

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för allopurinol dras följande vetenskapliga slutsatser:

Allvarliga kutana biverkningar (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR) som Steven-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska syndrom (DRESS) kan i sällsynta fall inträffa med allopurinol och är kända biverkningar. Baserat på granskningen av tillgänglig litteratur har ett samband med HLA-B*5801-allelen funnits, men med olika intensitet i olika populationer. Särskilt i populationerna han-kineser, thailändare och koreaner har en hög frekvens av HLA-B*5801-allelen funnits, medan frekvensen är ganska låg i den europeiska och japanska populationen. Ytterligare kunskap om han-kineser, thailändska patienter och koreaner med kronisk njurinsufficiens och fördel av screening för HLA-b*5801 innan behandling med allopurinol startas har också granskats, och beläggen för effektivitet av HLA-B*5801-genotypsscreening för att minimera risken för allopurinolinducerad SCAR i populationsundergrupper med asiatisk härkomst (han-kineser, thailändare, koreaner) anses vara tillräckliga. PRAC anser därför att befintlig text i avsnitt 4.4 i produktresumén och avsnitt 2 i bipacksedeln bör revideras för att återspegla den senaste kunskapen om asiatiska underpopulationer vad gäller risken att utveckla allopurinolrelaterad SCAR. Baserat på den litteratur som granskats under perioden och med hänsyn till att produktinformationen om febuxostat redan innehåller information om förhöjda nivåer av tyroïdstimulerande hormon (TSH) hos patienter på långtidsbehandling anser PRAC vidare att avsnitt 4.4 och 4.8 i produktresumén för allopurinol bör uppdateras, så att denna information tas med. Baserat på litteraturen samt de data efter godkännandet för försäljning som granskats under perioden anser PRAC vidare att avsnitt 4.5 i produktresumén bör uppdateras för att ta med ett intervall på minst 3 timmar mellan intag av aluminiumhydroxid och allopurinol på grund av den förstärkta effekten av allopurinol när de administreras tillsammans. Dessutom bör information om samtidig administrering av allopurinol och cytostatika tas med i avsnitt 4.5 för att bättre informera läkare om att patientens blodvärden bör övervakas i dessa fall. Då allopurinol utsöndras i bröstmjölk och det finns en hypotetisk risk för biverkningar, även allergiska reaktioner, hos spädbarn, bör allopurinol vidare inte användas vid amning, och därför bör denna information tas med i avsnitt 4.6 i produktresumén. Slutligen anser PRAC att avsnitt 4.8 i produktresumén bör uppdateras för att ta med agranulocytos, trombocytopeni och aplastisk anemi. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

CMDh instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för allopurinol anser CMDh att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller allopurinol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMDh anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller allopurinol för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMDh att berörda medlemsstater och sökande/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till detta beslut av CMDh.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé:

- Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet:

[Följande text ska revideras enligt följande]

[...]

HLA-B*5801-allelen har visat sig vara förknippad med risk för att utveckla allopurinolrelaterat överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Frekvensen av HLA-B*5801-allelen varierar stort mellan olika etniska grupper: upp till 20 % hos den han-kinesiska populationen, 8-15 % hos thailandare, cirka 12 % hos koreaner och 1-2 % hos personer av japansk eller europeisk härkomst.

[...]

[Följande text ska revideras enligt följande]

[...]

Screening för HLA-B*5801 bör övervägas innan behandling med allopurinol påbörjas hos patientundergrupper där prevalensen av denna allel är känd för att vara hög. Kronisk njursjukdom kan öka risken hos dessa patienter ytterligare. Om HLA-B*5801-genotypning inte är tillgänglig för patienter med han-kinesisk, thailandsk eller koreansk härkomst bör fördelarna noga utvärderas och anses överstiga de möjliga högre riskerna innan behandlingen startas. Användning av genotypning är inte vedertagen för andra patientgrupper.

Om patienten är känd bärare av HLA-B*5801 (särskilt personer av han-kinesisk, thailandsk eller koreansk härkomst) bör allopurinol inte startas såvida det inte finns några andra rimliga behandlingsalternativ och fördelarna anses överstiga risken. Extra vaksamhet på tecken på överkänslighetssyndrom eller SJS/TEN krävs, och patienten bör informeras om behovet av att omedelbart avbryta behandlingen vid första tecken på symptom.

SJS/TEN kan fortfarande inträffa hos patienter som visat sig vara negativa för HLA-B*5801, oavsett etniskt ursprung.

[...]

[Följande varning bör läggas till enligt följande]

Sköldkörtelsjukdomar

Förhöjda TSH-värden (>5,5 µIE/ml) har observerats hos patienter på långtidsbehandling med allopurinol (5,8 %) i en långsiktig, öppen örlängningsstudie. Försiktighet krävs när allopurinol används hos patienter med förändrad sköldkörtelfunktion.

- Avsnitt 4.5, Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner]

[Följande text ska läggas till enligt följande]

Cytostatika

Vid administrering av allopurinol och cytostatika (t.ex. cyklofosamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylhalogenider) förekommer bloddyskrasier oftare än när dessa aktiva substanser administreras var för sig.

Blodvärdena bör därför monitoreras regelbundet.

[Följande text ska läggas till enligt följande]

Aluminiumhydroxid

Om aluminiumhydroxid tas samtidigt kan effekten av allopurinol minska. Det bör vara ett mellanrum på minst 3 timmar mellan intag av dessa båda läkemedel.

- Avsnitt 4.6, Fertilitet, graviditet och amning

[Följande text ska läggas till enligt följande]

Amning

Allopurinol och dess metabolit oxipurinol utsöndras i bröstmjolk. Allopurinol rekommenderas inte under amning.

- Avsnitt 4.8 Biverkningar

[Följande biverkningar ska läggas till med frekvensen mycket sällsynta]

Blodet och lymfsystemet: agranulocytos, trombocytopeni och aplastisk anemi

I mycket sällsynta fall har rapporter om trombocytopeni, agranulocytos och aplastisk anemi tagits emot, framför allt hos personer med nedsatt njur- och/eller leverfunktion, vilket ökar behovet av särskild försiktighet hos denna patientgrupp.

[Följande biverkningar ska läggas till med frekvensen vanliga]

Undersökningar: Förhöjt sköldkörtelstimulerande hormon i blodet*

***Förekomsten av förhöjda nivåer av sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) i relevanta studier har inte rapporterat någon effekt på nivåerna av fritt T4 eller TSH-nivåer som tytt på subklinisk hypotyroidism.**

Bipacksedel

- Avsnitt 2

[Följande text ska revideras enligt följande]

[...]

Dessa allvarliga hudreaktioner kan vara vanligare hos personer av han-kinesisk, thailändsk eller **koreansk** härkomst. **Kronisk njursjukdom kan öka risken hos dessa patienter ytterligare.**

[...]

[Följande text ska läggas till enligt följande under Andra läkemedel och allopurinoltabletter]

Om aluminiumhydroxid tas samtidigt kan effekten av allopurinol minska. Det bör vara ett mellanrum på minst 3 timmar mellan intag av dessa båda läkemedel.

[...]

När allopurinol och cytostatika används samtidigt (t.ex. cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylhalogenider) förekommer bloddyskrasier oftare än när dessa aktiva substanser används var för sig

Blodvärdena bör därför kontrolleras regelbundet.

[Följande text ska läggas till enligt följande under Graviditet och amning]

Allopurinol utsöndras i bröstmjolk. Allupurinol rekommenderas inte under amning.

- Avsnitt 4

[Följande biverkning ska läggas till med frekvensen vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)]

Förhöjd nivå av sköldkörtelstimulerande hormon i blodet.

[Följande biverkning ska läggas till med frekvensen mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)]

Ibland kan allopurinol påverka blodet, vilket kan visa sig på så sätt att du får blåmärken lättare än vanligt eller att du får ont i halsen eller andra tecken på infektion. Dessa effekter förekommer vanligen hos personer med lever- eller njurproblem. Tala om det för läkaren snarast möjligt.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMDh:s ställningstagande:	September 2017 CMDh-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	28 oktober 2017
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	27 december 2017