

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre alopurinol sú vedecké závery nasledovné:

Pri používaní alopurinolu sa môžu zriedkavo vyskytnúť závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, *severe cutaneous adverse reactions*) ako Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými syndrómami (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic syndromes*), a sú známymi vedľajšími účinkami. Na základe preskúmanej dostupnej literatúry bola zistená korelácia s alelou HLA-B*5801 avšak s rôznou intenzitou pri rôznej populácii. Obzvlášť v čínskej Han, thajskej a kórejskej populácii sa zistila vysoká frekvencia alely HLA-B*5801, zatiaľ čo v európskej a japonskej populácii je frekvencia pomerne nízka. Taktiež sa preskúmali ďalšie znalosti o čínskych Han, thajských a kórejských pacientoch s chronickou obličkovou nedostatočnosťou a prínose skríningu HLA-B*5801 pred použitím alopurinolu. Dôkaz účinnosti skríningu genotypu HLA-B*5801 na minimalizáciu rizika SCAR vyvolaného alopurinolom pri podskupinách populácie s ázijským pôvodom (Číňania Han, Thajčania a Kórejčania) sa považuje za dostatočný. Preto PRAC zvážil revíziu existujúceho znenia súhrnu charakteristických vlastností lieku (SmPC) v časti 4.4 a časti 2 písomnej informácie pre používateľa (PL), aby daný text odrážal najnovšie poznatky o ázijskej subpopulácii a jej riziku pre vznik SCAR spojených s alopurinolom. Navyše, na základe preskúmanej literatúry v danom období a vzhľadom na to, že informácie o lieku pre febuxostat už obsahujú informáciu súvisiacu so zvýšenou hladinou hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH, *thyroid stimulating hormone*) u pacientov pri dlhodobej liečbe, PRAC zvážil, že sa majú aktualizovať časti 4.4 a 4.8 SmPC alopurinolu, aby obsahovali uvedené informácie. Taktiež vzhľadom na literárne zdroje ako aj údaje získané po uvedení lieku na trh, ktoré boli preskúmané za dané obdobie, PRAC zvážil, že sa má aktualizovať časť 4.5 SmPC, aby zahŕňala informáciu, že medzi užitím hydroxidu hlinitého a alopurinolu má byť najmenej 3-hodinový odstup z dôvodu oslabenia účinku alopurinolu pri ich spoločnom podaní. V časti 4.5 sa má, okrem toho, nachádzať informácia o súbežnom podávaní alopurinolu a cytostatík, s cieľom lepšie informovať lekárov, že v týchto prípadoch sa má sledovať krvný obraz pacienta. Navyše, keďže je alopurinol vylučovaný do materského mlieka a je tu hypotetické riziko nežiaducich reakcií, dokonca alergických reakcií, u detí, alopurinol sa nemá používať počas dojčenia a preto sa má táto informácia uviesť v časti 4.6 SmPC. Na záver, PRAC zvážil aktualizáciu časti 4.8 SmPC, aby zahŕňala agranulocytózu, trombocytopéniu a aplastickú anémiu. Písomná informácia pre používateľa je aktualizovaná podľa toho.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre alopurinol je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) alopurinol je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce alopurinol, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (**registrované**) **liek**
(lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text **prečiarknutý**).

Súhrn charakteristických vlastností lieku:

- Časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:

[Nasledujúci text má byť pozmenený nasledovne]

[...]

Dokázalo sa, že prítomnosť alely HLA-B*5801 je spojená s rizikom vzniku syndrómu hypersenzitivity a SJS/TEN po podaní alopurinolu. Frekvencia výskytu alely HLA-B*5801 sa výrazne odlišuje podľa etnických skupín: u čínskej populácie (národnosť Han) až 20%, **u thajskej populácie 8-15%**, u kórejskej populácie asi 12% a u japonskej a európskej populácie 1-2%.

[...]

[Nasledujúci text má byť pozmenený nasledovne]

[...]

Má sa zvážiť skríning HLA-B*5801 pred začatím liečby s alopurinolom u podskupín pacientov, kde je známa vysoká prevalencia tejto alely. Chronické ochorenie obličiek môže u týchto pacientov dodatočne zvyšovať riziká. V prípade že nie je dostupná genotypizácia HLA-B*5801 pre čínskych (národnosť Han), thajských a kórejských pacientov, pred liečbou sa majú dôkladne posúdiť prínosy a prevýšiť možné vyššie riziká. Použitie genotypizácie sa nestanovilo pri iných populáciách pacientov.

Ak je známa skutočnosť, že pacient je nositeľom alely HLA-B*5801, **obzvlášť pacientom z Číny (národnosť Han), Thajska a Kórey, sa má alopurinol podávať iba v prípade, že neexistujú iné rozumné terapeutické možnosti a** očakávaný prínos liečby prevýši riziká. V takomto prípade je potrebné mimoriadne pozorne sledovať možné prejavy syndrómu hypersenzitivity alebo SJS/TEN a je potrebné informovať pacienta o nutnosti okamžite ukončiť liečbu, keď sa objavia prvé príznaky.

SJS/TEN sa môže vyskytnúť aj u pacientov s negatívnym nálezom alely HLA-B*5801 bez ohľadu na ich etnický pôvod.

[...]

[Má sa pridať nasledujúce varovanie]

Ochorenia štítnej žľazy

U pacientov na dlhodobej liečbe alopurinolom (5,8%) boli v rámci dlhodobej otvorenej rozšírenej štúdie pozorované zvýšené hladiny TSH (>5,5 µIU/ml). Je potrebná opatrnosť, ak je alopurinol používaný u pacientov so zmenenou funkciou štítnej žľazy.

- Časť 4.5 Liekové a iné interakcie

[Má sa pridať nasledujúci text]

Cytostatiká

Pri podávaní alopurinolu a cytostatík (napr. cyklofosfamid, doxorubicín, bleomycín, prokarbazín, alkylhalogenidy) sa častejšie vyskytujú dyskrázie krvi v porovnaní so samostatným podávaním týchto liečiv.

Z tohto dôvodu sa má v pravidelných intervaloch monitorovať krvný obraz.

[Má sa pridať nasledujúci text]

Hydroxid hlinitý

Pri súbežnom podávaní hydroxidu hlinitého sa môže oslabiť účinok alopurinolu. Medzi týmito dvoma liekmi má byť minimálne 3 hodinový časový odstup.

- Časť 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

[Má sa pridať nasledujúci text]

Dojčenie

Alopurinol a jeho metabolit oxypurinol prechádzajú do ľudského mlieka. Neodporúča sa používanie alopurinolu počas dojčenia.

- Časť 4.8 Nežiaduce účinky

[Majú sa pridať nasledujúce nežiaduce účinky s frekvenciou výskytu veľmi zriedkavé]

Poruchy krvi a lymfatického systému: agranulocytóza, trombocytopénia a aplastická anémia.

Veľmi zriedkavo boli hlásené trombocytopénia, agranulocytóza a aplastická anémia, obzvlášť u jednotlivcov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene, čo posilňuje potrebu mimoriadnej opatrnosti pri tejto skupine pacientov.

[Majú sa pridať nasledujúce nežiaduce účinky s frekvenciou výskytu časté]

Laboratórne a funkčné vyšetrenia: zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi*

***Nebolo hlásené, že by mal výskyt zvýšenej hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH) v relevantných štúdiách vplyv na hladinu voľného T4 alebo že by hladiny TSH naznačovali subklinickú hypotyreózu.**

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

[Nasledujúci text má byť revidovaný]

[...]

Tieto závažné kožné reakcie môžu byť častejšie u ľudí čínskeho (národnosť Han), thajského **alebo kórejského** pôvodu. **Chronické ochorenie obličiek môže dodatočne zvýšiť riziko pre týchto pacientov.**

[...]

[Nasledujúci text má byť pridaný pod Iné lieky a Alopurinol]

Ak sa súbežne užíva hydroxid hlinitý, alopurinol môže mať oslabený účinok. Medzi týmito dvoma liekmi musí byť minimálne 3 hodinový časový odstup.

[...]

Pri podávaní alopurinolu a cytostatík (napr. cyklofosfamid, doxorubicín, bleomycín, prokarbazín, alkylhalogenidy) sa dyskrázia krvi (ochorenia krvi) vyskytujú častejšie , ako keď sa tieto liečivá podávajú samostatne.

Preto sa má pravidelne sledovať krvný obraz.

[Nasledujúci text má byť pridaný pod Tehotenstvo a dojčenie]

Alopurinol je vylučovaný do ľudského mlieka. Počas dojčenia sa užívanie alopurinolu neodporúča.

- Časť 4

[Majú sa pridať nasledujúce nežiaduce účinky s frekvenciou výskytu časté (môžu ovplyvniť menej ako 1 z 10 osôb)]

Zvýšená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi.

[Majú sa pridať nasledujúce nežiaduce účinky s frekvenciou výskytu veľmi zriedkavé (môžu ovplyvniť menej ako 1 z 10 000 osôb)]

Ojedinele môžu Alopurinol tablety ovplyvniť vašu krv, čo sa môže prejaviť ľahším vznikom modrín než obvyčajne, alebo sa u vás môže rozvinúť bolesť hrdla alebo iné prejavy infekcie. Tieto účinky sa obvyčajne objavujú u ľudí s problémami s pečeňou alebo obličkami . Informujte o tom čo najskôr vášho lekára.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	CMDh zasadnutie september 2017
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	28 Október 2017
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	27 December 2017