Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)għat-Tqegħid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport tal-Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal allopurinol, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARS), bħas-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi epidermali tossika (TEN), reazzjoni tal-mediċina b'eożinofilja u sindromi sistemiċi (DRESS) jistgħu jseħħu rarament b'allopurinol u huma effetti sekondarji magħrufa. Abbażi tal-letteratura disponibbli riveduta, instabet korrelazzjoni mal-allele HLA-B* 5801 iżda ta' intensità differenti f'popolazzjonijiet differenti. Speċjalment mill-popolazzjoni Ħan Ċiniża, Tajlandiża u Koreana nstab frekwenza għolja ta' l-allele HLA-B* 5801, filwaqt li l-frekwenza hija pjuttost baxxa fil-popolazzjoni Ewropea u Ġappuniża. Ġew eżaminati wkoll għarfien addizzjonali dwar pazjenti Ħan Ċiniżi, Tajlandiżi jew Koreani b'insuffiċjenza renali kronika u l-benefiċċju ta' skrinink għal HLA-B* 5801 qabel ma nbeda allopurinol u l-evidenza għall-effettività tal-iskrinink tal-ġenotip HLA-B* 5801 biex jitnaqqas ir-riskju ta' allopurinol indott SCAR fis-subgruppi tal-popolazzjoni b'dixxidenzaAżjatika (Ħan Ċiniż, Tajlandiż, Korean) huwa meqjus suffiċjenti. Il-PRAC għalhekk qies li tirrevedi l-kliem eżistenti inkluż fis-sezzjoni 4.4 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) u fit-taqsima 2 tal-fuljett tal-pakkett (PL) biex jirrifletti l-għarfien l-aktar riċenti dwar subpopolazzjonijietAżjatiċi dwar ir-riskju li jiżviluppaw SCARs relatati ma' allopurinol. Barra minn hekk, abbażi tal-letteratura riveduta matul il-perjodu u meta wieħed iqis li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' febuxostat diġà fiha informazzjoni relatata ma' livell ogħla ta' ormon stimulanti tat-tirojde (TSH) f'pazjenti fuq trattament fit-tul, il-PRAC ikkunsidra li s-sezzjonijiet 4.4 u 4.8 tal-SmPC ta' allopurinol għandu jiġi aġġornat biex jinkludi din l-informazzjoni. Barra minn hekk, abbażi tal-letteratura kif ukoll tad-dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq irreveduta matul il-perjodu, il-PRAC ikkunsidra li t-taqsima 4.5 tal-SmPC għandha tiġi aġġornata biex tinkludi intervall ta' mill-inqas 3 sigħat bejn meta tieħu l-idrossidu tal-aluminju u allopurinol minħabba l-effett attenwat ta' allopurinol meta jkunu amministrati flimkien. Barra minn hekk, l-informazzjoni dwar l-għoti konkomitant ta' allopurinol u ċitostatiċi għandha tkun inkluża fit-taqsima 4.5 sabiex it-tobba jkunu infurmati aħjar li l-għadd tad-demm tal-pazjent għandu jiġi mmonitorjat f'dawn il-każijiet. Barra minn hekk, peress li allopurinol jitneħħa fil-ħalib tas-sider u hemm riskju ipotiku għal reazzjonijiet avversi, anke reazzjonijiet allerġiċi, fit-trabi, allopurinol m'għandux jintuża waqt it-treddigħ u għalhekk din l-informazzjoni għandha tiġi inkluża fit-taqsima 4.6 tal-SmPC. Fl-aħħarnett, il-PRAC ikkunsidra l-aġġornar tas-sezzjoni 4.8 tal-SmPC biex tinkludi agranuloċitożi, trombożitopenija u anemija aplastika. Il-PL ġie aġġornat skont dan.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal allopurinol, is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom allopurinol mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom allopurinol huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri konċernati u l-applikanti/id-denturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jieħdu nkonsiderazzjoni il-pożizzjoni ta' din is-CMDh.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott (it-test il-ġdid **sottolinjati b'tipa grassa**,it-test imħassar huwa ingassat)

<**Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott**>

- Sezzjoni 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu:

[It-test li ġej għandu jiġi rivedut kif ġej]

[…]

L-allele HLA-B* 5801 intwera li huwa assoċjat mar-riskju li tiżviluppa s-sindrome ta' sensittività eċċessiva relatata ma' allopurinol u SJS/TEN. Il-frekwenza tal-allele HLA-B* 5801 tvarja ħafna bejn popolazzjonijiet etniċi: sa 20% fil-popolazzjoni Ħan Ċiniża, **8-15% fit-Tajlandiżi,** madwar 12% fil-popolazzjoni Koreana u 1-2% f'individwi ta' oriġini Ewropea.

[…]

[It-test li ġej għandu jiġi rivedut kif ġej]

[…]

~~L-użu tal-ġenotipar bħala għodda ta' skrinjar biex jittieħdu deċiżjonijiet dwar trattament b'allopurinol ma ġiex stabbilit.~~**L-iskrinjar għall-HLA-B* 5801 għandu jiġi kkunsidrat qabel ma jinbeda t-trattament b'allopurinol b'sottogruppi tal-pazjenti fejn il-prevalenza ta' dan l-allele hija magħrufa bħala għolja. Mard kroniku tal-kliewi jista' jżid ir-riskju f'dawn il-pazjenti wkoll. F'każ l-ebda ġenotipar HLA-B* 5801 ma jkun disponibbli għal pazjenti b'dixxendenza Ħan Ċiniża, Tajlandiża jew Koreana, benefiċċji għandhom jiġu evalwati bir-reqqa u kkunsidrati li jegħlbu r-riskji ogħla possibbli qabel ma tibda t-terapija. L-użu tal-ġenotipar ma ġiex stabbilit f'popolazzjonijiet ta' pazjenti oħra.**

Jekk il-pazjent huwa trasportatur magħruf għal HLA-B* 5801 **(speċjalment f'dawk li huma minn dixxendenza Ħan Ċiniża, Tajlandiża jew Koreana,** ~~l-użu ta' allopurinol jista' jiġi kkunsidrat jekk~~ **allopurinol m'għandhomx jinbdew sakemm ma jkun hemm ebda għażliet terapewtiċi raġonevoli oħra u** l-benefiċċji huma maħsuba li jeċċedu r-riskju. Għandha tinżamm viġilanza ekstra għal sinjali ta' sindromu ta' sensittività eċċessiva jew SJS / TEN u l-pazjent għandu jkun infurmat bil-ħtieġa li titwaqqaf il-kura minnufih fl-ewwel dehra tas-sintomu.

SJS/TEN xorta waħda tista' sseħħ f'pazjenti li jinstabu li huma negattivi għal HLA-B* 5801 irrispettivament mill-oriġini etnika tagħhom.

[…]

[Għandha tiżdied twissija kif ġej]

Disturbi tat-tirojde

Kienet osservata żieda fil-valuri TSH (>5.5 µIU/mL) f'pazjenti fuq kura fit-tul b'allopurinol (5.8%) fi studju fit-tul dwar l-estenzjoni tat-tikketta miftuħa. Kull kawtela hija meħtieġa meta allopurinol jintuża f'pazjenti b'alterazzjoni tal-funzjoni tat-tirojde.

- Sezzjoni 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni]

[It-test li ġej għandu jiżdied kif ġej]

Ċitostatiċi

Bl-għoti ta' allupurinol u ċitostatiċi (eż.ċiklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, procarbazine, alkyl halogenides) dycrasias, tad-demm jseħħu aktar ta' spiss milli meta dawn is-sustanzi attivi jiġu amministrati waħedhom.

Is-sorveljanza tal-għadd tad-demm għandha għalhekk issir f'intervall regolari.

[It-test li ġej għandu jiġi rivedut kif ġej]

Id-idrossidu tal-aluminju

Jekk l-idrossidu tal-aluminju jittieħed fl-istess ħin, l-allopurinol jista' jkollu effett attenwat. Għandu jkun hemm intervall ta' mill-inqas 3 sigħat bejn it-teħid taż-żewġ mediċini.

- Sezzjoni 4.6 Fertilità, tqala u treddigħ
  [It-test li ġej għandu jiżdied kif ġej]

  Treddigħ

  Allopurinol u l-metabolit tiegħu oxupurinol jitneħħa fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Waqt it-treddigħ allopurinol mhuwiex rakkomandat.

- Sezzjoni 4.8 Effetti mhux mixtieqa

[Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu bi frekwenza rari ħafna]

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika: agranuloċitoži, tromboċitopenija u anemija aplastika.

Rapporti rari ħafna ġew irċevuti minn trombocitopenija, agranulocitoži u anemija aplastika, b'mod partikulari f'individwi b'funzjoni renali u /jew epatika indebolita, li ssaħħaħ il-ħtieġa għal kura partikulari f'dan il-grupp ta' pazjenti.

[Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied ma' frekwenza komuni]

Investigazzjonijiet: żieda tal-ormoni li jistimula t-tirojde**

- **L-okkorrenza ta' żieda fl-ormon li jistimula t-tirojde (TSH) fl-istudji rilevanti ma rrappurtaw l-ebda impatt fuq livelli T4 ħielsa jew li kellhom livelli TSH indikattivi ta' ipotirojdiżmu subkliniku.**

Fuljett ta' tagħrif

- Sezzjoni 2

[It-test li ġej għandu jiġi rivedut kif ġej]

[….]

Dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda jistgħu jkunu aktar komuni f'nies ta' oriġini Ħan Ċiniża, Tajlandiża **jew Koreana**.
Mard kroniku tal-kliewi jista' jżid ukoll ir-riskju f'dawn il-pazjenti.

[….]

[It-test li ġej għandu jiżdied kif ġej taħt mediċini oħra u pilloli Allopurinol]

Jekk l-idrossidu tal-aluminju jittieħed fl-istess ħin, allopurinol jista' jkollu effett attenwat. Għandu jkun hemm intervall ta' mill-inqas 3 sigħat bejn it-teħid taż-żewġ mediċini.

[….]

Bl-għoti ta' allopurinol u ċitostatiċi (eż.cyclophosphamide, doxorubicin, bleomycin, procarbazine, alkyl halogenides) dyscrasias tad-demm jseħħu aktar ta' spiss milli meta dawn is-sustanzi attivi jingħataw waħedhom.

Is-sorveljanza tal-għadd tad-demm għandha għalhekk issir f'intervalli regolari.

[It-test li ġej għandu jiżdied kif ġej taħt Tqala u treddigħ]

Allopurinol jitneħħa fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Waqt it-treddigħ allopurinol mhuwiex rakkomandat.

- Sezzjoni 4

[Ir-reazzjoni avversa tal-mediċina li ġejja għandha tiżdied bi frekwenza komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10]

Żieda fil-livell ta' ormon li jistimula t-tirojde fid-demm.

[Ir-reazzjoni avversa tal-mediċina li ġejja għandha tiġi miżjuda bi frekwenza rari ħafna (tista' taffettwa sa 1 minn kull 10,000 persuna)]

Kultant il-pilloli Allopurinol jistgħu jaffettwaw id-demm tiegħek, li jista' jidher bħala tbenġil aktar faċilment mis-soltu, jew tista' tiżviluppa uġigħ fil-griżmejn jew sinjali oħra ta' infezzjoni. Dawn l-effetti normalment iseħħu f'nies bi problemi tal-fwied jew tal-kliewi. Għid lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr.

Anness III

Skeda għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni CMDh:	Settembru 2017 laqgħa CMDh
Trasmisssjoni lill-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali tat-traduzzjonijiiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	28 t'Ottubru 2017
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (is-sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	27 ta' Diċembru 2017