

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par allopurinolu, zinātniskie secinājumi ir šādi:

Allopurinola lietošanas laikā retos gadījumos var rasties un ir zināmi gadījumi ar tādām smagām nevēlamām ādas blakusparādībām kā, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN), zāļu reakcijas ar eozinofiliju un sistēmisko sindromu (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic syndrome (DRESS)*).

Pamatojoties uz pieejamās literatūras datu izvērtējumu, dažādās populācijās ar dažādu intensitāti tika novērota korelācija ar HLA-B*5801 alēli. It īpaši Han Ķīnas, Taizemes un Korejas populācijās tika konstatēts liels HLA-B*5801 alēles sastopamības biežums, bet sastopamības biežums Eiropas un Japānas populācijā ir samērā mazs. Ir arī pārskatītas un iegūtas papildu zināšanas par Han Ķīnas, Taizemes vai Korejas izcelsmes pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un par HLA-B*5801 skrīninga pirms allopurinola lietošanas uzsākšanas ieguvumu, un pierādījumi par HLA-B*5801 genotipēšanas skrīninga efektivitāti allopurinola izraisītu smagu ādas blakusparādību (*Severe cutaneous adverse reactions (SCAR)*) populācijā iedzīvotāju Āzijas subpopulācijās (ķīniešu, taizemiešu, korejiešu) tiek uzskatīti par pietiekamiem. Tādēļ PRAC uzskatīja, ka ir jāpārskata zāļu apraksta (ZA) 4.4. apakšpunktā un lietošanas instrukcijas (LI) 2. punktā esošais formulējums, lai atspoguļotu jaunākās zināšanas par ar allopurinolu saistīto SCAR attīstību Āzijas subpopulācijām.

Turklāt, pamatojoties uz periodā aplūkoto literatūru un ņemot vērā, ka febeksostata zāļu informācija jau satur informāciju par paaugstinātu vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) līmeni pacientiem, kuriem ir bijusi ilgstoša terapija, PRAC uzskatīja, ka allopurinola zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunkti ir jāatjaunina, iekļaujot šo informāciju.

Turklāt, balstoties uz periodā pārskatīto literatūru, kā arī pēcreģistrācijas datiem, PRAC uzskatīja, ka zāļu apraksta 4.5. apakšpunkts jāatjaunina, iekļaujot informāciju, ka allopurinola vienlaicīgas lietošanas ar alumīnija hidroksīdu gadījumā allopurinola novājinātās iedarbības dēļ, starp abu zāļu lietošanas reizēm jāievēro vismaz 3 stundu intervāls.

Papildus, 4.5. apakšpunktā jāiekļauj informācija par vienlaicīgu allopurinola un citostatisko līdzekļu lietošanu, lai labāk informētu ārstu par to, ka šādos gadījumos jāuzrauga pacienta asins aina. Turklāt, tā kā allopurinols izdalās mātes pienā un pastāv hipotētisks risks nevēlamām blakusparādībām, vai pat alerģiskām reakcijām zīdaiņiem, allopurinola lietošanas laikā nedrīkst barot ar krūti, tāpēc šī informācija jāiekļauj ZA 4.6. apakšpunktā.

Visbeidzot, PRAC uzskatīja, ka jāpapildina ZA 4.8. apakšpunkts, iekļaujot agranulocitozi, trombocitopēniju un aplastisko anēmiju. Attiecīgi jāatjaunina LI.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par allopurinolu CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu allopurinolu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur allopurinolu,

vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots).

Zāļu apraksts

- 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

[Sekojošais teksts jāpārskata kā norādīts zemāk]

[...]

Ir zināms, ka HLA-B*5801 alēlei ir saistība ar allopurinolu saistītā paaugstinātas jutības sindroma (DRESS) un SDŽS / TEN attīstību. HLA-B * 5801 alēles biežums dažādu etnisko grupu vidū ir ļoti atšķirīgs: līdz 20% Han Ķīnas iedzīvotāju starpā, **8-15% Taizemes iedzīvotāju vidū**, 12% Korejas iedzīvotāju vidū un 1-2% Japānas vai Eiropas izcelsmes iedzīvotāju starpā.

[...]

[Sekojošais teksts jāpārskata kā norādīts zemāk]

Pirms allopurinola terapijas sākšanas pacientu apakšgrupās, kurās ir zināms, ka šīs alēles izplatība ir augsta, jāapsver HLA-B*5801 skrīnings. Hroniska nieru slimība var palielināt risku šiem pacientiem. Gadījumos, ja nav pieejama HLA-B*5801 genotipa noteikšana pacientiem ar Han Ķīnas, Taizemes vai Korejas izcelsmi, pirms ārstēšanas uzsākšanas ir rūpīgi jānovērtē un jāapsver, vai paredzamais ieguvums atsvēr potenciālo risku. Genotipēšanas izmantošana citās pacientu populācijās nav noteikta.

Ja ir zināms, ka pacientiem ir HLA-B*5801 genotips (**it īpaši Han Ķīnas, Taizemes vai Korejas izcelsmes**), allopurinola lietošanu nedrīkst sākt, izņemot, ja nav citu pamatotu terapeitisku risinājumu un paredzamais ieguvums atsvēr potenciālo risku. Īpaša uzmanība jāpievērš paaugstinātas jutības sindroma vai SDŽS / TEN pazīmēm, un pacients ir jāinformē par nepieciešamību nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu pēc pirmo simptomu parādīšanās.

Pacientiem, kuriem nav HLA-B *5801 alēle, neatkarīgi no to etniskās izcelsmes tomēr var rasties SDŽS / TEN.

[...]

[Jāpievieno sekojošs brīdinājums]

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Ilgstošā atklāta pētījuma pagarinājumā tika novērots palielināts TSH līmenis (> 5,5 μSV / ml) pacientiem, kuri ilgstoši lietoja allopurinolu (5,8%). Lietojot allopurinolu pacientiem ar vairogdziedzera darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība.

- 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

[Sekojošs teksts jāpievieno zemāk tekstā]

Citostatiski līdzekļi

Lietojot vienlaicīgi allopurinolu un citostatiskus līdzekļus (piemēram, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, bleomicīnu, prokarbazīnu, alkilhalogenīdus), asins diskrāzijas rodas biežāk nekā tad, ja šīs aktīvās vielas tiek ievadītas vienas.

Šī iemesla dēļ jāveic regulāra asins ainas kontrole.

[Sekojošs teksts jāpievieno zemāk tekstā]

Alumīnija hidroksīds

Ja vienlaicīgi ar allopurinolu tiek lietots alumīnija hidroksīds, allopurinola efektivitāte var samazināties. Starp abu zāļu lietošanu jāievēro vismaz 3 stundu intervāls.

- 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

[Sekojošs teksts jāpievieno zemāk tekstā]

Barošana ar krūti

Allopurinols un tā metabolīts oksipurinols izdalās mātes pienā. Allopurinola lietošana barošanas ar krūti laikā nav ieteicama.

- 4.8. Nevēlamās blakusparādības

[Jāpievieno sekojošas blakusparādības ar sastopamības biežumu {oti reti}]

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi: agranulocitoze, trombocitopēnija un aplastiskā anēmija.

Ir saņemti ļoti reti ziņojumi par trombocitopēniju, agranulocitozi un aplastisko anēmiju, īpaši personām ar nieru un / vai aknu darbības traucējumiem, pastiprinot šīs pacientu grupas īpašas aprūpes nepieciešamību.

[Jāpievieno sekojošas bieži sastopamas blakusparādības]

Izmeklējumi: paaugstināts vairogdziedzera stimulējošā hormona līmenis *

* Paaugstināts vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) līmenis attiecīgajos pētījumos nenorādīja par jebkādu ietekmi uz brīvā T4 līmeni, vai arī TSH līmenis liecināja par subklīnisku hipotireozi.

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

[Sekojošais teksts ir jāpārskata kā norādīts zemāk]

[...]

Šīs nopietnās ādas reakcijas var būt biežāk sastopamas Han Ķīnas, Taizemes vai Korejas izcelsmes iedzīvotāju vidū. Hroniska nieru slimība var palielināt risku šiem pacientiem.

[...]

[Sadalā "Citas zāles un allopurinola tabletes" jāpievieno sekojošs teksts]

Ja allopurinols tiek lietots vienlaicīgi ar alumīnija hidroksīdu, allopurinolam var būt vājāka iedarbība. Intervālam starp abu zāļu lietošanu ir jābūt vismaz 3 stundas.

[...]

Lietojot allopurinolu un citostatiskus līdzekļus (piemēram, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, bleomicīnu, prokarbazīnu, alkilhalogenīdus), asins diskrāzija var rasties daudz biežāk nekā tad, ja šīs aktīvās vielas tiek lietotas atsevišķi.

Tādēļ jāveic regulāra asins ainas kontrole.

[Sadalā "Grūtniecība un barošana ar krūti" jāpievieno sekojošs teksts]

Allopurinols izdalās mātes pienā. Allopurinola lietošana barošanas ar krūti laikā nav ieteicama.

- 4. punkts

[Jāpievieno šāda bieži sastopama blakusparādība (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)]

Paaugstināts vairogdziedzera stimulējošā hormona līmenis asinīs.

[Jāpievieno šāda ļoti reti sastopama blakusparādība (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)]

Dažkārt allopurinola tablešu lietošana var ietekmēt Jūsu asinis, kas var izpausties ar to, ka vieglāk nekā parasti rodas asinsizplūdumi, vai arī Jums var attīstīties iekaisums kaklā vai citas infekcijas pazīmes. Šāda iedarbība parasti rodas cilvēkiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Nekavējoties pastāstiet par tām savam ārstam.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2017. gada septembris, <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	28/10/2017
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	27/12/2017