

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto alopurinolio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos, tokios kaip Stevens-Johnson sindromas (*SJS*), toksinė epidermio nekrozė (*TEN*), reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (*DRESS*), vartojant alopurinolio pasireiškia retai ir yra žinomi alopurinolio šalutiniai poveikiai. Remiantis prieinamais literatūros šaltiniais, nustatyta koreliacija su HLA-B*5801 aleliu, tačiau skirtingose populiacijose ji turi skirtingą intensyvumą. Ypatingai didelis HLA-B*5801 alelio paplitimo dažnis buvo nustatytas Han kinų, tailandiečių ir korėjiečių populiacijose, kai tuo tarpu europiečių ir japonų populiacijose šis dažnis yra gana mažas. Taip pat buvo peržiūrėti papildomi duomenys dėl Han kinų, tailandiečių ar korėjiečių, turinčių lėtinį inkstų nepakankamumą, ir HLA-B*5801 skryningo prieš pradedant gydymą alopurinoliu naudingumo. Atsižvelgiant į tai, vertinama, kad įrodymai, pagrindžiantys HLA-B*5801 genotipo skryningo efektyvumą mažinant alopurinolio sukeltų sunkių odos reakcijų pasireiškimo riziką azijiečių kilmės (Han kinų, tailandiečių, korėjiečių) populiacijose, yra pakankami.

Todėl *PRAC* laikosi nuomonės, kad vaistinio preparato charakteristikų santraukos (*PCS*) 4.4 skyriuje ir pakuotės lapelio (*PL*) 2 skyriuje esamos formuluotės turi būti koreguojamos taip, kad atspindėtų naujausias turimas žinias apie su alopurinolio vartojimu susijusių sunkių odos reakcijų Azijos populiacijos pogrupiuose pasireiškimo riziką. Taip pat, remiantis vertinamu periodu peržiūrėtos literatūros šaltinių duomenimis bei įvertinant, kad feboksostato preparato informaciniuose dokumentuose jau yra pateikiama informacija apie skydliaukės funkciją stimuliuojančio hormono (*TTH*) aktyvumo padidėjimą kraujyje ilgą laiką gydomiems pacientams, *PRAC* vertina, kad alopurinolio *PCS* 4.4 ir 4.8 skyriai turi būti atnaujinami įtraukiant šią informaciją. Be to, remiantis vertinamo periodo literatūros šaltinių ir poregistracinio stebėjimo duomenimis, *PRAC* laikosi nuomonės, kad *PCS* 4.5 skyrius turi būti atnaujinamas nurodant bent 3 valandų trukmės intervalą tarp alopurinolio ir aliuminio hidroksido vartojimo, kadangi vartojant šiuos preparatus kartu susilpnėja alopurinolio poveikis. Taip pat, 4.5 skyriuje turi būti nurodoma informacija apie alopurinolio vartojimą kartu su citostatikais, siekiant gydytojus geriau informuoti apie poreikį šiais atvejais reguliariai atlikti bendrusius pacientų kraujo tyrimus. Be to, kadangi alopurinolis yra išskiriamas su motinos pienu ir yra hipotetinė rizika, kad kūdikiams gali atsirasti nepageidaujamų reakcijų, net alerginių reakcijų, alopurinolis neturėtų būti vartojamas žindymo laikotarpiu, o ši informacija turėtų būti nurodoma *PCS* 4.6 skyriuje. *PRAC* taip pat laikosi nuomonės, kad *PCS* 4.8 skyrius turėtų būti atnaujinamas įtraukiant agranulocitozės, trombocitopenijos ir aplastinės anemijos atvejus. Atitinkamai turėtų būti atnaujinamas ir *PL*.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl alopurinolio, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra alopurinolio, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alopurinolio, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių)
preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

[Toliau pateiktas tekstas turi būti koreguojamas taip]

[...]

Nustatyta, kad, vartojant alopurinolį, padidėjusio jautrumo, Stevens-Johnson sindromo (SJS) ir toksinės epidermio nekrolizės (TEN) atsiradimo rizika yra susijusi su HLA-B*5801 aleliu. HLA-B*5801 alelio paplitimo dažnis įvairiose etninėse grupėse labai skiriasi: Han kinų populiacijoje alelio dažnumas yra iki 20%, tailandiečių populiacijoje 8-15%, korėjiečių populiacijoje apie 12%, įvairiose japonų ar europiečių populiacijose – 1-2%.

[...]

[Toliau pateiktas tekstas turi būti koreguojamas taip]

[...]

Pacientų grupėms, turinčioms žinomai didelį HLA-B*5801 alelio paplitimą, turėtų būti apsvaistytas šio alelio patikros poreikis prieš pradedant gydymą alopurinoliu. Šių pacientų grupėse riziką taip pat gali didinti lėtinės inkstų ligos. Jei Han kinų, tailandiečių ar korėjiečių kilmės pacientams HLA-B*5801 genotipavimo negalima atlikti, prieš pradedant gydymą reikia atidžiai įvertinti, ar gydymo nauda viršija galimai didesnę riziką. Kitose pacientų populiacijose genotipavimo poreikis nenustatytas.

Jei žinoma, kad pacientas yra HLA-B*5801 alelio nešiotas (**ypatingai jei pacientas yra Han kinų, tailandiečių ar korėjiečių kilmės**), **gydyti alopurinoliu negalima, nebent nėra kitų priimtinių gydymo būdų ir jei** nauda pacientui viršija galimą riziką. Reikia papildomai stebėti, ar neatsiranda padidėjusio jautrumo ar SJS/TEN simptomų, bei įspėti pacientą vos atsiradus pirmiesiems jų simptomams nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą.

Nepriklausomai nuo etninės grupės, SJS/TEN gali pasireikšti ir tiems pacientams, kuriems nenustatytas HLA-B*5801.

[...]

[Reikia įterpti toliau nurodytą įspėjimą]

Skydliaukės sutrikimai

Ilgalaikių atvirųjų testinių tyrimų metu nustatytas TTH aktyvumo padidėjimas (> 5,5 μIU/ml) pacientams, ilgą laiką vartojusiems alopurinolį (5,8%). Pacientams, kurių skydliaukės veikla sutrikusi, alopurinolį reikia skirti atsargiai.

- 4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

[Turi būti įterpiamas toliau nurodytas tekstas]

Citostatikai

Alopurinolį skiriant kartu su citostatikais (pvz., ciklofosfamidą, doksorubiciną, bleomiciną, prokarbaziną, alkilhalogenidais), kraujo diskrazija pasireiškia dažniau nei tada, kai šios veikliosios medžiagos yra skiriamos atskirai.

Todėl reguliariais intervalais turi būti atliekami bendrieji kraujo tyrimai.

[Turi būti įterpiamas toliau nurodytas tekstas]

Aliuminio hidroksidas

Jei kartu vartojamas aliuminio hidroksidas, gali susilpnėti alopurinolio poveikis. Tarp šių vaistų vartojimo turi būti išlaikomas bent 3 valandų trukmės intervalas.

- 4.6 skyrius. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

[Turi būti įterpiamas toliau nurodytas tekstas]

Žindymas

Alopurinolis ir jo metabolitas oksipurinolis išsiskiria į motinos pieną. Alopurinolio žindymo laikotarpiu vartoti nerekomenduojama.

- 4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

[Turi būti nurodomos toliau pateiktos labai retos nepageidaujamos reakcijos]

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai: agranulocitozė, trombocitopenija ir aplastinė anemija.

Labai retai pranešta apie trombocitopenijos, agranulocitozės ir aplastinės anemijos atvejus, ypatingai pacientams, kuriems yra inkstų ir (arba) kepenų funkcijų sutrikimų, dar labiau pagrįdžiant ypatingos priežiūros poreikį šioje pacientų grupėje.

[Turi būti nurodomos toliau pateiktos dažnos nepageidaujamos reakcijos]

Tyrimai: padidėjęs skydliaukės funkciją stimuliuojančio hormono (TTH) aktyvumas kraujyje*

*** Tyrimuose nustatytas padidėjusio skydliaukės funkciją stimuliuojančio hormono (TTH) aktyvumo kraujyje atvejai neturėjo įtakos laisvojo T4 aktyvumui ir nepasiekė tokio TTH aktyvumo lygio, rodančio subklinikinę hipotirozę.**

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius

[Toliau pateiktas tekstas turi būti koreguojamas taip]

[...]

Šios sunkios odos reakcijos gali dažniau pasitaikyti Han kinų, tailandiečių **arba korėjiečių** etninių grupių atstovams. **Šių pacientų grupėse riziką taip pat gali didinti lėtinės inkstų ligos.**

-[...]

[„Kiti vaistai ir Alopurinolio tabletės“ poskyryje turi būti įterpiamas toliau nurodytas tekstas]

Jei kartu vartojamas aliuminio hidroksidas, gali susilpnėti alopurinolio poveikis. Tarp šių vaistų vartojimo turi būti išlaikomas bent 3 valandų trukmės intervalas.

[...]

Alopurinolį skiriant kartu su citostatikais (pvz., ciklofosfamidą, doksorubiciną, bleomiciną, prokarbaziną, alkilhalogenidais), kraujo diskrazija pasireiškia dažniau nei tada, kai šios veikliosios medžiagos yra skiriamos atskirai.

Todėl reguliariais intervalais turi būti atliekami bendrieji kraujo tyrimai.

[„Nėštumas ir žindymo laikotarpis“ poskyryje turi būti įterpiamas toliau nurodytas tekstas]

Alopurinolis išsiskiria į motinos pieną. Alopurinolio žindymo laikotarpiu vartoti nerekomenduojama.

- 4 skyrius

[Turi būti nurodomos toliau pateiktos dažnos (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų) nepageidaujamos reakcijos]

Padidėjęs skydliaukės funkcija stimuliuojančio hormono aktyvumas kraujyje.

[Turi būti nurodomos toliau pateiktos labai retos (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 asmenų) nepageidaujamos reakcijos]

Kartais alopurinolio tabletės gali paveikti kraują, ir tai gali pasireikšti lengviau nei įprastai atsirandančiomis kraujosruvomis, arba Jums gali atsirasti gerklės skausmas ar kiti infekcijos požymiai. Šie poveikiai dažniausiai pasitaiko žmonėms, sergantiems kepenų ar inkstų ligomis. Nedelsdami susisieki su savo gydytoju.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2017 m. rugsėjo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2017 m. spalio 28 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2017 m. gruodžio 27 d.