

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelési Bizottságnak (PRAC) az allopurinolra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az allopurinol alkalmazásával összefüggésben ritkán súlyos bőrreakciók (SCARs), mint Stevens–Johnson-szindróma (SJS), toxicus epidermalis necrolysis (TEN), eosinophiliával járó gyógyszerreakciók valamint a DRESS szindrómaként is ismert túlérzékenységi tünetegyüttes alakulhatnak ki, amelyek ismert mellékhatások. A rendelkezésre álló irodalmi adatok áttekintése alapján ez összefüggésbe hozható a HLA-B*5801 allél jelenlétével, az előfordulás gyakorisága azonban nagymértékben eltér az egyes népcsoportok között. A HLA-B*5801 allél jelenlétének gyakoriságát különösen a han kínai, a thai és a koreai populációban találták magasnak, míg az európai és a japán populációban inkább alacsonynak. Krónikus veseelégtelenségben szenvedő han kínai, thai vagy koreai betegeknél az allopurinol-kezelés megkezdése előtt végzett HLA-B*5801 allél szűrésről szerzett újabb ismereteket szintén értékelték. A HLA-B*5801 allél genotipizálás hatékonysága az allopurinol által kiváltott súlyos bőrreakciók (SCAR) kockázatának minimalizálása érdekében az ázsiai származású (han kínai, thai, koreai) subpopulációban kellően bizonyítottnak tekinthető. Ezért a PRAC az alkalmazási előírás 4.4 pontja és a betegtájékoztató 2. pontja jelenlegi szövegének módosítását javasolta, hogy tükrözzék az allopurinollal összefüggésben kialakuló súlyos SCAR kockázatával kapcsolatos, az ázsiai szubpopulációra vonatkozó legújabb ismereteket. Továbbá az erre az időszakra vonatkozó irodalmi adatok áttekintése alapján és figyelembe véve, hogy a febuxostat kísérőiratai már tartalmazzák, hogy a hosszú távú kezelésben részesülő betegeknél megemelkedhet a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szintje, a PRAC úgy határozott, hogy az allopurinol alkalmazási előírásának 4.4 és 4.8 pontjait is aktualizálni kell ezen információ hozzáadásával. Az irodalmi, valamint a forgalomba hozatal utáni adatok áttekintése alapján a PRAC úgy határozott, hogy az alkalmazási előírás 4.5 pontját aktualizálni kell, kibővítve azzal, hogy az alumínium-hidroxid és az allopurinol bevétele között legalább 3 óra eltérés szükséges, mivel a két gyógyszer egyidejű bevételekor az allopurinol hatása csökkenhet. Ezen túlmenően az orvosok megfelelő tájékoztatása érdekében a citosztatikumok és az allopurinol együttes adására vonatkozó azon információt is hozzá kell adni a 4.5 ponthoz, hogy ilyen esetekben a betegek vérképét ellenőrizni kell. Továbbá, mivel az allopurinol kiválasztódik az anyatejbe, és ez a mellékhatások, akár az allergiás reakciók tekintetében elméleti kockázatot jelent az újszülöttekre, az allopurinol nem adható a szoptatás ideje alatt, ezért az alkalmazási előírás 4.6 pontját ki kell egészíteni ezzel az információval. Végezetül, a PRAC úgy határozott, hogy az alkalmazási előírás 4.8 pontját a thrombocytopenia, az agranulocytosis és az aplasticus anaemia hozzáadásával kell frissíteni. A betegtájékoztatót ennek megfelelően kell módosítani.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az allopurinolra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az allopurinol hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, allopurinolt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva).

Alkalmazási előírás:

- 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:

[Az alábbi szöveget a következők szerint kell módosítani]

[...]

A HLA-B*5801 allél jelenléte összefüggésbe hozható az allopurinol használat következtében kialakuló túlérzékenységi szindróma és SJS/TEN kockázatával. A HLA-B*5801 allél gyakorisága nagymértékben változik az egyes népcsoportok között: a han kínai népcsoportban elérheti a 20%-ot, a thai populációban 8–15 %, a koreai populációban megközelítőleg 12%, míg a japán vagy európai származású egyénekben 1-2%.

[...]

[Az alábbi szöveget a következők szerint kell módosítani]

[...]

~~A genotipizálás, mint szűrési módszer alkalmazása egyelőre nincsen alátámasztva az allopurinol-kezeléssel kapcsolatos döntések meghozatalát illetően.~~ **A kezelés megkezdése előtt a HLA B*580 re vonatkozó szűrés elvégzése javasolt azoknál a betegcsoportoknál, akiknél ezen allél prevalenciája ismertén magas. Krónikus vesebetegség fennállása ezeknél a betegeknek tovább növelheti a kockázatot. Amennyiben a han kínai, thai vagy koreai származású betegeknek a HLA B*580 genotipizálás nem lehetséges, a kezelés megkezdése előtt alaposan mérlegelni kell a várható előnyöket és meg kell fontolni, hogy meghaladják-e a lehetséges kockázatokat. A genotipizálás alkalmazása más betegcsoportokban nem megalapozott.**

Ha a beteg ismert HLA B*5801 allél-hordozó, **(elsősorban a han kínai, thai vagy koreai származású betegeknek)** az allopurinol használata abban az esetben mérlegelhető, ha az allopurinol-kezelés csak abban az esetben kezdhető el, ha más megfelelő kezelés nem lehetséges és az előnyök meghaladják a kockázatokat. Különleges figyelemre van szükség a túlérzékenységi szindróma vagy SJS/TEN első jeleinek észlelése érdekében, valamint a beteget tájékoztatni kell arról, hogy a tünetek első megjelenésekor a kezelést azonnal abba kell hagyni.

SJS vagy TEN a HLA B*5801-negatívnak bizonyult betegeknek is előfordulhat, függetlenül a származásuktól.

[...]

[Egy figyelmeztetést kell hozzáadni a következők szerint]

Paizsmirigy-betegségek

Egy hosszú távú, nyílt, kiterjesztett vizsgálat során emelkedett TSH-szintet (>5.5 μ NE/ml) figyeltek meg olyan betegeknek, akik tartós allopurinol-kezelésben részesültek (5,8 %). Körültekintés szükséges, amikor olyan betegeken alkalmazzák az allopurinolt, akiknek megváltozott a pajzsmirigyműködése.

- 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

[Az alábbi szövegrészt kell beilleszteni]

Citosztatikumok

Allopurinol és citosztatikumok (pl. ciklofoszfamid, doxorubicin, bleomicin, prokarbazin, alkil-halogenidek), együttes alkalmazásakor gyakrabban fordulnak elő vérképet érintő rendellenességek, mint amikor ezeket a gyógyszereket önmagukban alkalmazzák.

Ezért a vérkép rendszeres ellenőrzése szükséges.

[Az alábbi szövegrészt kell beilleszteni]

Alumínium-hidroxid

Alumínium-hidroxid és allopurinol egyidejű bevételekor az allopurinol hatása csökkenhet. Ezért a két gyógyszer bevétele között legalább 3 órának kell eltelnie.

- 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

[Az alábbi szövegrészt kell beilleszteni]

Szoptatás

Az allopurinol és metabolitja, az oxipurinol, kiválasztódik az anyatejbe. Az allopurinol alkalmazása szoptatás ideje alatt nem ajánlott.

- 4.8 Mellékhatások

[Az alábbi mellékhatást kell beilleszteni „nagyon ritka” gyakorisággal]

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: agranulocytosis, thrombocytopenia és aplastus anaemia.

Nagyon ritkán thrombocytopeniát, agranulocytosist and aplasticus anaemiát jelentettek, elsősorban a vese és/vagy a máj funkciójának károsodásakor, ami megerősíti a fokozott körültekintés szükségességét ebben a betegcsoportban.*[Az alábbi mellékhatást kell beilleszteni „gyakori” gyakorisággal]*

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei: A pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) emelkedett vérszintje*

***A releváns klinikai vizsgálatokban előfordult TSH-szint-emelkedés nem befolyásolta a szabad T4-szintet és nem okozott szubklinikai hypothyrosist.**

Betegtájékoztató

- 2. pont

[Az alábbi szövegrészt a következők szerint kell módosítani]

[...]

A súlyos bőrreakciók gyakrabban fordulhatnak elő a han kínai, thai és koreai származású embereknél. **A krónikus vesebetegség tovább növeli az ilyen betegeknek a kockázatot.**

[...]

[Az alábbi szövegrészt kell beilleszteni az Egyéb gyógyszerek és az allopurinol pontba]

Alumínium-hidroxid és allopurinol egyidejű bevételekor az allopurinol hatása csökkenhet. Ezért a két gyógyszer bevétele között legalább 3 órának kell eltelnie.

[...]

Allopurinol és daganatellenes gyógyszerek (pl. ciklofoszamid, doxorubicin, bleomicin, prokarbazin, alkil-halogenidek) együttes alkalmazásakor gyakrabban fordulnak elő vérképet érintő rendellenességek, mint amikor ezeket a gyógyszereket önmagukban alkalmazzák.

Ezért a vérkép rendszeres ellenőrzése szükséges.

[Az alábbi szövegrészt kell beilleszteni a Terhesség és szoptatás pont alá]

- **Az allopurinol kiválasztódik az anyatejbe. Az allopurinol alkalmazása a szoptatás ideje alatt nem ajánlott.**4. pont

[Az alábbi mellékhatásokat kell beilleszteni a gyakori (10ből legfeljebb 1 beteget érinthet) bekezdés alá]

A pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szintjének megemelkedése a vérben.*[Az alábbi mellékhatásokat kell beilleszteni a nagyon ritka (10 000ből kevesebb, mint 1 beteget érinthet) bekezdés alá]*

Az allopurinol esetenként hatással lehet a vérképre, ami a következő tünetek formájában jelentkezhet: a szokásosnál könnyebben kialakuló véraláfutás, torokfájás, vagy egyéb fertőzésre utaló jelek. Ezek a tünetek elsősorban a máj- és veseproblémákban szenvedő betegeknél fordulnak elő. Ezekről mielőbb tájékoztassa kezelőorvosát

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