

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevač poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za alopurinol je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Redko se lahko pri alopurinolu pojavijo hudi kožni neželeni učinki (SCAR), kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) ter reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so znani neželeni učinki zdravila.

Na osnovi pregleda razpoložljive literature je bila ugotovljena korelacija z alelom HLA-B*5801, ki pa je v različnih populacijah različno intenzivna. Posebej veliko pogostnost alela HLA-B*5801 so odkrili v populacijah Han Kitajcev, Tajcev in Korejcev, medtem ko je njegova pogostnost precej majhna v populacijah Evropejcev in Japoncev.

Opravljen je bil tudi pregled dodatnih informacij o Han kitajskih in tajskih bolnikih oziroma Korejcih s kroničnim ledvičnim popuščanjem ter koristi presejanja za HLA-B*5801 pred uvedbo alopurinola, pri čemer so bili dokazi za učinkovitost presejanja z določanjem genotipa za HLA-B*5801 za zmanjšanje tveganja za z alopurinolom povzročene SCAR v podskupinah populacije azijskega izvora (Han Kitajci, Tajci, Korejci) ocenjeni za zadostne. Odbor PRAC je zato razmislil o reviziji obstoječega besedila, vključenega v poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) in poglavje 2 navodil za uporabo (PIL), tako da bi to odražalo najnovejše informacije o azijskih podpopulacijah v zvezi s tveganjem za pojav z alopurinolom povezanih SCAR.

Poleg tega je na osnovi literature, pregledane v tem obdobju, in ob upoštevanju tega, da informacije o zdravilu za febuksostat že vsebujejo informacije v zvezi z zvišanimi ravni ščitnico stimulirajočega hormona (TSH) pri dolgotrajno zdravljenih bolnikih, je odbor PRAC presodil, da je treba poglavji 4.4 in 4.8 SmPC za alopurinol posodobiti, tako da bosta vključevali te informacije. Nadalje je odbor PRAC na osnovi literature in podatkov iz obdobja trženja presodil, da je treba poglavje 4.5 SmPC posodobiti, tako da bo vključevalo informacijo o presledku vsaj 3 ur med jemanjem aluminijevega hidroksida in alopurinola zaradi oslabiljenega učinka alopurinola ob sočasnem dajanju.

Poleg tega je treba v poglavje 4.5 vključiti informacije o sočasnem dajanju alopurinola in citostatikov, da bodo zdravniki bolj obveščeni o tem, da je treba v takih primerih spremljati krvno sliko bolnika. Poleg tega se alopurinol izloča v materino mleko, zaradi česar obstaja hipotetično tveganje za neželene učinke in celo alergijske reakcije pri dojenčkih, zato se alopurinol ne sme uporabljati med dojenjem in informacije o tem je treba vključiti v poglavje 4.6 SmPC. Nazadnje je odbor PRAC razmislil o posodobitvi poglavja 4.8 SmPC, da bi to vključevalo agranulocitozo, trombocitopenijo in aplastično anemijo. Skladno s tem se posodobi PIL.

Skupina CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za alopurinol skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) alopurinol, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo alopurinol, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in imetniki dovoljenj za promet z zdravilom/prosilci za dovoljenja za promet z zdravilom ustrezno upoštevajo to mnenje skupine CMDh.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je prečrtano).

Povzetek glavnih značilnosti zdravila:

- Poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:

[Naslednje besedilo je treba revidirati, kot sledi.]

[...]

Za alel HLA-B*5801 je bilo dokazano, da je povezan s tveganjem za razvoj z alopurinolom povezanega preobčutljivostnega sindroma in SJS/TEN. Pogostnost alela HLA-B*5801 se med etničnimi populacijami zelo razlikuje: do 20 % v populaciji Han Kitajcev, **8-15 % pri Tajcih**, približno 12 % v populaciji Korejcev in 1-2 % pri posameznikih Evropejskega ali Japonskega izvora.

[...]

[Naslednje besedilo je treba revidirati, kot sledi.]

[...]

Pred začetkom zdravljenja z alopurinolom je treba razmisliti o presejanju za HLA-B*5801 pri bolnikih iz podpopulacij, za katere je znano, da je v njih velika razširjenost tega alela. Kronična bolezen ledvic lahko dodatno zviša tveganje pri teh bolnikih. Če določanje genotipa za HLA-B*5801 ni na voljo, je treba pri bolnikih Han kitajskega, tajskega ali korejskega izvora pred začetkom zdravljenja skrbno oceniti koristi zdravljenja in potrditi, da odtehtajo morebitna višja tveganja. Pri drugih populacijah bolnikov uporaba določanja genotipa ni bila potrjena.

Če je bolnik znan prenašalec HLA-B*5801 (**še posebej tisti, ki so Han kitajskega, tajskega ali korejskega izvora**, je mogoče razmisliti o uporabi alopurinola, če alopurinola ni dovoljeno uvesti, **razen če ni na voljo drugih smiselni možnosti zdravljenja in** velja, da koristi odtehtajo tveganje. Potrebna je dodatna pozornost na znake preobčutljivostnega sindroma ali SJS/TEN in bolnika je treba obvestiti, da je treba zdravljenje prekiniti, takoj ko se pojavijo simptomi.

SJS/TEN se lahko pojavi tudi pri bolnikih, za katere je bilo ugotovljeno, da so negativni za HLA-B*5801, ne glede na njihov etnični izvor.

[...]

[Treba je dodati opozorilo, kot sledi.]

Bolezni ščitnice

V dolgotrajnem odprtem podaljškem študiju so pri bolnikih, dolgotrajno zdravljenih z alopurinolom (5.8 %), opazili zvišane vrednosti TSH (>5,5 µ i.e. / ml). Pri uporabi alopurinola pri bolnikih s spremenjenim delovanjem ščitnice je potrebna previdnost.

- Poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

[Naslednje besedilo je treba dodati, kot sledi.]

Citostatiki

Pri dajanju alopurinola in citostatikov (npr. ciklofosfamid, doksorubicin, bleomicin, prokarbazin, alkilni halogenidi) pogosteje prihaja do krvnih diskrazij kot pri samostojnem dajanju teh učinkovin.

Zato je treba redno spremljati krvno sliko.

[Naslednje besedilo je treba dodati, kot sledi.]

Aluminijev hidroksid

Ob sočasnem dajanju aluminijevega hidroksida je lahko učinek alopurinola zmanjšan. Med jemanjem teh zdravil mora biti vsaj 3-urni presledek.

- Poglavje 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

[Naslednje besedilo je treba dodati, kot sledi.]

Dojenje

Alopurinol in njegov prenovek oksipurinol se izločata v materino mleko. Uporaba alopurinola med dojenjem ni priporočljiva.

- Poglavje 4.8 Neželeni učinki

[Treba je dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo zelo redki.]

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: agranulocitoza, trombocitopenija in aplastična anemija.

Prejeta so bila zelo redka poročila o trombocitopeniji, agranulocitozi in aplastični anemiji, še posebej pri posameznikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali jeter, kar dodatno potrjuje potrebo po posebni skrbnosti pri tej skupini bolnikov.

[Treba je dodati naslednji neželeni učinek s pogostnostjo pogosti.]

Preiskave: zvišan ščitnico stimulirajoči hormon v krvi*

***V zvezi s pojavom zvišanih ravni ščitnico stimulirajočega hormona (TSH) v relevantnih študijah niso poročali o kakršnem koli učinku, ki bi vplival na ravni prostega T4 ali ravneh TSH, ki bi kazale na subklinični hipotiroidizem.**

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

[Naslednje besedilo je treba revidirati, kot sledi.]

[...]

Naslednje hude kožne reakcije so lahko pogostejše pri ljudeh Han kitajskega, tajskega ali korejskega izvora. **Kronična bolezen ledvic lahko dodatno zviša tveganje pri teh bolnikih.**

[...]

[Naslednje besedilo je treba dodati pod Druga zdravila in tablete zdravila alopurinol, kot sledi.]

Ob sočasnem dajanju aluminijevega hidroksida je lahko učinek alopurinola zmanjšan. Med jemanjem teh zdravil mora biti vsaj 3-urni presledek.

[...]

Pri dajanju alopurinola in citostatikov (npr. ciklofosamid, doksorubicin, bleomicin, prokarbazin, alkilni halogenidi) pogosteje prihaja do krvnih diskrazij kot pri samostojnem dajanju teh učinkovin.

Zato je treba redno spremljati krvno sliko.

[Naslednje besedilo je treba dodati pod Nosečnost in dojenje, kot sledi.]

Alopurinol se izloča v materino mleko. Uporaba alopurinola med dojenjem ni priporočljiva.

- Poglavlje 4

[Treba je dodati naslednji neželeni učinek zdravila s pogostnostjo pogosti (lahko se pojavi pri največ 1 od 10 oseb).]

Zvišana raven ščitnico stimulirajočega hormona v krvi.

[Treba je dodati naslednji neželeni učinek zdravila s pogostnostjo zelo redki (lahko se pojavi pri največ 1 od 10.000 oseb).]

Občasno lahko tablete zdravila alopurinol vplivajo na vašo kri, kar se lahko kaže tako, da pri vas hitreje nastanejo modrice kot sicer ali pa se pojavijo boleče grlo ali drugi znaki okužbe. Ti učinki se ponavadi pojavijo pri ljudeh, ki imajo težave z jetri ali ledvicami. Takoj obvestite zdravnika.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2017
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	28. 10. 2017
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	27.12. 2017