

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for variasjon i vilkårene for markedsføringstillatelsene

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for allopurinol, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinifili og systemiske syndromer (DRESS) kan forekomme sjelden med allupurinol og er kjente bivirkninger. Basert på gjennomgått tilgjengelig litteratur, er det funnet korrelasjon til HLA-B*5801-allelen, men av ulik intensitet i ulike populasjoner. Spesielt fra Han kinesisk, thai og koreansk populasjon ble det funnet en høy frekvens av HLA-B*5801-*allelen, mens frekvensen er heller lav i den europeiske og japanske populasjonen. Ekstra kunnskap om Han kinesere, thai pasienter eller koreanere med kronisk nyreinsuffisiens og fordel med screening for HLA-B*5801 før start av allopurinol ble også gjennomgått, og beviset for effektiviteten til HLA-B*5801-genotypescreening for å minimere risikoen for allupurinol-indusert SCAR i populasjonsundergrupper med asiatisk opphav (Han kinesisk, thai, koreansk) anses som tilstrekkelig. PRAC vurderte derfor revisjon av den eksisterende ordlyden inkludert i avsnitt 4.4 av preparatomtalen (SPC) og avsnitt 2 i pakningsvedlegget (PV) for å reflektere den nyeste kunnskapen om asiatiske underpopulasjoner om risikoen for å utvikle allopurinol-relaterte SCARs. I tillegg, basert på litteratur gjennomgått i løpet av perioden og tatt i betraktning at produktinformasjonen til febuksostat allerede inneholder informasjon relatert til økt thyroïdstimulerende hormon (TSH)-nivåer hos pasienter på langsiktig behandling, anså PRAC at avsnitt 4.4 og 4.8 i preparatomtalen for allopurinol skulle oppdateres til å inkludere denne informasjonen. Videre, basert på litteratur, samt data etter markedsføring gjennomgått i løpet av perioden, anså PRAC at avsnitt 4.5 i preparatomtalen skal oppdateres til å inkludere et intervall på minst 3 timer mellom inntak av aluminiumhydroksid og allopurinol på grunn av den hemmende effekten allopurinol har på aluminiumhydroksid ved samtidig administrering. I tillegg skal informasjon om samtidig administrering av allopurinol og cytostatika inkluderes i avsnitt 4.5 for å bedre informere leger om at pasientens blodverdier skal overvåkes i disse tilfellene. Videre, siden allopurinol utskilles i brystmelk og det derfor er en hypotetisk fare for bivirkninger, selv allergiske reaksjoner, hos spedbarn, skal allopurinol ikke brukes ved amming, og derfor skal denne informasjonen inkluderes i avsnitt 4.6 av preparatomtalen. Til sist, PRAC vurderte oppdatering av avsnitt 4.8 i preparatomtalen for å inkludere agranulocytose, trombocytopeni og aplastisk anemi. Pakningsvedlegget oppdateres tilsvarende.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for variasjon i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for allopurinol mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder allopurinol er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder allupurinol er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer av produktinformasjonen til de nasjonalt tillatte legemidlene

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonen (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket).

Preparatomtale:

- Punkt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler:

[Følgende tekst skal revideres som følger]

[...]

HLA-B*5801-allelen har vist seg å være tilknyttet risikoen for å utvikle allopurinol-relatert hypersensitivitetssyndrom og SJS/TEN. Frekvensen av HLA-B*5801-allelen varierer stort mellom de etniske populasjonene: opptil 20 % i Han kinesisk populasjon, 8-15 % i thai, omtrent 12 % i den koreanske populasjonen og 1-2 % hos personer av japansk eller europeisk opphav.

[...]

[Følgende tekst skal revideres som følger]

[...]

Screening for HLA-B*5801 skal vurderes før start av behandlingen med allopurinol hos pasientundergrupper der prevalens av denne allelen er kjent for å være høy. Kronisk nyresykdom kan øke risikoen hos disse pasientene ytterligere. I tilfelle ingen HLA-B*5801-genotype kartlegging er tilgjengelig for pasienter med Han kinesisk, thai eller koreansk opphav, skal fordelene grundig vurderes og i betydelig grad oppveie for mulig høyere risikoer før start av behandling. Bruk av genotype kartlegging er ikke fastlagt hos andre pasientpopulasjoner.

Hvis pasienten er en kjent bærer av HLA-B*5801 (**spesielt hos de som er av Han kinesisk, thai eller koreansk opphav**), skal behandling med allopurinol ikke påbegynnes med mindre det ikke finnes andre tilfredsstillende behandlingsalternativer og fordelene menes å overgå risikoen. Ekstra oppmerksomhet for tegn på hypersensitivitetssyndrom eller SJS/TEN kreves, og pasienten skal informeres om behovet for å slutte å ta behandlingen umiddelbart ved første forekomst av symptomer.

SJS/TEN kan fortsatt forekomme hos pasienter som er HLA-B*5801 negative, uansett etniske opphav.

[...]

[En advarsel skal legges til som følger]

Sykdom i skjoldbruskkjertel

Økte TSH-verdier (>5,5 µIE/ml) ble observert hos pasienter med lang behandling med allopurinol (5,8 %) i en langtids åpen forlengelsesstudie. Det kreves forsiktighet når allopurinol anvendes til pasienter med forandringer i funksjonen til skjoldbruskkjertelen.

- Avsnitt 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

[Følgende tekst skal legges til som følger]

Cytostatika

Ved administrering av allopurinol og cytostatika (f.eks. syklofosamid, doksorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylhalogenider) kan bloddyskrasi forekomme hyppigere enn når disse virkestoffene administreres hver for seg.

Overvåkning av blodverdier skal derfor utføres med jevne mellomrom.

[Følgende tekst skal legges til som følger]

Aluminiumhydroksid

Hvis aluminiumhydroksid tas samtidig med allopurinol, kan allopurinol ha en hemmende effekt på virkningen av aluminiumhydroksid. Det skal være et intervall på minst 3 timer mellom inntak av disse legemidlene.

- Asnitt 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

[Følgende tekst skal legges til som følger]

Amming

Allopurinol og dets metabolitt oksipurinol blir utskilt i morsmelk hos mennesker. Allopurinol under amming anbefales ikke.

- Avsnittet 4.8 Bivirkninger

[Følgende bivirkninger skal legges til med en frekvens som svært sjeldne]

Sykdommer i blod og lymfatiske organer: agranulocytose, trombocytopeni og aplastisk anemi.

Svært sjeldne rapporter har blitt mottatt om trombocytopeni, agranulocytose og aplastisk anemi, spesielt hos personer med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon, som underbygger behovet for en grundig behandling hos denne pasientgruppen.

[Følgende bivirkning skal legges til med en frekvens som vanlig]

Undersøkelser: økning av tyroïdstimulerende hormon i blodet*

***Forekomsten av økt tyroïdstimulerende hormon (TSH) i de relevante studiene rapporterte ikke noen innflytelse på nivåene av fritt T4 eller hadde TSH-nivåer som antyde subklinisk hypotyroidisme.**

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2

[Følgende tekst skal revideres som følger]

[...]

Disse alvorlige hudreaksjonene kan være vanligere hos personer av Han kinesisk, thai **eller koreansk** opphav. **Kronisk nyresykdom kan øke risikoen hos disse pasientene.**

[...]

[Følgende tekst skal legges til som følger under Andre legemidler og allopurinoltabletter]

Hvis aluminiumhydroksid tas samtidig med allopurinol, kan allopurinol ha en hemmende effekt på virkningen av aluminiumhydroksid. Det skal være et intervall på minst 3 timer mellom inntak av disse legemidlene.

[...]

[...]

Ved administrering av allopurinol og cytostatika (f.eks. syklofosfamid, doksorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylhalogenider) kan bloddyskrasi(ubalanse i blodets sammensetning) forekomme hyppigere enn når disse virkestoffene administreres hver for seg.

Overvåkning av blodverdier skal derfor utføres med jevne mellomrom.

[Følgende tekst skal legges til som følger under Graviditet og amming]

Allopurinol blir utskilt i morsmelk hos mennesker. Allopurinol anbefales ikke brukt under amming.

- Avsnitt 4

[Følgende bivirkning av legemidlet skal legges til med en frekvens som vanlig (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)]

Økt nivå av tyroidstimulerende hormon i blodet.

[Følgende bivirkning av legemidlet skal legges til med en frekvens som svært sjelden (kan påvirke opptil 1 av 10 000 personer)]

Av og til kan allopurinoltabletter ha en påvirkning på blodet, som viser seg som lettere dannelse av blåmerker enn normalt, eller du kan få sår hals eller andre tegn på en infeksjon. Disse bivirkningene forekommer vanligvis hos personer med lever- eller nyreproblemer. Fortell det til legen din så snart som mulig hvis du får oppleve noen av disse bivirkningene.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh-møte i september 2017
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	28. oktober 2017
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	27. desember 2017