiini, alkyylihalogenidi) saattaa veridyskrasioita esiintyä yleisemmin kuin silloin, jos näitä aktiivisia aineita annettaisiin yksinään.

Siksi tällaisille potilaille on tehtävä säännöllisin väliajoin verisolujen määrän tarkistus.

[Seuraava teksti lisättävä:]

Alumiinihydroksidi

Jos allopurinolia otetaan yhdessä alumiinihydroksidin kanssa, allopurinolin vaikutus saattaa heikentyä. Näiden lääkkeiden ottamisen välillä on annettava kuluu vähintään kolme tuntia.

- Kohta 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

[Seuraava teksti lisättävä:]

Imetys

Allopurinoli ja sen metaboliitti oksipurinoli erittyvät äidinmaitoon. Allopurinolia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

- Kohta 4.8 Haittavaikutukset

[Lisättävä seuraavat haittavaikutukset, joiden yleisyys on hyvin harvinainen:]

Veri ja imukudos: agranulosytoosi, trombosytopenia ja aplastinen anemia.

Trombosytopeniasta, agranulosytoosista ja aplastisesta anemiasta on saatu hyvin harvinaisia ilmoituksia, ja niitä on tullut erityisesti henkilöistä, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt, mikä vahvistaa erityisen huolellisuuden tarvetta tämän potilasryhmän kohdalla.

[Lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka yleisyys on yleinen:]

Tutkimukset: suurentunut veren tyreotropiini*

*Suurentuneen tyreotropiiniarvon (TSH) ilmeneminen olennaisissa tutkimuksissa ei osoittanut minkäänlaista vaikutusta vapaaseen T4-tasoon eivätkä TSH-tasot ilmaisseet subkliinistä kilpirauhasen vajaatoimintaa.

Pakkausseloste

- Kohta 2

[Tekstiä on muutettava seuraavasti:]

[...]

Nämä vakavat ihoreaktiot voivat olla yleisempiä henkilöillä, jotka ovat han-kiinalaista, thaimaalaista **tai korealaista** syntyperää. **Krooninen munuaissairaus saattaa suurentaa tällaisilla potilailla riskiä entisestään.**

[...]

[Seuraava teksti lisättävä kohtaan Muut lääkevalmisteet ja <kauppanimi>:]

Jos allopurinolia otetaan yhdessä alumiinihydroksidin kanssa, allopurinolin vaikutus saattaa heikentyä. Näiden lääkkeiden ottamisen välillä on annettava kuluu vähintään kolme tuntia.

[...]

Kun allopurinolia annetaan samanaikaisesti sytostaattien kanssa (esim. syklofosfamidi, doksorubisiini, bleomysiini, prokarbatsiini, alkyylihalogenidit) saattaa veridyskrasioita esiintyä yleisemmin kuin silloin, jos näitä aktiivisia aineita annettaisiin yksinään.

Siksi tällaisille potilaille on tehtävä säännöllisin väliajoin verisolujen määrän tarkistus.

[Seuraava teksti lisättävä kohtaan Raskaus ja imetys:]

Allopurinoli erittyy äidinmaitoon. Allopurinolia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

- Kohta 4

[Lisättävä seuraava lääkkeen haittavaikutus, jonka yleisyys on yleinen (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):]

Suurentunut tyreotropiinin määrä veressä.

[Lisättävä seuraava lääkkeen haittavaikutus, jonka yleisyys on hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta):]

Joskus <kauppanimi> saattaa vaikuttaa veresi laatuun, mikä voi ilmetä niin, että sinulle tulee tavallista helpommin mustelmia tai saat kurkkukipua tai muita tulehduksen oireita. Tällaisia vaikutuksia tulee yleensä potilaille, joilla on maksa- tai munuaisvaivoja. Kerro oireista välittömästi lääkärille.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, syyskuu 2017
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	28.10.2017
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	27.12.2017