

Prilog I
Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za alopurinol, znanstveni zaključci su sljedeći:

Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), kao što su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) mogu se javiti rijetko kod primjene alopurinola i poznate su nuspojave. Na temelju pregledane dostupne literature, pronađena je korelacija s HLA-B*5801 alelom ali drugačijeg intenziteta u različitim populacijama. Posebice u populaciji Han Kineza, Tajlandžana i Korejaca pronađena je visoka učestalost HLA-B*5801 alela, dok je učestalost prilično niska u populaciji Europljana i Japanaca. Dodatno saznanje o bolesnicima koji su Han Kinezi, Tajlandžani ili Korejci s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i koristima od skrininga na HLA-B*5801 prije početka liječenja alopurinolom također je pregledano, a dokazi o učinkovitosti skrininga genotipa HLA-B*5801 radi minimiziranja rizika od teških kožnih nuspojava izazvanih alopurinolom u populacijskim podskupina azijskog podrijetla (Han Kinezi, Tajlandžani, Korejci) smatraju se dostatnim. Zbog toga PRAC razmatra revidiranje postojećeg navoda u dijelu 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka i dijela 2 upute o lijeku kako bi se prikazala najnovija saznanja rizicima od razvoja teških kožnih nuspojava vezanih za alopurinol u azijskim populacijskim podskupinama. Pored toga, na temelju pregledane literature tijekom tog perioda i uzimajući u obzir da informacije o lijeku za febuksostat već sadrže informacije vezane za povećanje razine stimulirajućeg hormona štitnjače (TSH) u bolesnika na dugotrajnom liječenju, PRAC smatra da se dijelovi 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za alopurinol trebaju ažurirati kako bi uključili te informacije. Nadalje, na temelju literature kao i podataka o lijeku nakon stavljanja lijeka u promet pregledanih tijekom tog perioda, PRAC smatra da se dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka treba ažurirati kako bi uključio interval od najmanje 3 sata između uzimanja aluminijevog hidroksida i alopurinola zbog smanjenog učinka alopurinola kad se uzimaju zajedno. Osim toga, informacije o istodobnoj primjeni alopurinola i citostatika trebaju se uključiti u dio 4.5 kako bi liječnik bio bolje informiran i znao da se krvna slika bolesnika u tim slučajevima mora pratiti. Nadalje, kako se alopurinol izlučuje u majčino mlijeko i kako postoji hipotetički rizik od nuspojava, čak i alergijskih reakcija u dojenčadi, alopurinol se ne smije koristiti u dojilja, stoga se te informacije moraju uključiti u dio 4.6 sažetka opisa svojstava lijeka. Na kraju PRAC je razmotrio ažuriranje dijela 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka zbog uključivanja agranulocitoze, trombocitopenije i aplastične anemije. Uputa o lijeku ažurirana je shodno tome.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za alopurinol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova)koji sadrži(e) alopurinol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže alopurinol trenutno odobrene u EU ili one koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU,

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelova informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~).

Sažetak opisa svojstva lijeka:

- Dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:

[Tekst u nastavku mora biti revidiran kao što slijedi]

[...]

Pokazano je da je HLA-B*5801 alel povezan s rizikom od razvoja sindroma preosjetljivosti i SJS/TEN povezanih s alopurinolom. Učestalost alela HLA-B*5801 značajno varira između etničkih populacija: javlja se u do 20% Han Kineza, **8-15% Tajlandana**, oko 12% Korejaca i 1-2% pojedinaca japanskog ili europskog podrijetla.

[...]

[Tekst u nastavku mora biti revidiran kao što slijedi]

[...]

Prije početka liječenja alopurinolom u populacijskim podskupinama za koje je poznata visoka prevalencija ovog alela treba se razmotriti skrining na HLA-B*5801. Kronična bolest bubrega može dodatno povećati rizik u tih bolesnika. U slučaju da genotipizacija HLA-B*5801 nije dostupna za bolesnike kineskog (Han Kinezi), tajlandskog ili korejskog podrijetla, koristi liječenja se moraju temeljito ocijeniti i razmotriti prevaga mogućih većih rizika prije početka liječenja. Primjena genotipizacije za druge populacije bolesnika nije utvrđena.

Ako je bolesnik poznat nositelj HLA-B*5801, (posebice oni koji su kineskog (Han Kinezi), tajlandskog ili korejskog podrijetla) **ne smije se početi s primjenom alopurinola osim ako ne postoje druge razumne opcije liječenja** i smatra se da koristi premašuju rizik. Potreban je dodatan oprez u svrhu praćenja pojave znakova sindroma preosjetljivosti ili SJS/TEN, a bolesnik treba biti informiran da odmah mora prekinuti liječenje kod pojave prvih simptoma.

U bolesnika koji se pokažu negativni na HLA-B*5801 bez obzira na etničko podrijetlo i dalje se može javiti SJS/TEN.

[...]

[Potrebno je dodati sljedeće upozorenje]

Poremećaji štitnjače

Kod bolesnika na dugotrajnom liječenju alopurinolom (5,8%) u dugoročnom otvorenom nastavku ispitivanja primijećene su povećane vrijednosti TSH-a (>5,5 µIU/ml). Potreban je oprez prilikom primjene alopurinola u bolesnika s promjenom u funkcioniranju štitnjače.

- Dio 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

[Potrebno je dodati sljedeći tekst u nastavku]

Citostatici

Primjenom alopurinola i citostatika (npr. ciklofosfamida, doksorubicina, bleomicina, prokarbazina, alkil-halogenida), krvna diskrazija javlja se češće nego kad se te djelatne tvari primjenjuju same.

Stoga se praćenje krvne slike mora raditi u redovitim intervalima.

[Potrebno je dodati sljedeći tekst u nastavku]

Aluminijev hidroksid

Ako se istodobno uzima aluminijev hidroksid, alopurinol može imati oslabljen učinak. Neophodan je interval od najmanje 3 sata između uzimanja ta dva lijeka.

- Dio 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

[Potrebno je dodati sljedeći tekst u nastavku]

Dojenje

Alopurinol i njegov metabolit oksipurinol izlučuju se u majčino mlijeko. Alopurinol se ne preporučuje za vrijeme dojenja.

- Dio 4.8 Nuspojave

[Sljedeće nuspojave trebaju se dodati s učestalošću "vrlo rijetko"]

Poremećaji krvi i limfnog sustava: agranulocitoza, trombocitopenija i aplastična anemija.

Vrlo rijetko su zaprimljena izvješća od trombocitopeniji, agranulocitozi i aplastičnoj anemiji, posebice za pojedince s oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre, što pojačava potrebu za posebnom skrbi u ovoj skupini bolesnika.

[Sljedeća nuspojava treba se dodati s učestalošću "često"]

Pretrage: povećanje stimulirajućeg hormona štitnjače u krvi*

***Pojava povećanja stimulirajućeg hormona štitnjače (TSH) u relevantnim ispitivanjima nije pokazala nikakav utjecaj na razine slobodnog T4 niti je imala razine TSH-a indikativne za subklinički hipotireoidizam.**

Uputa o lijeku

- Dio 2

[Tekst u nastavku mora biti revidiran kao što slijedi]

[...]

Ove ozbiljne kožne reakcije mogu biti učestalije u osoba kineskog (Han Kinezi), tajlandskog ili **korejskog** podrijetla. **Kronična bolest bubrega može dodatno povećati rizik kod tih bolesnika.**

[...]

[Potrebno je dodati sljedeći tekst pod Drugi lijekovi i alopurinol tablete]

Ako se istodobno uzima aluminijev hidroksid, alopurinol može imati slabiji učinak. Neophodan je razmak od najmanje 3 sata između uzimanja ta dva lijeka.

[...]

Kod primjene alopurinola i citostatika (npr. ciklofosfamida, doksorubicina, bleomicina, prokarbazina, alkil-halogenida), češće se javlja krvna diskrazija nego kad se te djelatne tvari primjenjuju same.

Stoga se praćenje krvne slike mora raditi u redovitim razmacima.

[Potrebno je dodati sljedeći tekst pod Trudnoća i dojenje]

Alopurinol se izlučuje u majčino mlijeko. Alopurinol se ne preporučuje za vrijeme dojenja.

- Dio 4

[Potrebno je dodati sljedeću nuspojavu lijeka s učestalošću "često" (može se javiti u do 1 na 10 osoba)]

Povišena razina stimulirajućeg hormona štitnjače u krvi.

[Potrebno je dodati sljedeću nuspojavu lijeka s učestalošću "vrlo rijetko" (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba)]

Povremeno, tablete alopurinola mogu utjecati na Vašu krv, što se može očitovati u vidu lakšeg stvaranja modrica nego inače, ili Vam se može javiti grlobolja ili drugi znakovi infekcije. Ti učinci se obično javljaju u osoba s problemima bubrega ili jetre. Obavijestite svog liječnika što je prije moguće.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u rujnu 2017.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	28. listopada 2017.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	27. prosinca 2017.