

## **Annex I**

### **Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)**

## **Scientific conclusions**

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for allopurinol, the scientific conclusions are as follows:

Severe cutaneous adverse reactions (SCARs), like Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic syndromes (DRESS) can occur rarely with allopurinol and are known side effects. Based on the reviewed available literature, correlation to the HLA-B\*5801 allele has been found but of different intensity in different populations. Especially from the Han Chinese, Thai and Korean population a high frequency of the HLA-B\*5801 allele was found, whereas frequency is rather low in the European and Japanese population. Additional knowledge on Han Chinese, Thai patients or Koreans with chronic renal insufficiency and benefit of screening for HLA-B\*5801 before starting allopurinol was also reviewed and the evidence for the effectiveness of HLA-B\*5801 genotype screening to minimise the risk of allopurinol-induced SCAR in population subgroups with Asian descend (Han Chinese, Thai, Korean) is considered sufficient. The PRAC therefore considered revising the existing wording included in section 4.4 of the Summary of Product Characteristics (SmPC) and section 2 of the package leaflet (PL) to reflect the most recent knowledge about Asian subpopulations on the risk of developing allopurinol related SCARs. In addition, based on literature reviewed during the period and taking into account that the product information of febuxostat already contains information related to increased thyroid stimulating hormone (TSH) levels in patients on long term treatment, the PRAC considered that sections 4.4 and 4.8 of the SmPC of allopurinol should be updated to include this information. Further, based on literature as well as post marketing data reviewed during the period, the PRAC considered that section 4.5 of the SmPC should be updated to include an interval of at least 3 hours between taking aluminium hydroxide and allopurinol due to the attenuated effect of allopurinol when administered together. In addition, information on the concomitant administration of allopurinol and cytostatics should be included in section 4.5 in order to better inform physicians that the patient's blood count should be monitored in these cases. Further, as allopurinol is excreted in the breast milk and there is a hypothetic risk for adverse reactions, even allergic reactions, in infants, allopurinol should not be used in breast feeding and therefore this information should be included in section 4.6 of the SmPC. Finally, the PRAC considered updating section 4.8 of the SmPC to include agranulocytosis, thrombocytopenia and aplastic anaemia. The PL is updated accordingly.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

## **Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)**

On the basis of the scientific conclusions for allopurinol the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing allopurinol is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing allopurinol are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and applicant/marketing authorisation holders take due consideration of this CMDh position.

## **Annex II**

### **Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)**

**Amendments to be included in the relevant sections of the Product Information** (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~).

#### **Summary of Product Characteristics:**

- Section 4.4 Special warnings and precautions for use:

*[The following text should be revised as follows]*

*[...]*

The HLA-B\*5801 allele has been shown to be associated with the risk of developing allopurinol related hypersensitivity syndrome and SJS/TEN. The frequency of the HLA-B\*5801 allele varies widely between ethnic populations: up to 20% in Han Chinese population, **8-15% in the Thai**, about 12% in the Korean population and 1-2% in individuals of Japanese or European origin.

*[...]*

*[The following text should be revised as follows]*

*[...]*

~~The use of genotyping as a screening tool to make decisions about treatment with allopurinol has not been established.~~ **Screening for HLA-B\*5801 should be considered before starting treatment with allopurinol in patient subgroups where the prevalence of this allele is known to be high. Chronic kidney disease may increase the risk in these patients additionally In case that no HLA-B\*5801 genotyping is available for patients with Han Chinese, Thai or Korean descent the benefits should be thoroughly assessed and considered outweigh the possible higher risks before starting therapy. The use of genotyping has not been established in other patient populations.**

If the patient is a known carrier for HLA-B\*5801 **(especially in those who are from Han Chinese, Thai or Korean descent**, the use of allopurinol may be considered if **allopurinol should not be started unless there are no other reasonable therapeutic options and** the benefits are thought to exceed the risk. Extra vigilance for signs of hypersensitivity syndrome or SJS/TEN is required and the patient should be informed of the need to stop treatment immediately at the first appearance of symptoms.

**SJS/TEN can still occur in patients who are found to be negative for HLA-B\*5801 irrespective of their ethnic origin.**

*[...]*

*[A warning should be added as follows]*

#### **Thyroid disorders**

**Increased TSH values (>5.5 µIU/mL) were observed in patients on long-term treatment with allopurinol (5.8%) in a long term open label extension study. Caution is required when allopurinol is used in patients with alteration of thyroid function.**

- Section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction]

*[The following text should be added as follows]*

#### **Cytostatics**

**With administration of allopurinol and cytostatics (e.g. cyclophosphamide, doxorubicin, bleomycin, procarbazine, alkyl halogenides), blood dyscrasias occur more frequently than when these active substances are administered alone.**

**Blood count monitoring should therefore be performed at regular intervals.**

*[The following text should be added as follows]*

#### **Aluminium hydroxide**

**If aluminium hydroxide is taken concomitantly, allopurinol may have an attenuated effect. There should be an interval of at least 3 hours between taking both medicines.**

- Section 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

*[The following text should be added as follows]*

#### **Breastfeeding**

**Allopurinol and its metabolite oxipurinol is excreted in the human breast milk. Allopurinol during breastfeeding is not recommended.**

- Section 4.8 Undesirable effects

*[The following adverse reactions should be added with a frequency very rare]*

**Blood and lymphatic system disorders: agranulocytosis, thrombocytopenia and aplastic anemia.**

**Very rare reports have been received of thrombocytopenia, agranulocytosis and aplastic anaemia, particularly in individuals with impaired renal and/or hepatic function, reinforcing the need for particular care in this group of patients.**

*[The following adverse reaction should be added with a frequency common]*

**Investigations: blood thyroid stimulating hormone increased\***

**\*The occurrence of increased thyroid stimulating hormone (TSH) in the relevant studies did not report any impact on free T4 levels or had TSH levels indicative of subclinical hypothyroidism.**

#### **Package leaflet**

- Section 2

*[The following text should be revised as follows]*

*[...]*

These serious skin reactions can be more common in people of Han Chinese, Thai **or Korean** origin.  
**Chronic kidney disease may increase the risk in these patients additionally.**

*[...]*

*[The following text should be added as follows under Other medicines and Allopurinol tablets]*

**If aluminium hydroxide is taken concomitantly, allopurinol may have an attenuated effect. There should be an interval of at least 3 hours between taking both medicines.**

[...]

**With administration of allopurinol and cytostatics (e.g. cyclophosphamide, doxorubicin, bleomycin, procarbazine, alkyl halogenides), blood dyscrasias occur more frequently than when these active substances are administered alone.**

**Blood count monitoring should therefore be performed at regular intervals.**

*[The following text should be added as follows under Pregnancy and breastfeeding]*

**Allopurinol is excreted in the human breast milk. Allopurinol during breastfeeding is not recommended.**

- Section 4

*[The following adverse drug reaction should be added with a frequency common (may affect up to 1 in 10 people)]*

**Increased level of thyroid stimulating hormone in the blood.**

*[The following adverse drug reaction should be added with a frequency very rare (may affect up to 1 in 10,000 people)]*

**Occasionally Allopurinol tablets may affect your blood, which can manifest as bruising more easily than usual, or you may develop a sore throat or other signs of an infection. These effects usually occur in people with liver or kidney problems. Tell your doctor as soon as possible.**

### **Annex III**

#### **Timetable for the implementation of this position**

## Timetable for the implementation of this position

|                                                                                                                          |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Adoption of CMDh position:                                                                                               | September 2017 CMDh meeting |
| Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position:                       | 28 October 2017             |
| Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder): | 27 December 2017            |

## **Приложение I**

**Научни заключения и основания за промяна на условията на  
разрешението(ята) за употреба**

## Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАБД за алопуринол, научните заключения са, както следва:

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR), като синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни синдроми (DRESS) могат да се появят рядко при алопуринол и са известни нежелани реакции. Въз основа на прегледаната налична литература е установена корелация с алела HLA-B\*5801, но с различен интензитет при различни популации. Открита е особено висока честота на алела HLA-B\*5801 в популацията на китайци хан, тайландската и корейска популация, докато честотата е доста ниска в европейската и японската популация. Прегледана бе и допълнителна информация за китайци хан пациенти и такива от тайландски или корейски произход с хронична бъбречна недостатъчност и ползата от скрининга за HLA-B\*5801 преди започване на лечение с алопуринол като данните за ефективността на скрининга за генотип HLA-B\*5801 за минимизиране на риска от алопуринол индуцирани SCAR в популационните подгрупи с азиатски произход (китайци хан, тайландци, корейци) се считат за достатъчни. По тази причина PRAC счита, че съществуващата формулировка, включена в точка 4.4 на Кратката характеристика на продукта и в точка 2 на Листовката трябва да се преразгледа, за да отрази най-новите познания за азиатските субпопулации относно риска от развитие на SCAR, свързани с алопуринол. Освен това, въз основа на литературата, разгледана през този период, и предвид факта, че продуктовата информацията за фебуксостат вече съдържа информация, свързана с повишаване на нивата на тиреостимулиращия хормон (TSH) при пациенти на дългосрочно лечение, PRAC счита, че точки 4.4 и 4.8 от Кратката характеристика на продукта алопуринол трябва да бъдат актуализирани, за да включат тази информация. В допълнение, въз основа на литературни и постмаркетингови данни, прегледани през този период, PRAC счита, че точка 4.5 от КХП трябва да бъде актуализирана така, че да включва интервал от най-малко 3 часа между приемането на алуминиев хидроксид и алопуринол поради отслабения ефект на алопуринол, когато се прилагат заедно. Освен това в точка 4.5 трябва да бъде включена информация за съпътстващото приложение на алопуринол и цитостатици, така че лекарите да бъдат по-добре информирани, че кръвната картина на пациента трябва да се проследява в тези случаи. В допълнение, тъй като алопуринол се екскретира в кърмата и има хипотетичен риск за нежелани реакции, дори алергични реакции при кърмачета, алопуринол не трябва да се използва при кърмене и следователно тази информация трябва да бъде включена в точка 4.6 от КХП. В заключение, PRAC счита, че актуализирането на точка 4.8 от КХП трябва да включи агранулоцитоза, тромбоцитопения и апластична анемия. Листовката се актуализира съответно.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

## Основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за алопуринол CMDh счита, че съотношението полза-риск за лекарствените продукти, съдържащи алопуринол, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достига до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи алопуринол, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешения за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

## **Приложение II**

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),  
разрешен(и) по национални процедури**

**Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация** (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтрият текст е задраскан).

#### **Кратка характеристика на продукта:**

- Точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

*[Текстът по-долу трябва да бъде променен както следва:]*

*[...]*

Установено е, че алелът HLA-B\*5801 се свързва с риск от развитие на свързан с алопуринол синдром на свръхчувствителност и SJS/TEN. Честотата на HLA-B\*5801 алела варира в широки граници между етническите групи: до 20% в популацията от китайци хан, **8 – 15% в тайландската популация**, около 12% в корейската популация и 1 – 2% сред хората с японски или европейски произход.

*[...]*

*[Текстът по-долу трябва да бъде променен както следва:]*

*[...]*

**Трябва да се обмисли скрининг за HLA-B\*5801 преди започване на лечение с алопуринол при пациентски подгрупи, за които е известен висок процент на този алел. Наличието на хронично бъбречно заболяване може да увеличи допълнително риска при тези пациенти. В случай, че няма генотипиране за HLA-B\*5801 при пациенти китайци хан или такива с тайландски или корейски произход, преди започване на лечението ползите трябва да се преценят внимателно и да се счита, че те надвишават възможния висок риск. Използването на генотипиране при други пациентски популации не е установено.**

Ако е известно, че пациентът е носител на HLA-B\*5801 (**особено при пациенти китайци хан, с тайландски или корейски произход**), **не трябва да се започва лечение с алопуринол, освен ако няма други терапевтични опции и се прецени, че ползите надвишават риска.** Необходимо е допълнително наблюдение за признаци на свръхчувствителност или SJS/TEN, а пациентът трябва да бъде информиран за необходимостта от незабавно спиране на лечението при поява на първите симптоми.

**SJS/TEN може все пак да се прояви при пациенти, които не са носители на HLA-B\*5801, без значение от техния етнически произход.**

*[...]*

*[Следното предупреждение трябва да се добави:]*

#### **Нарушения на щитовидната жлеза**

**В дългосрочно, отворено, разширено проучване са наблюдавани повишени нива на TSH (>5.5 µIU/mL) при пациенти на дългосрочно лечение с алопуринол (5,8%). Необходимо е повишено внимание при използване на алопуринол при пациенти с променена функция на щитовидната жлеза.**

- Точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

[Текстът по-долу трябва да бъде променен както следва:]

#### **Цитостатици**

**При приложението на алопуринол и цитостатици (например циклофосфамид, доксорубин, блеомицин, прокарбазин, алкил халогениди) кръвните дискразии се появяват по-често, отколкото когато тези активни вещества се прилагат самостоятелно.**

**Поради това трябва редовно да се проследява кръвната картина.**

[Текстът по-долу трябва да бъде променен както следва:]

#### **Алуминиев хидроксид**

**Ако се приема съпътстващо с алуминиев хидроксид, алопуринол може да има по-слаб ефект. Трябва да има интервал от поне 3 часа между приема на двата лекарствени продукти.**

- Точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

[Текстът по-долу трябва да бъде променен както следва:]

#### **Кърмене**

**Алопуринол и неговият метаболит оксипуринол се екскретират в кърмата. Алопуринол по време на кърмене не се препоръчва.**

- Точка 4.8 Нежелани реакции

[Следните нежелани реакции трябва да се добавят с честота „много редки“:]

**Нарушения на кръвта и лимфната система: агранулоцитоза, тромбоцитопения и апластична анемия.**

**Съобщавани са много редки случаи на тромбоцитопения, агранулоцитоза и апластична анемия, особено при пациенти с нарушена бъбречна и/или чернодробна функция, което засилва нуждата от специални грижи при тази група пациенти.**

[Следните нежелани реакции трябва да се добавят с честота „чести“:]

**Изследвания: повишени нива на тиреостимулиращия хормон в кръвта \***

**\*Наличието на повишени нива на тиреостимулиращия хормон (TSH) в съответните проучвания не съобщава никакво въздействие върху нивата на свободния T4, нито нивата на TSH са показателни за субклиничен хипотиреоидизъм.**

#### **Листовка**

- Точка 2

[Текстът по-долу трябва да бъде променен както следва:]

[...]

Тези сериозни кожни обриви могат да бъдат по-чести при китайци хан, хора от тайландски или **корейски** произход. **Хронично бъбречно заболяване може допълнително да увеличи риска при тези пациенти.**

[...]

[Текстът по-долу трябва да се добави в раздел „Други лекарства и алопуринол таблетки“]

**Ако се приема съпътстващо с алуминиев хидроксид, алопуринол може да има по-слаб ефект. Трябва да има интервал от поне 3 часа между приема на двете лекарства.**

[...]

**При приложението на алопуринол и цитостатици (например циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, прокарбазин, алкил халогениди) кръвните дискразии (изменени клетки в кръвта) се появяват по-често, отколкото когато тези активни вещества се прилагат самостоятелно.**

**Поради това трябва редовно да се проследява кръвната картина.**

[Текстът по-долу трябва да се добави в раздел „Бременност и кърмене“]

**Алопуринол се отделя в кърмата. Не се препоръчва използването на алопуринол по време на кърмене.**

- Точка 4

[Следните нежелани реакции трябва да се добавят с честота „чести (може да засегнат до 1 на 10 души)“]

**Повишено ниво на тиреостимулиращия хормон в кръвта.**

[Следните нежелани реакции трябва да се добавят с честота „много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)“]

**Понякога алопуринол таблетки може да повлияе на кръвта Ви, което може да се прояви като по-лесно от обичайното натъртване, или да имате възпалено гърло или други признаци на инфекция. Тези ефекти обикновено се появяват при хора с чернодробни или бъбречни проблеми. Уведомете Вашия лекар възможно най-скоро.**

### **Приложение III**

**График за изпълнение на настоящото становище**

## График за изпълнение на настоящото становище

|                                                                                                                              |                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Приемане на становището на CMDh:                                                                                             | септември 2017 г., на заседание на CMDh |
| Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:                                   | 28 октомври 2017 г.                     |
| Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба): | 27 декември 2017 г.                     |

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) alopurinolu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), poléková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS) se mohou vzácně vyskytnout při používání alopurinolu a představují známé nežádoucí účinky. Na základě rešerše dostupné literatury byla zjištěna korelace s alelou HLA-B\*5801, avšak s různou intenzitou u různých populací. Vysoká četnost výskytu alely HLA-B\*5801 byla nalezena zejména u čínské populace národnosti Chan, thajské a korejské populace; naproti tomu byla četnost výskytu poněkud nízká v evropské a japonské populaci. Byly rovněž posouzeny dodatečné informace o výhodách screeningu na HLA-B\*5801 před zahájením léčby alopurinolem u pacientů čínské národnosti Chan, Thajců a Korejců s chronickou renální nedostatečností; důkazy účinnosti screeningu pro genotyp HLA-B\*5801 za účelem minimalizace rizika SCAR vyvolaných alopurinolem u podskupin populace asijského původu (čínské národnosti Chan, thajské či korejské národnosti) jsou považovány za dostatečné. Výbor PRAC proto doporučil revizi existujícího textu uvedeného v bodě 4.4 Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) a v bodě 2 příbalové informace (PIL) tak, aby odrážel nejnovější znalosti ohledně rizika vzniku SCAR souvisejících s užíváním alopurinolu u asijských subpopulací. Navíc na základě literatury posouzené v tomto období a s přihlédnutím k tomu, že informace o přípravku febuxostat již obsahují informace týkající se zvýšených hladin tyreostimulačního hormonu (TSH) u pacientů s dlouhodobou léčbou, výbor PRAC usoudil, že body 4.4 a 4.8 SmPC pro alopurinol by měly být aktualizovány tak, aby obsahovaly tyto informace. Dále na základě literatury i údajů po uvedení na trh posouzených v tomto období výbor PRAC usoudil, že bod 4.5 SmPC by měl být aktualizován tak, aby uváděl interval nejméně 3 hodin mezi užíváním hydroxidu hlinitého a alopurinolu, protože při jejich společném podávání se účinek alopurinolu snižuje. Navíc by měl bod 4.5 zahrnovat informace o souběžném podávání alopurinolu a cytostatik, aby byli lékaři lépe informováni o nutnosti monitorace krevního obrazu pacientů. Dále, jelikož je alopurinol vylučován v mateřském mléce a existuje hypotetické riziko nežádoucích reakcí či dokonce alergických reakcí u kojenců, kojící matky by neměly užívat alopurinol a tyto informace by tedy měly být zahrnuty v bodě 4.6 SmPC. Konečně výbor PRAC doporučil aktualizaci bodu 4.8 SmPC tak, aby zahrnoval agranulocytózu, trombocytopenii a aplastickou anémii. PIL by měl být aktualizován v souladu s výše uvedenými informacemi.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se alopurinolu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících alopurinol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem alopurinolu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek/léčivé přípravky  
registrované na vnitrostátní úrovni**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku** (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~).

#### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

*[Následující text má být upraven uvedeným způsobem]*

*[...]*

Bylo prokázáno, že výskyt alely HLA-B\*5801 je spojen s rizikem rozvoje syndromu hypersenzitivity a SJS/TEN souvisejících s alopurinolem. Frekvence výskytu alely HLA-B\*5801 se značně liší u různých etnických skupin: u čínské populace národnosti Chan je výskyt až 20 %, **u thajské populace 8–15 %**, u korejské populace kolem 12 % a u japonské a evropské populace 1–2 %.

*[...]*

*[Následující text má být upraven uvedeným způsobem]*

*[...]*

**Před zahájením léčby alopurinolem je třeba zvážit screening na přítomnost alely HLA-B\*5801 u pacientů z podskupin se známou vysokou prevalencí této alely. Chronické onemocnění ledvin může dále zvýšit riziko u těchto pacientů. Není-li genotypizace u pacientů čínské národnosti Chan, thajského či korejského původu dostupná, je třeba před zahájením terapie přínosy léčby pečlivě vyhodnotit a zvážit, zda převáží možná vyšší rizika. Používání genotypizace není zavedeným postupem u jiných populací pacientů.**

Pokud je však známo, že pacient je nositelem alely HLA-B\*5801 **(zvláště u pacientů čínské národnosti Chan, thajského či korejského původu)**, **nemá se léčba alopurinolem zahajovat, pokud existují jiné vhodné terapeutické možnosti** a pokud očekávaný přínos léčby nepřevýší její rizika. Je třeba zvláště bedlivě sledovat možné příznaky syndromu hypersenzitivity nebo SJS/TEN a informovat pacienta o nutnosti ihned ukončit léčbu, pokud se objeví první symptomy.

**SJS/TEN se může přesto vyskytnout u pacientů, u nichž byla zjištěna negativita HLA-B\*5801, bez ohledu na jejich etnický původ.**

*[...]*

*[Má být přidáno následující varování]*

#### **Poruchy štítné žlázy**

**U pacientů dlouhodobě léčených alopurinolem (5.8 %) v dlouhodobé otevřené prodloužené studii byly pozorovány zvýšené hladiny TSH (> 5,5 µIU/ml). Při podávání alopurinolu pacientům se změněnou funkcí štítné žlázy je nutná opatrnost.**

- Bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

*[Má být přidán následující text]*

#### **Cytostatika**

**Při podávání alopurinolu a cytostatik (např. cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylující halogenidy) dochází ke krevním dyskrasiím častěji, než když jsou tyto léčivé látky podávány samostatně.**

**Proto má být v pravidelných intervalech monitorován krevní obraz.**

*[Má být přidán následující text]*

#### **Hydroxid hlinitý**

**Souběžné podávání alopurinolu a hydroxidu hlinitého může snižovat účinek alopurinolu. Mezi užitím obou léčivých přípravků má být interval nejméně 3 hodiny.**

- Bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

*[Má být přidán následující text]*

#### **Kojení**

**Alopurinol a jeho metabolit oxipurinol se vylučují do lidského mateřského mléka. Alopurinol se nedoporučuje užívat v období kojení.**

- Bod 4.8 Nežádoucí účinky

*[Mají být přidány následující nežádoucí účinky s četností velmi vzácné]*

**Poruchy krve a lymfatického systému: agranulocytóza, trombocytopenie a aplastická anemie.**

**Velmi vzácně byla hlášena trombocytopenie, agranulocytóza a aplastická anemie, zvláště u jednotlivců s poruchou funkce ledvin a/nebo jater, což potvrzuje potřebu zvláštní péče o tuto skupinu pacientů.**

*[Má být přidána následující nežádoucí reakce s četností časté]*

**Vyšetření: zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi\***

**\*Výskyt zvýšené hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH): příslušné studie neprokázaly žádný vliv na hladiny volného T4 nebo vykazovaly hladiny TSH naznačující subklinický hypothyroidismus.**

#### **Příbalová informace**

- Bod 2

*[Následující text má být upraven uvedeným způsobem]*

*[...]*

Takovéto závažné kožní reakce se objevují častěji u osob čínské národnosti Chan, thajského či korejského původu. **Chronické onemocnění ledvin může dále zvýšit riziko u těchto pacientů.**

*[...]*

*[Následující text má být přidán pod Další léčivé přípravky a tablety Allopurinol]*

**Souběžné podávání alopurinolu a hydroxidu hlinitého může snižovat účinek alopurinolu. Mezi užitím obou léků má být interval nejméně 3 hodiny.**

*[...]*

**Při podávání alopurinolu a cytostatik (např. cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylující halogenidy) dochází k poruchám krve častěji, než když jsou tyto léčivé látky podávány samostatně.**

**Proto má být v pravidelných intervalech kontrolován krevní obraz.**

*[Následující text má být přidán pod Těhotenství a kojení]*

**Alopurinol se vylučuje do lidského mateřského mléka. Alopurinol se nedoporučuje užívat v období kojení.**

- Bod 4

*[Má být přidána následující nežádoucí léková reakce s četností časté (může se vyskytnout u až 1 z 10 osob)]*

**Zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi.**

*[Má být přidána následující nežádoucí léková reakce s četností velmi vzácné (může se vyskytnout u až 1 z 10 000 osob)]*

**Tablety alopurinolu mohou sporadicky vyvolat poruchu krve, která se může projevit snazším vznikem modřin než obvykle, nebo můžete zaznamenat bolest v krku či jiné známky infekce. Tyto účinky obvykle nastanou u osob, které mají potíže s játry či ledvinami. Co nejdříve o tom informujte svého lékaře.**

### **Příloha III**

#### **Časový rozvrh zavedení tohoto stanoviska**

## **Časový rozvrh zavedení tohoto stanoviska**

|                                                                                                 |                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Přijetí stanoviska skupinou CMDh:                                                               | Schůze skupiny CMDh v září 2017 |
| Předání překladů dodatků ke stanovisku příslušným státním úřadům:                               | 28. října 2017                  |
| Zavedení stanoviska členskými státy (podání změněného znění držitelem rozhodnutí o registraci): | 27. prosince 2017               |

## **Bilag I**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne  
for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne**

## Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for allopurinol blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Svære kutane bivirkninger (SCARs), såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske syndromer (DRESS), kan i sjældne tilfælde forekomme med allopurinol og er kendte bivirkninger. På baggrund af den tilgængelige litteratur, der blev gennemgået, er der fundet en sammenhæng med allel HLA-B\*5801, men i forskellig grad i forskellige populationer. Især i den Han-kinesiske, thailandske og koreanske population blev der fundet en høj hyppighed af allel HLA-B\*5801, hvorimod hyppigheden er forholdsvis lav i den europæiske og japanske population. Yderligere viden om Han-kinesiske, thailandske eller koreanske patienter med kronisk nyreinsufficiens og fordelene ved at screene for HLA-B\*5801 inden opstart af allopurinol blev også gennemgået, og det vurderes, at der er tilstrækkelig evidens for, at det er effektivt at udføre genotypescreening for HLA-B\*5801 for at minimere risikoen for allopurinolinduceret SCAR i populationsundergrupperne med asiatisk afstamning (Han-kinesisk, thailandsk, koreansk). PRAC vurderede derfor, at den eksisterende ordlyd i pkt. 4.4 i produktresuméet (SPC'et) og i afsnit 2 i indlægssedlen (PIL'en) bør revideres for at afspejle den seneste viden om asiatiske underpopulationer og risikoen for allopurinolrelaterede SCARs. På baggrund af den litteratur, der blev gennemgået i perioden, og taget i betragtning, at produktinformationen for febuxostat allerede indeholder oplysninger relateret til øgede niveauer af thyroideastimulerende hormon (TSH) hos patienter i langvarig behandling, vurderede PRAC desuden, at pkt. 4.4 og 4.8 i SPC'et for allopurinol bør opdateres for at tilføje disse oplysninger. På baggrund af den litteratur og de postmarketingdata, der blev gennemgået i perioden, vurderede PRAC, at pkt. 4.5 i produktresuméet bør opdateres for at tilføje oplysninger om, at der bør være et interval på mindst 3 timer mellem indtagelse af aluminiumhydroxid og allopurinol på grund af den nedsatte virkning af allopurinol ved samtidig administration. Derudover bør der tilføjes oplysninger om samtidig administration af allopurinol og cytostatika i pkt. 4.5 for at gøre det tydeligere for lægerne, at patientens blodtællinger bør monitoreres i sådanne tilfælde. Da allopurinol udskilles i human mælk, og der er en hypotetisk risiko for bivirkninger hos spædbørn, herunder allergiske reaktioner, bør allopurinol ikke anvendes under amning. Denne information bør derfor tilføjes i pkt. 4.6 i produktresuméet. Slutteligt vurderede PRAC, at agranulocytose, trombocytopeni og aplastisk anæmi bør tilføjes i pkt. 4.8 i produktresuméet. Indlægssedlen opdateres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for allopurinol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder allopurinol, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende allopurinol allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

## **Bilag II**

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte  
lægemiddel/lægemidler**

**Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet** (ny tekst med understregning og fed, slettet tekst med ~~understregning~~).

#### **Produktresumé:**

- Pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen:

*[Følgende tekst bør revideres som følger]*

*[...]*

Allel HLA-B\*5801 har vist sig at være forbundet med risikoen for udvikling af allopurinolrelateret overfølsomhedssyndrom og SJS/TEN. Forekomsten af allel HLA-B\*5801 varierer meget mellem forskellige etniske populationer, idet den er op til 20 % i den Han-kinesiske population, 8-15 % i den thailandske population, cirka 12 % i den koreanske population og 1-2 % hos personer af japansk eller europæisk oprindelse.

*[...]*

*[Følgende tekst bør revideres som følger]*

*[...]*

Det bør overvejes at screene for HLA-B\*5801 inden opstart af behandling med allopurinol i patientundergrupper, hvor prævalensen af denne allel vides at være høj. Kronisk nyresygdom kan øge risikoen yderligere hos sådanne patienter. I tilfælde, hvor der ikke foreligger nogen HLA-B\*5801-genotypebestemmelse hos patienter af Han-kinesisk, thailandsk eller koreansk oprindelse, bør fordelene ved behandling evalueres nøje, og der bør kun iværksættes behandling, hvis de vurderes at opveje de potentielle øgede risici. Brugen af genotypebestemmelse er ikke undersøgt i andre patientpopulationer.

Hvis patienten vides at være bærer af HLA-B\*5801 (især patienter af Han-kinesisk, thailandsk eller koreansk oprindelse), bør der ikke opstartes behandling med allopurinol, medmindre der ikke er andre passende behandlingsmuligheder, og fordelene forventes at opveje risiciene. Der skal udvises ekstra opmærksomhed for tegn på overfølsomhedssyndrom eller SJS/TEN, og patienten bør informeres om behovet for straks at stoppe behandlingen i tilfælde af symptomer.

SJS/TEN kan stadig forekomme hos patienter, der testes negative for HLA-B\*5801, uanset deres etniske oprindelse.

*[...]*

*[Der bør tilføjes en advarsel som følger]*

#### **Thyroideaforstyrrelser**

Der er set øgede TSH-værdier (>5,5 µIE/ml) hos patienter i langvarig behandling med allopurinol (5,8 %) i et langvarigt forlængelsesstudie med åben behandling. Der skal udvises forsigtighed, når allopurinol anvendes hos patienter med forandringer i thyroideafunktionen.

- Pkt. 4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

*[Følgende tekst bør tilføjes som følger]*

#### **Cytostatika**

**Bloddyskrasier forekommer hyppigere ved samtidig administration af allopurinol og cytostatika (f.eks. cyclophosphamid, doxorubicin, bleomycin, procarbazin, alkylhalogenider), end når disse aktive stoffer administreres alene.**

**Der bør derfor gennemføres regelmæssig kontrol i form af blodtællinger.**

*[Følgende tekst bør tilføjes som følger]*

#### **Aluminiumhydroxid**

**Allopurinol kan have nedsat virkning, hvis det tages samtidig med aluminiumhydroxid. Der bør være et mellemrum på mindst 3 timer mellem indtagelse af de to lægemidler.**

- Pkt. 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

*[Følgende tekst bør tilføjes som følger]*

#### **Amning**

**Allopurinol og dets metabolit oxipurinol udskilles i human mælk. Det frarådes at anvende allopurinol under amning.**

- Pkt. 4.8 Bivirkninger

*[Følgende bivirkninger bør tilføjes med hyppigheden meget sjælden]*

**Blod og lymfesystem: agranulocytose, trombocytopeni og aplastisk anæmi.**

**Der er modtaget meget sjældne indberetninger om trombocytopeni, agranulocytose og aplastisk anæmi, især hos personer med nedsat nyre- og/eller leverfunktion. Der skal derfor udvises særlig forsigtighed i denne patientgruppe.**

*[Følgende bivirkninger bør tilføjes med hyppigheden almindelig]*

**Undersøgelser: øget indhold af thyroideastimulerende hormon i blodet\***

**\*Forekomsten af øget thyroideastimulerende hormon (TSH) i de relevante studier havde ingen indvirkning på niveauerne af frit T4 eller havde TSH-niveauer, der tydede på subklinisk hypothyreoidisme.**

#### **Indlægsseddel**

- Afsnit 2

*[Følgende tekst bør revideres som følger]*

*[...]*

Disse alvorlige hududslæt kan være hyppigere hos personer af Han-kinesisk, thailandsk **eller koreansk** oprindelse. **Kronisk nyresygdom kan øge risikoen yderligere hos sådanne patienter.**

*[...]*

*[Følgende tekst bør tilføjes som følger under Brug af anden medicin sammen med Allopurinol tabletter]*

**Allopurinol kan have nedsat virkning, hvis det tages samtidig med aluminiumhydroxid. Der bør være et mellemrum på mindst 3 timer mellem indtagelse af de to lægemidler.**

*[...]*

**Bloddyskrasier forekommer hyppigere ved samtidig brug af allopurinol og cytostatika (f.eks. cyclophosphamid, doxorubicin, bleomycin, procarbazin, alkylhalogenider), end når disse aktive stoffer bruges alene.**

**Der bør derfor gennemføres regelmæssig kontrol i form af blodtællinger.**

*[Følgende tekst bør tilføjes som følger under Graviditet og amning]*

**Allopurinol udskilles i human mælk. Du bør ikke tage allopurinol, hvis du ammer.**

- Afsnit 4

*[Følgende bivirkning bør tilføjes med hyppigheden almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)]*

**Øget niveau af thyroideastimulerende hormon i blodet.**

*[Følgende bivirkning bør tilføjes med hyppigheden meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)]*

**Allopurinol tabletter kan nogle gange påvirke blodet. Dette kan vise sig ved, at du får øget tendens til blå mærker eller ondt i halsen eller andre tegn på en infektion. Disse bivirkninger forekommer som regel hos personer med lever- eller nyreproblemer. Kontakt lægen så hurtigt som muligt.**

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

## Tidsplan for implementering af denne indstilling

|                                                                                                                         |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Vedtagelse af CMDh's indstilling:                                                                                       | CMDh-møde september 2017 |
| Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:                          | 28. oktober 2017         |
| Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning): | 27. december 2017        |

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Bewertungsberichts zu den PSURs für Allopurinol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Unter Allopurinol können selten schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR) wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) oder das DRESS-Syndrom (Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) auftreten, sie gehören zu den bekannten Nebenwirkungen. Basierend auf der geprüften verfügbaren Literatur wurde eine Korrelation zum HLA-B\*5801-Allel gefunden, die jedoch bei unterschiedlichen Populationen unterschiedlich hoch ist. Besonders bei den Populationen der Han-Chinesen, Thai und Koreaner wurde das HLA-B\*5801-Allels mit hoher Häufigkeit gefunden, wohingegen die Häufigkeit bei der europäischen und japanischen Population eher niedrig ist. Außerdem wurden Daten zu Han-Chinesen, Thai und koreanischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und dem Nutzen eines Screenings auf HLA-B\*5801 vor Beginn der Behandlung mit Allopurinol geprüft; die Evidenz für den Nutzen eines Genotyp-Screenings auf HLA-B\*5801 zur Verringerung des Risikos von Allopurinol-induzierten SCAR bei Populationssubgruppen mit asiatischer Abstammung (Han-Chinesen, Thai, Koreaner) wird als ausreichend bewertet. Der PRAC war daher der Auffassung, dass der bestehende Wortlaut in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 2 der Packungsbeilage überarbeitet werden sollte, um dem aktuellen Wissensstand zum Risiko von Allopurinol-bedingten SCARs bei asiatischen Subpopulationen Rechnung zu tragen.

Zusätzlich war der PRAC der Auffassung, dass unter Berücksichtigung der während des Berichtszeitraums geprüften Literatur und bereits in der Produktinformation von Febuxostat widerspiegelten Information bezüglich erhöhter Thyreotropinspiegel (TSH) bei Patienten unter Langzeitbehandlung die Abschnitte 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Allopurinol mit dieser Information aktualisiert werden sollten.

Des Weiteren war der PRAC unter Berücksichtigung der während des Berichtszeitraums geprüften Literatur und der Daten nach Markteinführung der Auffassung, dass in Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden sollte, dass aufgrund einer abgeschwächten Wirkung von Allopurinol bei gleichzeitiger Gabe von Aluminiumhydroxid und Allopurinol ein Zeitraum von mindestens 3 Stunden zwischen der Einnahme liegen sollte,.

Außerdem sollten Informationen zur gleichzeitigen Gabe von Allopurinol und Zytostatika in Abschnitt 4.5 aufgenommen werden, um die Ärzte besser über die Notwendigkeit einer Überwachung des Blutbilds in solchen Fällen zu informieren. Desweiteren sollte Allopurinol nicht während der Stillzeit angewendet werden, da es in die Muttermilch übergeht und ein hypothetisches Risiko für unerwünschte Wirkungen, bis hin zu allergischen Reaktionen, bei Neugeborenen besteht. Diese Informationen sollten daher in Abschnitt 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden. Schließlich war der PRAC der Auffassung, dass Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels durch Aufnahme von Agranulozytose, Thrombozytopenie und aplastische Anämie aktualisiert werden sollte. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Allopurinol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Allopurinol enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Allopurinol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedstaaten sowie der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen diese Position der CMDh berücksichtigen.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des / der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen  
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:

- Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

*[Der folgende Text sollte wie angegeben überarbeitet werden]*

*[...]*

Es wurde gezeigt, dass das HLA-B\*5801-Allel mit dem Risiko in Verbindung steht, ein Allopurinol-assoziiertes Hypersensitivitätssyndrom oder SJS/TEN zu entwickeln. Die Häufigkeit des Vorkommens des Allels HLA-B\*5801 variiert stark zwischen verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen: bis zu 20 % in der Population der Han-Chinesen, 8 bis 15 % bei den Thai, etwa 12 % in der Population der Koreaner und 1 bis 2 % der Individuen japanischer oder europäischer Abstammung.

*[...]*

*[Der folgende Text sollte wie angegeben überarbeitet werden]*

*[...]*

- Ein Screening auf HLA-B\*5801 sollte vor Beginn einer Behandlung mit Allopurinol bei Patientensubgruppen mit bekannter hoher Prävalenz dieses Allels erwogen werden. Eine chronische Nierenkrankheit kann das Risiko bei diesen Patienten möglicherweise noch weiter erhöhen. Falls bei Patienten mit Abstammung von Han-Chinesen, Thai oder Koreanern keine Möglichkeit zur Genotypisierung hinsichtlich HLA-B\*5801 besteht, sollte vor Beginn einer Therapie der Nutzen sorgfältig abgewogen werden und er sollte die möglichen höheren Risiken übersteigen. Bei anderen Patientenpopulationen ist die Genotypisierung nicht etabliert.

Wenn bei einem Patienten bekannt ist, dass er Träger eines HLA-B\*5801-Allels ist (insbesondere bei Abstammung von Han-Chinesen, Thai oder Koreanern), sollte Allopurinol nur angewendet werden, wenn keine sinnvollen therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen und der Nutzen die Risiken übersteigt. Es ist dann eine besondere Überwachung des Patienten hinsichtlich der Ausbildung eines Hypersensitivitätssyndroms oder SJS/TEN erforderlich und der Patient ist darüber zu informieren, die Therapie bei den ersten Anzeichen von entsprechenden Symptomen sofort abubrechen.

SJS/TEN kann auch bei Patienten auftreten, die negativ für HLA-B\*5801 sind, unabhängig von ihrer ethnischen Herkunft.

*[...]*

*[Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt werden]*

#### Erkrankungen der Schilddrüse

Bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Allopurinol (5,8 %) in einer offenen Langzeit-Verlängerungsstudie wurden erhöhte TSH-Werte (> 5,5 µIE/ml) beobachtet. Bei der Anwendung von Allopurinol bei Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion ist Vorsicht geboten.

- Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

*[Der folgende Text sollte wie angegeben hinzugefügt werden]*

#### **Zytostatika**

**Bei Gabe von Allopurinol und Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Bleomycin, Procarbazin, Alkylhalogenide) treten Blutbildveränderungen häufiger auf als bei Einzelgabe der Wirkstoffe.**

**Blutbildkontrollen sind daher in regelmäßigen Zeitabständen durchzuführen.**

*[Der folgende Text sollte wie angegeben hinzugefügt werden]*

#### **Aluminiumhydroxid**

**Allopurinol kann bei gleichzeitiger Einnahme von Aluminiumhydroxid eine eingeschränkte Wirkung haben. Zwischen der Einnahme beider Arzneimittel sollten mindestens 3 Stunden liegen.**

- Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

*[Der folgende Text sollte wie angegeben hinzugefügt werden]*

#### **Stillzeit**

**Allopurinol und sein Metabolit Oxipurinol gehen in die Muttermilch über. Während der Stillzeit wird Allopurinol nicht empfohlen.**

- Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

*[Die folgenden Nebenwirkungen sollten mit einer Häufigkeit von „sehr selten“ hinzugefügt werden]*

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Agranulozytose, Thrombozytopenie und aplastische Anämie.**

**Sehr selten wurde das Auftreten von Thrombozytopenie, Agranulozytose und aplastischer Anämie berichtet, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer besonders sorgfältigen Überwachung dieser Patientengruppe.**

*[Die folgende Nebenwirkung sollte mit einer Häufigkeit von „häufig“ hinzugefügt werden]*

#### **Untersuchungen: Thyreotropin im Blut erhöht\***

**\*Bei Auftreten von erhöhtem Thyreotropin (TSH) in den entsprechenden Studien wurden weder Auswirkungen auf den Spiegel von freiem T4 noch TSH-Spiegel, die auf eine subklinische Hypothyreose hindeuten, gemeldet.**

#### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 2

*[Der folgende Text sollte wie angegeben überarbeitet werden]*

[...]

Diese schweren Hautreaktionen können bei Menschen, die von Han-Chinesen, Thailändern **oder Koreanern** abstammen, häufiger auftreten. **Eine chronische Nierenkrankheit kann das Risiko bei diesen Patienten möglicherweise noch weiter erhöhen.**

[...]

*[Der folgende Text sollte wie angegeben unter „Einnahme von Allopurinol-Tabletten zusammen mit anderen Arzneimitteln“ hinzugefügt werden]*

**Allopurinol kann bei gleichzeitiger Einnahme von Aluminiumhydroxid eine eingeschränkte Wirkung haben. Zwischen der Einnahme beider Arzneimittel sollten mindestens 3 Stunden liegen.**

[...]

**Bei Gabe von Allopurinol und Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Bleomycin, Procarbazin, Alkylhalogenide) treten Blutbildveränderungen häufiger auf als bei Einzelgabe der Wirkstoffe.**

**Blutbildkontrollen sind daher in regelmäßigen Zeitabständen durchzuführen.**

*[Der folgende Text sollte wie angegeben unter „Schwangerschaft und Stillzeit“ hinzugefügt werden]*

**Allopurinol geht in die Muttermilch über. Während der Stillzeit wird Allopurinol nicht empfohlen.**

- Abschnitt 4

*[Die folgende Nebenwirkung sollte mit einer Häufigkeit von „häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)“ hinzugefügt werden]*

**Erhöhter Thyreotropinspiegel im Blut.**

*[Die folgende Nebenwirkung sollte mit einer Häufigkeit von „sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)“ hinzugefügt werden]*

**Es kann mitunter vorkommen, dass Allopurinol-Tabletten Einfluss auf Ihr Blut haben, was sich darin äußern kann, dass Sie leichter blaue Flecken bekommen oder dass Halsschmerzen oder anderen Anzeichen einer Infektion auftreten. Diese Auswirkungen treten in der Regel bei Patienten mit Leber- oder Nierenproblemen auf. Wenden Sie sich in einem solchen Fall so bald wie möglich an Ihren Arzt.**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

|                                                                                                                                              |                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Annahme der Stellungnahme der CMDh:                                                                                                          | Sitzung der CMDh im September 2017 |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:                                         | 28.10.2017                         |
| Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 27.12.2017                         |

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-  
ών) κυκλοφορίας**

## Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-σεις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την αλλοπουρινόλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCAR), όπως σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμόλυση (TEN), φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) μπορεί να εμφανιστούν σπάνια με την αλλοπουρινόλη και πρόκειται για γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες. Με βάση την ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας, έχει βρεθεί συσχέτιση με το αλληλόμορφο γονίδιο HLA-B\*5801, διαφορετικής, ωστόσο, έντασης σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Υψηλή συχνότητα του αλληλόμορφου γονιδίου HLA-B\*5801 βρέθηκε κατ' εξοχήν σε πληθυσμούς Κινέζων Χαν, Ταϊλανδών και Κορεατών, ενώ η συχνότητα είναι μάλλον χαμηλή σε πληθυσμούς της Ευρώπης και της Ιαπωνίας. Έγινε επίσης ανασκόπηση των πρόσθετων γνώσεων που αφορούσαν Κινέζους Χαν, Ταϊλανδούς και Κορεάτες ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και του οφέλους του ελέγχου για το HLA-B\*5801 πριν από την έναρξη της θεραπείας με αλλοπουρινόλη, και τα τεκμήρια σχετικά με την αποτελεσματικότητα του γονοτυπικού προληπτικού ελέγχου για το HLA-B\*5801 στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου των επαγόμενων από αλλοπουρινόλη SCAR σε πληθυσμιακές υποομάδες ασιατικής καταγωγής (Κινέζοι Χαν, Ταϊλανδοί, Κορεάτες) θεωρούνται επαρκή. Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι πρέπει να αναθεωρηθεί η υπάρχουσα διατύπωση που περιλαμβάνεται στην παράγραφο 4.4 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και στην παράγραφο 2 του φύλλου οδηγιών χρήσης (ΦΟΧ) ώστε να αντικατοπτρίζει τις πιο πρόσφατες γνώσεις σχετικά με τους ασιατικούς υποπληθυσμούς όσον αφορά τον κίνδυνο ανάπτυξης SCAR που σχετίζονται με την αλλοπουρινόλη. Επιπλέον, με βάση τη βιβλιογραφία που ανασκοπήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου και λαμβάνοντας υπόψη ότι οι πληροφορίες προϊόντος της φεβουξοστάτης περιέχουν ήδη πληροφορίες που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία, η PRAC έκρινε ότι οι παράγραφοι 4.4 και 4.8 της ΠΧΠ της αλλοπουρινόλης θα πρέπει να επικαιροποιηθούν ώστε να συμπεριλάβουν αυτές τις πληροφορίες. Επιπλέον, με βάση τη βιβλιογραφία και τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά που ανασκοπήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου, η PRAC έκρινε ότι η παράγραφος 4.5 της ΠΧΠ θα πρέπει να επικαιροποιηθεί, ώστε να συμπεριλάβει ένα χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 ωρών μεταξύ της λήψης υδροξειδίου του αργιλίου και της λήψης αλλοπουρινόλης, λόγω της εξασθενημένης δράσης της αλλοπουρινόλης όταν συγχωρηγείται. Εκτός αυτού, θα πρέπει να συμπεριληφθούν στην παράγραφο 4.5 πληροφορίες σχετικά με τη συγχωρήγηση αλλοπουρινόλης και κυτταροστατικών προκειμένου να ενημερώνονται καλύτερα οι γιατροί ότι σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται οι ασθενείς με γενικές εξέτασης αίματος. Επιπλέον, καθώς η αλλοπουρινόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και υπάρχει κάποιος υποθετικός κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ακόμα και αλλεργικών αντιδράσεων, σε βρέφη, η αλλοπουρινόλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τον θηλασμό και συνεπώς αυτές οι πληροφορίες θα πρέπει να συμπεριληφθούν στην παράγραφο 4.6 της ΠΧΠ. Τέλος, η PRAC έκρινε ότι απαιτείται επικαιροποίηση της παραγράφου 4.8 της ΠΧΠ ώστε να συμπεριληφθεί η ακοκκιοκυττάρωση, η θρομβοπενία και η απλαστική αναιμία. Το ΦΟΧ επικαιροποιείται αντίστοιχα.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αλλοπουρινόλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) αλλοπουρινόλη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον

βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλλοπουρινόλη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh εισηγείται στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στον αιτούντα/στους κατόχους άδειας κυκλοφορίας να λάβουν δεόντως υπόψη αυτή τη γνώμη της CMDh.

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)  
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος** (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή).

#### **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

- Παράγραφος 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:

*[Το ακόλουθο κείμενο θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής]*

*[...]*

Έχει καταδειχθεί ότι το αλληλόμορφο γονίδιο HLA-B\*5801 συσχετίζεται με κίνδυνο ανάπτυξης συνδρόμου υπερευαισθησίας που σχετίζεται με την αλλοπουρινόλη, καθώς και SJS/TEN. Η συχνότητα του αλληλόμορφου γονιδίου HLA-B\*5801 ποικίλει σημαντικά μεταξύ εθνοτικών πληθυσμών: έως και 20% στον πληθυσμό των Κινέζων Χαν, **8-15% στον πληθυσμό των Ταϊλανδών**, περίπου 12% στον πληθυσμό των Κορεατών και 1-2% σε άτομα Ιαπωνικής και Ευρωπαϊκής καταγωγής.

*[...]*

*[Το ακόλουθο κείμενο θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής]*

*[...]*

Δεν έχει τεκμηριωθεί η χρήση της γονοτυπικής ανάλυσης ως εργαλείου προληπτικού ελέγχου για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία με αλλοπουρινόλη. **Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προληπτικού ελέγχου για το HLA-B\*5801 πριν από την έναρξη της θεραπείας με αλλοπουρινόλη σε υποομάδες ασθενών στις οποίες ο επιπολασμός αυτού του αλληλόμορφου γονιδίου είναι γνωστό ότι είναι υψηλός. Η χρόνια νεφρική νόσος ενδέχεται να αυξήσει επιπλέον τον κίνδυνο σε αυτούς τους ασθενείς. Σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμη η γονοτυπική ανάλυση για το HLA-B\*5801 σε ασθενείς Κινεζικής Χαν, Ταϊλανδικής ή Κορεατικής καταγωγής, θα πρέπει, πριν από την έναρξη της θεραπείας, να αξιολογούνται διεξοδικά τα οφέλη και να κριθεί ότι υπερτερούν των πιθανών μεγαλύτερων κινδύνων. Η χρήση γονοτυπικής ανάλυσης δεν έχει τεκμηριωθεί σε άλλους πληθυσμούς ασθενών.**

Εάν είναι γνωστό ότι ο ασθενής είναι φορέας του HLA-B\*5801 (**ιδιαίτερα σε ασθενείς Κινεζικής Χαν, Ταϊλανδικής ή Κορεατικής καταγωγής**), μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης της **δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη της θεραπείας με αλλοπουρινόλη εκτός εάν δεν υπάρχουν άλλες εύλογες θεραπευτικές επιλογές και** τα οφέλη θεωρείται ότι ξεπερνούν τον κίνδυνο. Απαιτείται επιπλέον επαγρύπνηση για σημεία συνδρόμου υπερευαισθησίας ή SJS/TEN και θα πρέπει να ενημερώνεται ο ασθενής για την ανάγκη άμεσης διακοπής της θεραπείας με την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων.

**Τα SJS/TEN μπορούν ωστόσο να εμφανιστούν και σε ασθενείς που είναι αρνητικοί για το HLA-B\*5801 ανεξάρτητα από την εθνοτική τους καταγωγή.**

*[...]*

*[Πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση ως εξής]*

#### **Διαταραχές θυρεοειδούς**

**Σε μια μακροχρόνια ανοικτή μελέτη επέκτασης παρατηρήθηκαν αυξημένες τιμές TSH (>5,5 μIU/mL) σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με αλλοπουρινόλη (5,8%). Απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται αλλοπουρινόλη σε ασθενείς με μεταβολές της θυρεοειδικής λειτουργίας.**

- Παράγραφος 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

[Το παρακάτω κείμενο θα πρέπει να προστεθεί ως εξής]

#### **Κυτταροστατικά**

**Με τη χορήγηση αλλοπουρινόλης και κυτταροστατικών (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, μπλεομυκίνη, προκαρβαζίνη, αλκυλαλογονίδια) εμφανίζονται συχνότερα δυσκρασίες του αίματος από ό,τι όταν οι δραστικές ουσίες χορηγούνται μεμονωμένα.**

**Επομένως, η παρακολούθηση της γενικής εξέτασης αίματος θα πρέπει να πραγματοποιείται σε τακτά χρονικά διαστήματα.**

[Το παρακάτω κείμενο θα πρέπει να προστεθεί ως εξής]

#### **Υδροξείδιο του αργιλίου**

**Εάν χορηγηθεί ταυτόχρονα υδροξείδιο του αργιλίου, ενδέχεται να εξασθενήσει η δράση της αλλοπουρινόλης. Θα πρέπει να παρεμβάλλεται ένα χρονικό διάστημα διάρκειας τουλάχιστον 3 ωρών μεταξύ της λήψης των δύο φαρμάκων.**

- Παράγραφος 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

[Το παρακάτω κείμενο θα πρέπει να προστεθεί ως εξής]

#### **Θηλασμός**

**Η αλλοπουρινόλη και ο μεταβολίτης της οξιπουρινόλη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Δεν συνιστάται η χορήγηση αλλοπουρινόλης κατά τη διάρκεια του θηλασμού.**

- Παράγραφος 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

[Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστίθενται με ένδειξη συχνότητας «Πολύ σπάνιες»]

**Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: ακοκκιοκυττάρωση, θρομβοπενία και απλαστική αναιμία.**

**Έχουν γίνει πολύ σπάνιες αναφορές που αφορούν τη θρομβοπενία, την ακοκκιοκυττάρωση και την απλαστική αναιμία, ιδιαίτερα σε άτομα με διαταραγμένη νεφρική και/ή ηπατική λειτουργία, γεγονός που ενισχύει την ανάγκη για ιδιαίτερη φροντίδα σε αυτές τις ομάδες ασθενών.**

[Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί με ένδειξη συχνότητας «Συχνή»]

**Παρακλινικές εξετάσεις: αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη στο αίμα\***

**\* Η εμφάνιση αυξημένης θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) στις σχετικές μελέτες δεν συνοδεύεται από την αναφορά κάποιας επίδρασης στα επίπεδα της ελεύθερης T4 και ούτε παρατηρήθηκαν επίπεδα TSH ενδεικτικά υποκλινικού υποθυρεοειδισμού.**

#### **Φύλλο οδηγιών χρήσης**

- Παράγραφος 2

[Το ακόλουθο κείμενο θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής]

[...]

Αυτές οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις μπορεί να είναι πιο συχνές σε άτομα Κινεζικής Χαν, Ταϊλανδικής ή Κορεατικής καταγωγής. Η χρόνια νεφρική νόσος ενδέχεται να αυξάνει επιπλέον τον κίνδυνο σε αυτούς τους ασθενείς.

[...]

[Το παρακάτω κείμενο θα πρέπει να προστεθεί ως εξής κάτω από την παράγραφο «Άλλα φάρμακα και δισκία Αλλοπουρινόλης»]

Εάν χορηγηθεί ταυτόχρονα υδροξείδιο του αργιλίου, ενδέχεται να εξασθενήσει η δράση της αλλοπουρινόλης. Θα πρέπει να παρεμβάλλεται ένα χρονικό διάστημα διάρκειας τουλάχιστον 3 ωρών μεταξύ της λήψης των δύο φαρμάκων.

[...]

Με τη χορήγηση αλλοπουρινόλης και κυτταροστατικών (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, μπλεομυκίνη, προκαρβαζίνη, αλκυλαλογονίδια) εμφανίζονται συχνότερα δυσκρασίες του αίματος από ό,τι όταν οι δραστικές ουσίες χορηγούνται μεμονωμένα.

Επομένως, η παρακολούθηση της γενικής εξέτασης αίματος θα πρέπει να πραγματοποιείται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

[Το παρακάτω κείμενο θα πρέπει να προστεθεί ως εξής κάτω από την παράγραφο «Κύηση και θηλασμός»]

- Η αλλοπουρινόλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Δεν συνιστάται η χορήγηση αλλοπουρινόλης κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Παράγραφος 4

[Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου θα πρέπει να προστεθεί με ένδειξη συχνότητας «Συχνή» (ενδέχεται να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα)]

Αυξημένο επίπεδο θυρεοειδοτρόπου ορμόνης στο αίμα.

[Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου θα πρέπει να προστεθεί με ένδειξη συχνότητας «Πολύ σπάνια» (ενδέχεται να επηρεάσει έως και 1 στα 10.000 άτομα)]

Ενίοτε, τα δισκία αλλοπουρινόλης ενδέχεται να επηρεάσουν το αίμα σας, γεγονός το οποίο μπορεί να εκδηλωθεί ως ευκολότερη από ό,τι συνήθως εμφάνιση μωλώπων ή μπορεί να εμφανίσετε πονόλαιμο ή άλλα σημεία λοίμωξης. Αυτές οι επιδράσεις συνήθως εμφανίζονται σε άτομα με ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα. Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

## Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

|                                                                                                         |                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Έγκριση της γνώμης της CMDh:                                                                            | Συνεδρίαση της CMDh τον Σεπτέμβριο του 2017 |
| Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:             | 28 Οκτωβρίου 2017                           |
| Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας): | 27 Δεκεμβρίου 2017                          |

## **Anexo I**

### **Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre el informe periódico de seguridad (IPS) para alopurinol, las conclusiones científicas son las siguientes:

Raramente pueden producirse reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), tales como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrolisis epidérmica tóxica (TEN), reacción adversa con eosinofilia y síndromes sistémicos (DRESS) con el uso de alopurinol y constituyen efectos adversos conocidos. En vista de la documentación revisada disponible, se ha demostrado una correlación con el alelo HLA-B\*5801 de distinta intensidad en diversas poblaciones. Se ha establecido una frecuencia alta del alelo HLA-B\*5801 especialmente en la población china Han, tailandesa y coreana, en tanto que la frecuencia es relativamente baja en la población europea y japonesa. Asimismo, se revisó más información sobre pacientes de la población china Han, tailandesa o coreana con insuficiencia renal crónica y el beneficio de las pruebas de detección para el alelo HLA-B\*5801 antes de iniciar el tratamiento con alopurinol y la evidencia de efectividad de la detección del genotipo HLA-B\*5801 para reducir el riesgo de reacciones cutáneas graves causadas por alopurinol en subgrupos de población de ascendencia asiática (población china Han, tailandesa y coreana) se considera suficiente. Por lo tanto, el PRAC consideró necesario efectuar cambios en la redacción actual de la sección 4.4 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto y en la sección 2 del prospecto para reflejar la información más reciente sobre el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves relacionadas con alopurinol en subpoblaciones asiáticas. Además, en vista de la documentación revisada durante este periodo y teniendo en cuenta que la información sobre el producto de febuxostat ya contiene información sobre los valores elevados de la hormona estimulante del tiroides (TSH) en pacientes sometidos en tratamiento prolongado con febuxostat, el PRAC consideró que las secciones 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica de alopurinol se deben actualizar con arreglo a estos datos recientes. Además, basándose en la documentación así como en los datos posteriores a la comercialización sometidos a revisión durante el periodo, el PRAC consideró que la sección 4.5 de la Ficha Técnica se debe actualizar para incluir un intervalo de al menos 3 horas entre la toma de hidróxido de aluminio y alopurinol debido al efecto atenuado de alopurinol cuando se administra en combinación con hidróxido de aluminio. Además, la información sobre la administración concomitante de alopurinol y citostáticos se debe incluir en la sección 4.5 a fin de informar mejor al médico de que en estos casos el paciente debe someterse a controles hematológicos periódicos. Asimismo, como alopurinol se excreta por la leche materna y es probable que se produzcan efectos adversos en lactantes, incluso reacciones alérgicas, alopurinol no debe utilizarse durante el periodo de lactancia y esta información se debe incluir en la sección 4.6 de la Ficha Técnica. Por último, el PRAC consideró que la sección 4.8 de la Ficha Técnica se debe actualizar para que incluya agranulocitosis, trombocitopenia y anemia aplásica. El prospecto se actualiza en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la Autorización de Comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para alopurinol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen alopurinol no ha variado sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización o autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen alopurinol y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización de la UE, el CMDh recomienda que los correspondientes Estados

Miembros y solicitantes/titulares de la autorización de comercialización tengan debidamente en cuenta este dictamen del CMDh.

## **Anexo II**

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s)  
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Las modificaciones se incluirán en las secciones pertinentes de la Información del Producto (texto nuevo, **subrayado y en negrita**, texto suprimido, ~~tachado mediante una línea~~).

#### Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto:

- Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:

*[El siguiente texto debe actualizarse en los siguientes términos]*

*[...]*

Se ha demostrado que el alelo HLA-B \* 5801 está asociado con el riesgo de desarrollar el síndrome de hipersensibilidad y SSJ/NET relacionado con alopurinol. La frecuencia del alelo HLA-B \* 5801 varía ampliamente entre las diferentes etnias: hasta un 20% en la población china Han, **entre un 8-15% en la población tailandesa**, sobre un 12% en la población coreana y entre un 1-2% en individuos de origen japonés o europeo.

*[...]*

*[El siguiente texto debe actualizarse en los siguientes términos]*

*[...]*

**Debe considerarse la detección del alelo HLA-B\*5801 antes de iniciar el tratamiento con alopurinol en subgrupos de pacientes en los que se sabe que la prevalencia de este alelo es alta. Además, el riesgo de padecer insuficiencia renal crónica puede aumentar en estos pacientes. En caso de que la determinación del genotipo de HLA-B\*5801 no esté disponible en pacientes con ascendencia china Han, tailandesa o coreana, se deben evaluar detenidamente los beneficios y considerar si los beneficios superan los posibles riesgos mayores antes de iniciar el tratamiento. No se ha establecido el uso de la determinación del genotipo en otras poblaciones de pacientes.**

Si el paciente sabe que es portador de HLA-B\*5801**(especialmente en aquellos pacientes con ascendencia china Han, tailandesa o coreana, no debe iniciarse el tratamiento con alopurinol a menos que no existan otras opciones terapéuticas aceptables y** los beneficios potenciales superan los posibles riesgos. Es necesario controlar la aparición de signos de síndrome de hipersensibilidad o SSJ/NET, el paciente debe ser informado de la necesidad de interrumpir el tratamiento tras la primera aparición de los síntomas.

SSJ/NET **puede aparecer en pacientes que han dado negativo en la prueba de HLA-B\*5801, independientemente de su origen étnico.**

*[...]*

*[Debe añadirse una advertencia en los siguientes términos]*

#### **Trastornos tiroideos**

**Se han observado valores elevados de la hormona estimulante del tiroides (TSH)(>5,5 µIU/ml) en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con alopurinol (5,8%) en la extensión de los estudios abiertos a largo plazo. Alopurinol debe administrarse con precaución a los pacientes con alteración de la función tiroidea.**

- Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción]

*[Debe añadirse el siguiente texto en los siguientes términos]*

## Citostáticos

En la administración de alopurinol en combinación con citostáticos (p.ej. ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, halogenuros de alquilo), las discrasias sanguíneas se producen con más frecuencia que cuando estos principios activos se administran solos.

Por lo tanto, se deben realizar controles hematológicos periódicos.

*[Debe añadirse el siguiente texto en los siguientes términos]*

## Hidróxido de aluminio

Si se toma hidróxido de aluminio de manera concomitante, alopurinol puede tener un efecto atenuado, por lo que es conveniente dejar un intervalo de al menos 3 horas entre la toma de ambos medicamentos.

- Sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

*[Debe añadirse el siguiente texto en los siguientes términos]*

## Lactancia

Alopurinol y su metabolito oxipurinol se excretan por la leche materna. No se recomienda el uso de alopurinol durante el periodo de lactancia.

- Sección 4.8 Reacciones adversas

*[Se deben añadir las siguientes reacciones adversas con frecuencia muy rara]*

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, trombocitopenia y anemia aplásica.

En raras ocasiones se han recibido casos de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, especialmente en pacientes con insuficiencia de la función renal y/o hepática, lo cual refuerza la necesidad de una atención especial en este grupo de pacientes.

*[Se deben añadir los siguientes efectos adversos con frecuencia frecuente]*

Exploraciones complementarias: aumento de la hormona estimulante del tiroides (TSH)\*

\*Los casos de aumento de la hormona estimulante del tiroides (TSH) en los correspondientes estudios no notificaron ningún efecto en las concentraciones de T4 libre ni presentaron unos niveles de TSH indicativos de hipotiroidismo subclínico.

## **Prospecto**

- Sección 2

*[El siguiente texto debe actualizarse en los siguientes términos]*

*[...]*

Estas reacciones graves de la piel pueden ser más frecuentes en personas de origen chino han, tailandés **o coreano**. **Además, el riesgo de padecer insuficiencia renal crónica puede aumentar en estos pacientes.**

*[...]*

*[El siguiente texto debe actualizarse en los siguientes términos en Toma de otros medicamentos]*

**Si se toma hidróxido de aluminio de manera concomitante, alopurinol puede tener un efecto atenuado, por lo que es conveniente dejar un intervalo de al menos 3 horas entre la toma de ambos medicamentos.**

[...]

**En la administración de alopurinol en combinación con citostáticos (p.ej. ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, halogenuros de alquilo), las discrasias sanguíneas se producen con más frecuencia que cuando estos principios activos se administran solos.**

**Por lo tanto, se deben realizar controles hematológicos periódicos.**

*[El siguiente texto debe añadirse en los siguientes términos en Embarazo y lactancia]*

**Alopurinol pasa a la leche materna. No se recomienda el uso de alopurinol durante el periodo de lactancia.**

- Sección 4

*[Se debe añadir el siguiente efecto adverso con una frecuencia frecuente (puede afectar al menos 1 de cada 10 pacientes)]*

**Valores elevados de la hormona estimulante del tiroides en sangre.**

*[Se debe añadir el siguiente efecto adverso con una frecuencia muy rara (puede afectar al menos 1 de cada 10.000 pacientes)]*

**En ocasiones, los comprimidos de alopurinol pueden producir efectos sobre la sangre que se manifiestan con la aparición de hematomas más habituales de lo normal, dolor de garganta u otros signos de infección. Estos efectos suelen producirse en personas con problemas renales o hepáticos. Informe a su médico lo antes posible si tiene cualquiera de estos síntomas.**

### **Anexo III**

#### **Calendario para la implementación de este dictamen**

## Calendario para la implementación de este dictamen

|                                                                                                                                                   |                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Adopción del dictamen del CMDh:                                                                                                                   | Reunión del CMDh en septiembre de 2017 |
| Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:                                                    | 28 de octubre de 2017                  |
| Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización): | 27 de diciembre de 2017                |

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet allopurinooli perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Masked naha kõrvaltoimed nagu näiteks Stevens-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemse sündroomiga (DRESS) võivad allopurinooli kasutamisel tekkida harva ning need on selle ravimi teadaolevad kõrvaltoimed. Tuginedes olemasolevale läbivaadatud kirjandusele, on leitud korrelatsioon HLA-B\*5801 alleeliga, kuid selle intensiivsus erinevates populatsioonides varieerub. HLA-B\*5801 alleeli kõrget esinemissagedust on leitud eriti Hiina Han'i, Tai ja Korea populatsioonides, samal ajal kui selle esinemissagedus Euroopa ning Jaapani populatsioonides on pigem madal. Samuti vaadati läbi lisateave kroonilise neerupuudulikkusega Hiina Han'i, Tai või Korea päritolu patsientide kohta ja HLA-B\*5801 skriinimise eeliste kohta enne ravi alustamist allopurinooliga ning tõendid HLA-B\*5801 genotüübi skriinimise efektiivsuse kohta enne allopurinool-ravi alustamist allopurinoolist põhjustatud raskete naha kõrvaltoimete riski minimeerimiseks aasia päritoluga (Hiina Han'i, Tai, Korea) populatsiooni alagruppides leidsid kinnitust. Seetõttu pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks üle vaadata ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 ning pakendi infolehe lõigus 2 toodu, et kaasajastada seda kõige ajakohasema teabega aasia alampopulatsioonides esineva allopurinoolist põhjustatud raskete naha kõrvaltoimete tekke riski kohta. Lisaks, tuginedes perioodi jooksul teostatud kirjanduse ülevaatele ning võttes arvesse, et febüksostaadi ravimiteave juba sisaldab teavet kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taseme tõusu kohta pikaajalisel ravil olevatel patsientidel, otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et allopurinooli ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.4 ning 4.8 tuleb antud teave lisada. Tuginedes perioodi jooksul teostatud kirjanduse ning turuletuleku järgsete andmete ülevaatele, otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee täiendavalt, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5 tuleb kaasajastada, lisades teabe vähemalt 3 tunni pikkuse intervalli vajalikkuse kohta alumiiniumhüdrosiidi ja allopurinooli võtmisel, kuna nende koosvõtmisel allopurinooli toime nõrgeneb. Lisaks tuleb täiendada lõiku 4.5 allopurinooli ja tsütostaatikumide koosmanustamise kohta, et paremini teavitada arste patsiendi vererakkude arvu monitoorimise vajalikkusest sellistel juhtudel. Peale selle eritub allopurinool rinnapiima ning esineb hüpoteetiline risk kõrvaltoimete (sh isegi allergiliste reaktsioonide) tekkeks imikul, seetõttu ei tohi allopurinooli imetamise ajal kasutada ning sellest tulenevalt tuleb antud teave lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.6. Lõpuks pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks ka ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.8 täiendamist, lisamaks agranulotsütoos, trombotsütopeeniat ning aplastiline aneemia. Pakendi infolehte kaasajastatakse vastavalt.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Allopurinooli kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusele, et allopurinooli sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele allopurinooli sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse** (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud).

#### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

- Lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel:

*[Allpool toodud tekst tuleb üle vaadata järgmiselt]*

*[...]*

On näidatud seost HLA-B\*5801 alleeli esinemise ja allopurinoolist tingitud ülitundlikkussündroomi ja SJS/TEN tekke vahel. HLA-B\*5801 alleeli esinemissagedus erineb suuresti etniliste populatsioonide vahel: esineb kuni 20%-l Hiina Han'i populatsioonis, **8-15%-l Tai populatsioonis**, umbes 12%-l Korea populatsioonis ja 1-2%-l Jaapani ja Euroopa päritolu isikutel.

*[...]*

*[Allpool toodud tekst tuleb üle vaadata järgmiselt]*

*[...]*

**HLA-B\*5801 skriinimist tuleb kaaluda enne ravi alustamist allopurinooliga nendes patsientide alarühmades, kus on teada selle alleeli kõrge esinemissagedus. Krooniline neeruhaigus võib nende patsientide jaoks riski veelgi suurendada. Kui HLA-B\*5801 genotüübi skriinimine pole Hiina Han'i, Tai või Korea päritoluga isikute puhul võimalik, tuleb enne ravi alustamist selle eeliseid põhjalikult hinnata ning arvestada võimalike suurenenud riskidega. Genotüübi määramist ei ole hinnatud teistes patsientide populatsioonides.**

Kui on teada, et patsient on HLA-B\*5801 alleeli kandja (**eriti Hiina Han'i, Tai või Korea päritolu isikute puhul**), **ei tohi ravi allopurinooliga alustada, välja arvatud juhul kui puuduvad teised sobivad ravivõimalused ning** kui oodatav kasu ületab riskid. Neid patsiente tuleb väga tähelepanelikult jälgida ülitundlikkussündroomi või SJS/TEN sümptomite tekke osas ja patsiente tuleb teavitada vajadusest koheselt ravi katkestada nende nähtude ilmnemisel.

**SJS/TEN võib siiski tekkida olenemata etnilisest päritolust ka patsientidel, kes on HLA-B\*5801 suhtes negatiivsed.**

*[...]*

*[Lisada tuleb järgmine hoiatus]*

#### **Kilpnäärmehäired**

**TSH-väärtuste tõusu (>5,5 µIU/ml) täheldati pikaajalist ravi allopurinooliga saavatel patsientidel (5,8%) pikaajalistes avatud jätku-uuringutes. Allopurinooli kasutamisel patsientidel, kellel on kilpnäärme funktsioonis muutusi, peab olema ettevaatlik.**

- Lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

*[Allpool toodud tekst tuleb lisada järgmiselt]*

#### **Tsütostaatikumid**

**Allopurinooli manustamisel koos tsütostaatikumidega (nt tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, bleomütsiin, prokarbasiin, alküülhaliidid) ilmnevad vere düskraasiad sagedamini kui nende toimeainete kasutamisel eraldi.**

**Seetõttu tuleb regulaarselt monitoorida vererakkude arvu.**

*[Allpool toodud tekst tuleb lisada järgmiselt]*

### **Alumiiniumhüdroksiid**

**Kui alumiiniumhüdroksiidi võetakse samaaegselt, võib allopurinooli toime nõrgeneda. Nende kahe ravimi võtmise vahel peab olema vähemalt 3-tunnine intervall.**

- Lõik 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

*[Allpool toodud tekst tuleb lisada järgmiselt]*

### **Imetamine**

**Allopurinool ning selle metaboliit oksüpurinool erituvad rinnapiima. Allopurinooli kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav.**

- Lõik 4.8 Kõrvaltoimed

*[Järgnevad kõrvaltoimed tuleb lisada esinemissagedusega „väga harv“]*

**Vere ja lümfisüsteemi häired: agranulotsütoos, trombotsütopeenia ja aplastiline aneemia.**

**Väga harva on teatatud trombotsütopeeniast, agranulotsütoosist ja aplastilisest aneemiast, eelkõige neeru ja/või maksafunktsiooni häiretega isikutel, mille tõttu peab selle patsiendirühma puhul olema eriti ettevaatlik.**

*[Järgnevad kõrvaltoimed tuleb lisada esinemissagedusega „sage“]*

**Uuringud: kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse tõus veres\***

**\*Kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) tõusu ilmnemisel uuringutes ei teatatud mõjust vaba T4 tasemetele ega subkliinilisele hüpotüreoidismile viitavast TSH tasemest.**

### **Pakendi infoleht**

- Lõik 2

*[Allpool toodud tekst tuleb üle vaadata järgmiselt]*

*[...]*

Need tõsised nahareaktsioonid võivad esineda sagedamini Hiina Han'i, Tai **või Korea** populatsioonis. **Krooniline neeruhaigus võib nende patsientide jaoks riski veelgi suurendada.**

*[...]*

*[Allpool toodud tekst tuleb lisada järgmiselt „Muud ravimid ja allopurinool tabletid“ alla]*

**Kui alumiiniumhüdroksiidi võetakse samaaegselt, võib allopurinooli toime nõrgeneda. Nende kahe ravimi võtmise vahel peab olema vähemalt 3-tunnine intervall.**

[...]

**Allopurinooli manustamisel koos tsütostaatikumidega (nt tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, bleomütsiin, prokarbasiin, alküülhaliidid) ilmnevad vere düskraasiad sagedamini kui nende toimeainete kasutamisel eraldi.**

**Seetõttu tuleb regulaarselt monitoorida vererakkude arvu.**

*[Allpool toodud tekst tuleb lisada järgmiselt „Rasedus ja imetamine“ alla]*

**Allopurinool eritub rinnapiima. Allopurinooli kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav.**

- Lõik 4

*[Järgnev kõrvaltoime tuleb lisada esinemissagedusega „sage“ (võib esineda kuni 1 kasutajal 10st)]*

**Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse tõus veres.**

*[Järgnev kõrvaltoime tuleb lisada esinemissagedusega „väga harv“ (võib esineda kuni 1 kasutajal 10 000st)]*

**Vahetevahel võivad allopurinooli tabletid mõjutada teie verd, mistõttu võivad verevalumid tekkida tavalisest kergemini, või siis võib tekkida kurguvalu või muud infektsiooni nähud. Need kõrvaltoimed tekivad tavaliselt inimestel, kellel on probleeme maksa või neerudega. Pöörduge arsti poole niipea kui võimalik.**

### **III lisa**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**

## Seisukoha rakendamise ajakava

|                                                                                                                      |                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine: | Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek septembris, 2017 |
| Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:                                            | 28.10.2017                                                                                                             |
| Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):                                   | 27.12.2017                                                                                                             |

## **Liite I**

### **Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt allopurinolia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Allopurinolin käytön yhteydessä voi harvoin esiintyä vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia (SCAR), kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) tai lääkkeeseen liittyviä yleisoireisia eosinofiilisiä reaktioita (DRESS). Ne ovat tunnettuja haittavaikutuksia. Käytettävissä olevan kirjallisuuden tarkastelun perusteella näillä haittavaikutuksilla on havaittu korrelaatio HLA-B\*5801-alleeliin, jonka yleisyys vaihtelee populaatioiden mukaan. Erityisesti han-kiinalaisilla, thaimaalaisilla ja korealaisilla populaatioilla todettiin suuri HLA-B\*5801-alleelin esiintymistiheys, kun taas eurooppalaisilla ja japanilaisilla populaatioilla esiintymistiheys on pienekkö. Lisäksi arvioitiin lisätietoja kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista han-kiinalaisista, thaimaalaisista ja korealaisista potilaista sekä HLA-B\*5801-alleeliseulonnan hyödyistä ennen allopurinolihoitoa aloittamista. Näyttö HLA-B\*5801-genotyypin seulonnan tehokkuudesta allopurinolin aiheuttamien vaikeiden ihoon liittyvien haittavaikutusten (SCAR) riskin minimoimiseksi aasialaista syntyperää (han-kiinalaista, thaimaalasta tai korealaista) olevissa potilasryhmissä todetaan riittäväksi. Sen vuoksi PRAC katsoo, että nykyinen teksti tulee muuttaa valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 sekä pakkausselosteen kohdassa 2 vastaamaan uusinta tietoa aasialaisten populaatioiden riskistä saada allopurinolin aiheuttamia vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia. Lisäksi ajanjakson tutkimusten tarkastelun perusteella ja ottaen huomioon, että febuksostaatin valmistetiedoissa kerrotaan jo pitkäaikaishoitoa saavien potilaiden suurentuneesta tyreotropiinin (TSH) määrästä, PRAC katsoo, että allopurinolin valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4 ja 4.8 on lisättävä vastaavat tiedot. Edelleen ajanjakson aikana tarkastellun tutkimuskirjallisuuden sekä myyntiintulon jälkeisten tietojen perusteella PRAC katsoo, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5 tulee lisätä tieto vähintään 3 tunnin aikavälistä alumiinihydroksidin ja allopurinolin ottamisen välillä, koska valmisteiden samanaikainen ottaminen heikentää allopurinolin tehoa. Lisäksi kohtaan 4.5 tulee lisätä tieto allopurinolin ja sytostaattien samanaikaisesta käytöstä, jotta lääkärit olisivat tietoisia, että potilaiden verisolujen määrää pitää tällaisissa tilanteissa tarkkailla. Koska allopurinoli erittyy äidinmaitoon ja sen vuoksi on hypoteettinen riski, että vauva saa haittavaikutuksia tai jopa allergisia reaktioita, imettävien potilaiden ei pidä käyttää allopurinolia. Tämä tieto on lisättävä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.6. Viimeiseksi PRAC katsoo, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 tulee lisätä maininta agranulosytoosista, trombosytopeniasta ja aplastisesta anemiasta. Pakkausseloste päivitetään vastaamaan näitä muutoksia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Allopurinolia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että allopurinolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin allopurinolia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee, että jäsenvaltiot sekä hakijat tai myyntiluvan haltijat, joita asia koskee, ottavat CMDh:n lausunnon asianmukaisesti huomioon.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset** (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on-).

#### **Valmisteyhteenvedo:**

- Kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:

*[Tekstiä on muutettava seuraavasti:]*

*[...]*

HLA-B\*5801-alleelin on osoitettu liittyvän allopurinolista johtuvan yliherkkyyssreaktion ja SJS/TEN:in riskiin. HLA-B\*5801-alleelin esiintyvyys vaihtelee huomattavasti etnisten populaatioiden kesken: sen esiintyvyys on jopa 20 % han-kiinalaisilla, 8–15 % thaimaalaisilla, noin 12 % korealaisilla ja 1–2 % alkuperältään japanilaisilla tai eurooppalaisilla potilailla.

*[...]*

*[Tekstiä on muutettava seuraavasti:]*

*[...]*

HLA-B\*5801-alleelin seulontaa tulee harkita ennen allopurinolihoitoa aloittamista sellaisissa potilasryhmissä, joissa alleelin esiintyvyyden tiedetään olevan suuri. Krooninen munuaissairaus saattaa suurentaa tällaisilla potilailla riskiä entisestään. Jos HLA-B\*5801-genotyyppitystä ei ole saatavilla han-kiinalaista, thaimaalasta tai korealaista syntyperää oleville potilaille, lääkärin tulee harkita ennen hoidon aloittamista huolellisesti, ylittävätkö hoidon hyödyt mahdolliset suurentuneet riskit. Genotyyppityksen käyttöä ei ole määritelty muissa potilaspopulaatioissa.

Jos potilaan tiedetään olevan HLA-B\*5801-alleelin kantaja, (etenkin jos hän on han-kiinalaista, thaimaalasta tai korealaista syntyperää), allopurinolihoitoa ei pidä aloittaa, paitsi jos muita hyväksyttäviä hoitovaihtoehtoja ei ole ja siitä saatavien hyötyjen odotetaan ylittävän riskit. Potilasta on seurattava erityisen tarkasti yliherkkyysoireyhtymän tai SJS/TEN:n varalta ja potilaalle on kerrottava tarpeesta lopettaa hoito välittömästi, jos joitakin oireita ilmaantuu.

SJS/TEN saattaa ilmetä myös potilailla, joista on todettu, ettei heillä ole HLA-B\*5801-alleelia – etnisestä syntyperästä riippumatta.

*[...]*

*[Seuraava varoitus lisättävä:]*

#### **Kilpirauhassairaudet**

Pitkäaikaisessa, avoimessa jatkotutkimuksessa havaittiin, että pitkäaikaista allopurinolihoitoa saavilla potilailla (5,8 %) esiintyi suurentuneita TSH-arvoja (>5,5 µU/ml). Allopurinolin antamisessa on noudatettava varovaisuutta, kun potilaalla on kilpirauhasen toiminnan muutoksia.

- Kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset]

*[Seuraava teksti lisättävä:]*

#### **Sytostaatit**

Kun allopurinolia annetaan samanaikaisesti sytostaattien kanssa (esim. syklofosfamidi, doksorubisiini, bleomysiini, prokarbatsiini, alkyylihalogenidi) saattaa veridyskrasioita esiintyä yleisemmin kuin silloin, jos näitä aktiivisia aineita annettaisiin yksinään.

Siksi tällaisille potilaille on tehtävä säännöllisin väliajoin verisolujen määrän tarkistus.

*[Seuraava teksti lisättävä:]*

#### **Alumiinihydroksidi**

Jos allopurinolia otetaan yhdessä alumiinihydroksidin kanssa, allopurinolin vaikutus saattaa heikentyä. Näiden lääkkeiden ottamisen välillä on annettava kuluu vähintään kolme tuntia.

- Kohta 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

*[Seuraava teksti lisättävä:]*

#### **Imetys**

Allopurinoli ja sen metaboliitti oksipurinoli erittyvät äidinmaitoon. Allopurinolia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

- Kohta 4.8 Haittavaikutukset

*[Lisättävä seuraavat haittavaikutukset, joiden yleisyys on hyvin harvinainen:]*

Veri ja imukudos: agranulosytoosi, trombosytopenia ja aplastinen anemia.

Trombosytopeniasta, agranulosytoosista ja aplastisesta anemiasta on saatu hyvin harvinaisia ilmoituksia, ja niitä on tullut erityisesti henkilöistä, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt, mikä vahvistaa erityisen huolellisuuden tarvetta tämän potilasryhmän kohdalla.

*[Lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka yleisyys on yleinen:]*

Tutkimukset: suurentunut veren tyreotropiini\*

\*Suurentuneen tyreotropiiniarvon (TSH) ilmeneminen olennaisissa tutkimuksissa ei osoittanut minkäänlaista vaikutusta vapaaseen T4-tasoon eivätkä TSH-tasot ilmaisseet subkliinistä kilpirauhasen vajaatoimintaa.

#### **Pakkausseloste**

- Kohta 2

*[Tekstiä on muutettava seuraavasti:]*

*[...]*

Nämä vakavat ihoreaktiot voivat olla yleisempiä henkilöillä, jotka ovat han-kiinalaista, thaimaalaista **tai korealaista** syntyperää. **Krooninen munuaissairaus saattaa suurentaa tällaisilla potilailla riskiä entisestään.**

*[...]*

*[Seuraava teksti lisättävä kohtaan Muut lääkevalmisteet ja <kauppanimi>:]*

Jos allopurinolia otetaan yhdessä alumiinihydroksidin kanssa, allopurinolin vaikutus saattaa heikentyä. Näiden lääkkeiden ottamisen välillä on annettava kuluu vähintään kolme tuntia.

[...]

Kun allopurinolia annetaan samanaikaisesti sytostaattien kanssa (esim. syklofosfamidi, doksorubisiini, bleomysiini, prokarbatsiini, alkyylihalogenidit) saattaa veridyskrasioita esiintyä yleisemmin kuin silloin, jos näitä aktiivisia aineita annettaisiin yksinään.

Siksi tällaisille potilaille on tehtävä säännöllisin väliajoin verisolujen määrän tarkistus.

*[Seuraava teksti lisättävä kohtaan Raskaus ja imetys:]*

Allopurinoli erittyy äidinmaitoon. Allopurinolia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

- Kohta 4

*[Lisättävä seuraava lääkkeen haittavaikutus, jonka yleisyys on yleinen (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):]*

Suurentunut tyreotropiinin määrä veressä.

*[Lisättävä seuraava lääkkeen haittavaikutus, jonka yleisyys on hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta):]*

Joskus <kauppanimi> saattaa vaikuttaa veresi laatuun, mikä voi ilmetä niin, että sinulle tulee tavallista helpommin mustelmia tai saat kurkkukipua tai muita tulehduksen oireita. Tällaisia vaikutuksia tulee yleensä potilaille, joilla on maksa- tai munuaisvaivoja. Kerro oireista välittömästi lääkärille.

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

|                                                                                                |                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| CMDh:n lausunnon hyväksyminen:                                                                 | CMDh:n kokous, syyskuu 2017 |
| Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:   | 28.10.2017                  |
| Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus): | 27.12.2017                  |

## **Annexe I**

### **Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'allopurinol, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Des réactions indésirables cutanées sévères comme un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) peuvent survenir rarement avec l'allopurinol ; ce sont des effets indésirables connus. Sur base de la revue de la littérature disponible, on a observé une corrélation avec l'allèle HLA-B\*5801, mais d'intensité différente dans les diverses populations. La fréquence de l'allèle HLA-B\*5801 est particulièrement fréquente dans la population chinoise de l'ethnie Han, ainsi que chez les Thaïs et les Coréens ; la fréquence de ce gène est par contre faible dans les populations européenne et japonaise. Des données supplémentaires sur la population chinoise de l'ethnie Han, ainsi que sur les Thaïs et les Coréens avec insuffisance rénale chronique et bénéficiant d'un dépistage de l'allèle HLA-B\*5801 avant l'instauration d'un traitement par allopurinol ont également été passées en revue, et la preuve de l'efficacité du dépistage du génotype HLA-B\*5801 pour minimiser le risque de réactions indésirables cutanées sévères dans les sous-groupes de population d'origine asiatique (Chinois Hans, Thaïs, Coréens) est considérée comme suffisante. Le PRAC a donc examiné une révision de la formulation existante de la rubrique 4.4 du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la rubrique 2 de la notice pour refléter les connaissances les plus récentes relatives au risque de développement de réactions indésirables cutanées sévères associées à l'allopurinol dans les sous-populations asiatiques. En outre, sur base de la littérature révisée pendant la période et en tenant compte que l'information sur le fébuxostat contient déjà des informations sur l'augmentation du taux de thyroïdostimuline (TSH) chez des patients sous traitement chronique, le PRAC a considéré que les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP de l'allopurinol doivent être actualisées pour reprendre ces informations. En outre, sur base de la littérature ainsi que des données de pharmacovigilance révisées durant la période, le PRAC a considéré que la rubrique 4.5 du RCP doit être actualisée pour inclure un intervalle d'au moins 3 heures entre la prise d'hydroxyde d'aluminium et d'allopurinol à cause d'une diminution de l'effet de l'allopurinol lors d'administration concomitante. Des informations sur l'administration concomitante d'allopurinol et de cytostatiques doivent également être incluses dans la rubrique 4.5 afin de mieux informer les médecins que la numération sanguine des patients doit être surveillée dans ces situations. En outre, comme l'allopurinol est excrété dans le lait maternel et que des effets indésirables, y compris des réactions allergiques, ne peuvent être exclus chez les nourrissons, l'allopurinol doit être proscrit pendant l'allaitement ; ces informations doivent donc être incluses dans la rubrique 4.6 du RCP. Enfin, le PRAC a examiné une actualisation de la rubrique 4.8 du RCP pour inclure l'agranulocytose, la thrombocytopénie et l'anémie aplasique. La notice est actualisée en conséquence.

Le CMDh a exprimé son accord avec les conclusions scientifiques du PRAC.

## **Motifs de la recommandation de modification des termes de la / des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'allopurinol, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'allopurinol est inchangé sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'allopurinol sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés

et les demandeurs/titulaires d'autorisation de mise sur le marché prennent en compte cette position du CMDh.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des  
médicaments autorisés au niveau national**

**Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit** (nouveau texte souligné et en gras, texte supprimé ~~barré~~).

**Résumé des caractéristiques du produit :**

- Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

*[Le texte suivant doit être révisé comme suit]*

*[...]*

On a montré que l'allèle HLA-B\*5801 est associé avec le risque de développement d'un syndrome d'hypersensibilité associé à l'allopurinol, ainsi qu'au syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. La fréquence de l'allèle HLA-B\*5801 diffère fortement selon l'origine ethnique : jusqu'à 20 % dans la population chinoise d'ethnie Han, 8-15 % dans la population thaïe, environ 12% dans la population coréenne et 1-2% chez les personnes d'origine japonaise ou européenne.

*[...]*

*[Le texte suivant doit être révisé comme suit]*

*[...]*

**Le dépistage du HLA-B\*5801 doit être envisagé avant l'instauration d'un traitement par allopurinol dans les sous-groupes de patients connus pour présenter une prévalence élevée de cet allèle. En outre, la présence d'une insuffisance rénale chronique peut augmenter le risque chez ces patients. Si un génotypage du HLA-B\*5801 n'est pas disponible pour les patients d'origine chinoise Han, thaïe ou coréenne, il convient d'évaluer soigneusement les bénéfices et les risques possibles avant d'instaurer le traitement. L'utilisation d'un génotypage n'a pas été démontrée dans les autres populations de patients.**

Si le patient est un porteur connu de l'allèle HLA-B\*5801 **(particulièrement pour les patients d'origine chinoise Han, thaïe ou coréenne), un traitement par allopurinol ne doit être instauré qu'en l'absence d'autres options thérapeutiques raisonnables, et si** les bénéfices sont considérés comme supérieurs aux risques. Il convient d'exercer une vigilance particulière pour identifier les signes de syndrome d'hypersensibilité ou de SSJ ou d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ; le patient doit également être informé qu'il doit arrêter immédiatement le traitement dès la première apparition des symptômes.

**Un SSJ ou une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse peut également survenir chez des patients négatifs pour l'allèle HLA-B\*5801, indépendamment de leur origine ethnique.**

*[...]*

*[Une mise en garde doit être ajoutée comme suit]*

**Affections de la thyroïde**

**Dans une étude d'extension ouverte de longue durée, on a observé une augmentation des taux de TSH (> 5,5 µIU/ml) chez 5,8 % des patients sous traitement chronique par allopurinol. La prudence est requise lors d'utilisation d'allopurinol chez des patients qui présentent une altération de la fonction thyroïdienne.**

- Rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

*[Le texte suivant doit être ajouté comme suit]*

### **Cytostatiques**

**Lors d'administration concomitante d'allopurinol et de cytostatiques (par ex. cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine, halogénures d'alkyle), des anomalies sanguines peuvent survenir plus fréquemment que lorsque ces substances actives sont administrées seules..**

**Il convient donc de surveiller régulièrement la numération sanguine.**

*[Le texte suivant doit être ajouté comme suit]*

### **Hydroxyde d'aluminium**

**La prise concomitante d'hydroxyde d'aluminium peut diminuer l'effet de l'allopurinol. La prise de ces deux médicaments doit être espacée d'au moins 3 heures.**

- Rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

*[Le texte suivant doit être ajouté comme suit]*

### **Allaitement**

**L'allopurinol et l'oxipurinol, son métabolite, sont excrétés dans le lait maternel humain. L'allopurinol est déconseillé pendant l'allaitement.**

- Rubrique 4.8 Effets indésirables

*[Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans la classe de fréquence "très rare"]*

**Affections hématologiques et du système lymphatique : agranulocytose, thrombocytopénie et anémie aplasique.**

**De très rares cas de thrombocytopénie, d'agranulocytose et d'anémie aplasique ont signalés, particulièrement chez des patients avec insuffisance rénale et/ou hépatique, ce qui renforce la nécessité d'une vigilance particulière dans ce groupe de patients.**

*[Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées dans la classe de fréquence "fréquent"]*

**Investigations : augmentation du taux sanguin de thyroestimuline (TSH) \***

**\*L'apparition d'une augmentation du taux sanguin de thyroestimuline (TSH) dans les études concernées n'avait aucun impact sur les taux de T4 libre, ou indiquait une hypothyroïdie subclinique.**

### **Notice**

- Rubrique 2

*[Le texte suivant doit être révisé comme suit]*

*[...]*

Ces réactions cutanées graves peuvent être plus fréquentes chez les patients d'origine chinoise Han, thaïe **ou coréenne. En outre, la présence d'une insuffisance rénale chronique peut augmenter le risque chez ces patients.**

[...]

*[Le texte suivant doit être ajouté comme suit dans la rubrique "Autres médicaments et Allopurinol comprimés"]*

**La prise concomitante d'hydroxyde d'aluminium peut diminuer l'effet de l'allopurinol. La prise de ces deux médicaments doit être espacée d'au moins 3 heures.**

[...]

**Lors d'administration concomitante d'allopurinol et de cytostatiques (par ex. cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine, halogénures d'alkyle), des anomalies sanguines peuvent survenir plus fréquemment que lorsque ces substances actives sont administrées seules.**

**Il convient donc de surveiller régulièrement la numération sanguine.**

*[Le texte suivant doit être ajouté comme suit dans la rubrique "Grossesse et allaitement"]*

**L'allopurinol est excrété dans le lait maternel humain. L'allopurinol est déconseillé pendant l'allaitement.**

- Rubrique 4

*[La réaction indésirable suivante au médicament doit être ajoutée dans la classe de fréquence "fréquent" (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)]*

**Augmentation du taux sanguin de thyroestimuline (TSH).**

*[La réaction indésirable suivante au médicament doit être ajoutée dans la classe de fréquence "très rare" (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)]*

**Occasionnellement, Allopurinol comprimés peut affecter votre sang ; cela peut se manifester par des hématomes survenant plus facilement que d'ordinaire, ou vous pourriez développer un mal de gorge ou manifester d'autres signes d'une infection. Ces effets surviennent généralement chez des patients qui présentent des troubles du foie ou des reins. Contactez votre médecin le plus tôt possible.**

### **Annexe III**

#### **Calendrier de la mise en œuvre de la conclusion**

## Calendrier de la mise en œuvre de la conclusion

|                                                                                                                                                 |                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Adoption de la conclusion du CMDh:                                                                                                              | Réunion du CMDh de septembre 2017 |
| Transmission des traductions des annexes de la conclusion aux autorités nationales compétentes :                                                | 28 octobre 2017                   |
| Mise en œuvre de la conclusion par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) : | 27 décembre 2017                  |

**Prilog I**  
**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje**  
**lijeka u promet**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za alopurinol, znanstveni zaključci su sljedeći:

Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), kao što su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) mogu se javiti rijetko kod primjene alopurinola i poznate su nuspojave. Na temelju pregledane dostupne literature, pronađena je korelacija s HLA-B\*5801 alelom ali drugačijeg intenziteta u različitim populacijama. Posebice u populaciji Han Kineza, Tajlandžana i Korejaca pronađena je visoka učestalost HLA-B\*5801 alela, dok je učestalost prilično niska u populaciji Europljana i Japanaca. Dodatno saznanje o bolesnicima koji su Han Kinezi, Tajlandžani ili Korejci s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i koristima od skrininga na HLA-B\*5801 prije početka liječenja alopurinolom također je pregledano, a dokazi o učinkovitosti skrininga genotipa HLA-B\*5801 radi minimiziranja rizika od teških kožnih nuspojava izazvanih alopurinolom u populacijskim podskupina azijskog podrijetla (Han Kinezi, Tajlandžani, Korejci) smatraju se dostatnim. Zbog toga PRAC razmatra revidiranje postojećeg navoda u dijelu 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka i dijela 2 upute o lijeku kako bi se prikazala najnovija saznanja rizicima od razvoja teških kožnih nuspojava vezanih za alopurinol u azijskim populacijskim podskupinama. Pored toga, na temelju pregledane literature tijekom tog perioda i uzimajući u obzir da informacije o lijeku za febuksostat već sadrže informacije vezane za povećanje razine stimulirajućeg hormona štitnjače (TSH) u bolesnika na dugotrajnom liječenju, PRAC smatra da se dijelovi 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za alopurinol trebaju ažurirati kako bi uključili te informacije. Nadalje, na temelju literature kao i podataka o lijeku nakon stavljanja lijeka u promet pregledanih tijekom tog perioda, PRAC smatra da se dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka treba ažurirati kako bi uključio interval od najmanje 3 sata između uzimanja aluminijevog hidroksida i alopurinola zbog smanjenog učinka alopurinola kad se uzimaju zajedno. Osim toga, informacije o istodobnoj primjeni alopurinola i citostatika trebaju se uključiti u dio 4.5 kako bi liječnik bio bolje informiran i znao da se krvna slika bolesnika u tim slučajevima mora pratiti. Nadalje, kako se alopurinol izlučuje u majčino mlijeko i kako postoji hipotetički rizik od nuspojava, čak i alergijskih reakcija u dojenčadi, alopurinol se ne smije koristiti u dojilja, stoga se te informacije moraju uključiti u dio 4.6 sažetka opisa svojstava lijeka. Na kraju PRAC je razmotrio ažuriranje dijela 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka zbog uključivanja agranulocitoze, trombocitopenije i aplastične anemije. Uputa o lijeku ažurirana je shodno tome.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za alopurinol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova)koji sadrži(e) alopurinol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže alopurinol trenutno odobrene u EU ili one koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU,

**Prilog II.**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelova informacija o lijeku** (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~).

#### Sažetak opisa svojstva lijeka:

- Dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:

*[Tekst u nastavku mora biti revidiran kao što slijedi]*

*[...]*

Pokazano je da je HLA-B\*5801 alel povezan s rizikom od razvoja sindroma preosjetljivosti i SJS/TEN povezanih s alopurinolom. Učestalost alela HLA-B\*5801 značajno varira između etničkih populacija: javlja se u do 20% Han Kineza, **8-15% Tajlandana**, oko 12% Korejaca i 1-2% pojedinaca japanskog ili europskog podrijetla.

*[...]*

*[Tekst u nastavku mora biti revidiran kao što slijedi]*

*[...]*

**Prije početka liječenja alopurinolom u populacijskim podskupinama za koje je poznata visoka prevalencija ovog alela treba se razmotriti skrining na HLA-B\*5801. Kronična bolest bubrega može dodatno povećati rizik u tih bolesnika. U slučaju da genotipizacija HLA-B\*5801 nije dostupna za bolesnike kineskog (Han Kinezi), tajlandskog ili korejskog podrijetla, koristi liječenja se moraju temeljito ocijeniti i razmotriti prevaga mogućih većih rizika prije početka liječenja. Primjena genotipizacije za druge populacije bolesnika nije utvrđena.**

Ako je bolesnik poznat nositelj HLA-B\*5801, (posebice oni koji su kineskog (Han Kinezi), tajlandskog ili korejskog podrijetla) **ne smije se početi s primjenom alopurinola osim ako ne postoje druge razumne opcije liječenja** i smatra se da koristi premašuju rizik. Potreban je dodatan oprez u svrhu praćenja pojave znakova sindroma preosjetljivosti ili SJS/TEN, a bolesnik treba biti informiran da odmah mora prekinuti liječenje kod pojave prvih simptoma.

**U bolesnika koji se pokažu negativni na HLA-B\*5801 bez obzira na etničko podrijetlo i dalje se može javiti SJS/TEN.**

*[...]*

*[Potrebno je dodati sljedeće upozorenje]*

#### **Poremećaji štitnjače**

**Kod bolesnika na dugotrajnom liječenju alopurinolom (5,8%) u dugoročnom otvorenom nastavku ispitivanja primijećene su povećane vrijednosti TSH-a (>5,5 µIU/ml). Potreban je oprez prilikom primjene alopurinola u bolesnika s promjenom u funkcioniranju štitnjače.**

- Dio 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

*[Potrebno je dodati sljedeći tekst u nastavku]*

#### **Citostatiki**

**Primjenom alopurinola i citostatika (npr. ciklofosfamida, doksorubicina, bleomicina, prokarbazina, alkil-halogenida), krvna diskrazija javlja se češće nego kad se te djelatne tvari primjenjuju same.**

**Stoga se praćenje krvne slike mora raditi u redovitim intervalima.**

*[Potrebno je dodati sljedeći tekst u nastavku]*

#### **Aluminijev hidroksid**

**Ako se istodobno uzima aluminijev hidroksid, alopurinol može imati oslabljen učinak. Neophodan je interval od najmanje 3 sata između uzimanja ta dva lijeka.**

- Dio 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

*[Potrebno je dodati sljedeći tekst u nastavku]*

#### **Dojenje**

**Alopurinol i njegov metabolit oksipurinol izlučuju se u majčino mlijeko. Alopurinol se ne preporučuje za vrijeme dojenja.**

- Dio 4.8 Nuspojave

*[Sljedeće nuspojave trebaju se dodati s učestalošću "vrlo rijetko"]*

**Poremećaji krvi i limfnog sustava: agranulocitoza, trombocitopenija i aplastična anemija.**

**Vrlo rijetko su zaprimljena izvješća od trombocitopeniji, agranulocitozi i aplastičnoj anemiji, posebice za pojedince s oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre, što pojačava potrebu za posebnom skrbi u ovoj skupini bolesnika.**

*[Sljedeća nuspojava treba se dodati s učestalošću "često"]*

**Pretrage: povećanje stimulirajućeg hormona štitnjače u krvi\***

**\*Pojava povećanja stimulirajućeg hormona štitnjače (TSH) u relevantnim ispitivanjima nije pokazala nikakav utjecaj na razine slobodnog T4 niti je imala razine TSH-a indikativne za subklinički hipotireoidizam.**

#### **Uputa o lijeku**

- Dio 2

*[Tekst u nastavku mora biti revidiran kao što slijedi]*

*[...]*

Ove ozbiljne kožne reakcije mogu biti učestalije u osoba kineskog (Han Kinezi), tajlandskog ili korejskog podrijetla. **Kronična bolest bubrega može dodatno povećati rizik kod tih bolesnika.**

*[...]*

*[Potrebno je dodati sljedeći tekst pod Drugi lijekovi i alopurinol tablete]*

**Ako se istodobno uzima aluminijev hidroksid, alopurinol može imati slabiji učinak. Neophodan je razmak od najmanje 3 sata između uzimanja ta dva lijeka.**

*[...]*

**Kod primjene alopurinola i citostatika (npr. ciklofosfamida, doksorubicina, bleomicina, prokarbazina, alkil-halogenida), češće se javlja krvna diskrazija nego kad se te djelatne tvari primjenjuju same.**

**Stoga se praćenje krvne slike mora raditi u redovitim razmacima.**

*[Potrebno je dodati sljedeći tekst pod Trudnoća i dojenje]*

**Alopurinol se izlučuje u majčino mlijeko. Alopurinol se ne preporučuje za vrijeme dojenja.**

- Dio 4

*[Potrebno je dodati sljedeću nuspojavu lijeka s učestalošću "često" (može se javiti u do 1 na 10 osoba)]*

**Povišena razina stimulirajućeg hormona štitnjače u krvi.**

*[Potrebno je dodati sljedeću nuspojavu lijeka s učestalošću "vrlo rijetko" (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba)]*

**Povremeno, tablete alopurinola mogu utjecati na Vašu krv, što se može očitovati u vidu lakšeg stvaranja modrica nego inače, ili Vam se može javiti grlobolja ili drugi znakovi infekcije. Ti učinci se obično javljaju u osoba s problemima bubrega ili jetre. Obavijestite svog liječnika što je prije moguće.**

**Prilog III.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

|                                                                                                               |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Usvajanje stajališta CMDh-a:                                                                                  | Sastanak CMDh-a u rujnu 2017. |
| Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:                                          | 28. listopada 2017.           |
| Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju): | 27. prosinca 2017.            |

**I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)  
feltételeit érintő módosítások indoklása**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelési Bizottságnak (PRAC) az allopurinolra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az allopurinol alkalmazásával összefüggésben ritkán súlyos bőrreakciók (SCARs), mint Stevens–Johnson-szindróma (SJS), toxicus epidermalis necrolysis (TEN), eosinophiliával járó gyógyszerreakciók valamint a DRESS szindrómaként is ismert túlérzékenységi tünetegyüttes alakulhatnak ki, amelyek ismert mellékhatások. A rendelkezésre álló irodalmi adatok áttekintése alapján ez összefüggésbe hozható a HLA-B\*5801 allél jelenlétével, az előfordulás gyakorisága azonban nagymértékben eltér az egyes népcsoportok között. A HLA-B\*5801 allél jelenlétének gyakoriságát különösen a han kínai, a thai és a koreai populációban találták magasnak, míg az európai és a japán populációban inkább alacsonynak. Krónikus veseelégtelenségben szenvedő han kínai, thai vagy koreai betegeknél az allopurinol-kezelés megkezdése előtt végzett HLA-B\*5801 allél szűrésről szerzett újabb ismereteket szintén értékelték. A HLA-B\*5801 allél genotipizálás hatékonysága az allopurinol által kiváltott súlyos bőrreakciók (SCAR) kockázatának minimalizálása érdekében az ázsiai származású (han kínai, thai, koreai) subpopulációban kellően bizonyítottnak tekinthető. Ezért a PRAC az alkalmazási előírás 4.4 pontja és a betegtájékoztató 2. pontja jelenlegi szövegének módosítását javasolta, hogy tükrözzék az allopurinollal összefüggésben kialakuló súlyos SCAR kockázatával kapcsolatos, az ázsiai szubpopulációra vonatkozó legújabb ismereteket. Továbbá az erre az időszakra vonatkozó irodalmi adatok áttekintése alapján és figyelembe véve, hogy a febuxostat kísérőiratai már tartalmazzák, hogy a hosszú távú kezelésben részesülő betegeknél megemelkedhet a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szintje, a PRAC úgy határozott, hogy az allopurinol alkalmazási előírásának 4.4 és 4.8 pontjait is aktualizálni kell ezen információ hozzáadásával. Az irodalmi, valamint a forgalomba hozatal utáni adatok áttekintése alapján a PRAC úgy határozott, hogy az alkalmazási előírás 4.5 pontját aktualizálni kell, kibővítve azzal, hogy az alumínium-hidroxid és az allopurinol bevétele között legalább 3 óra eltérés szükséges, mivel a két gyógyszer egyidejű bevételekor az allopurinol hatása csökkenhet. Ezen túlmenően az orvosok megfelelő tájékoztatása érdekében a citosztatikumok és az allopurinol együttes adására vonatkozó azon információt is hozzá kell adni a 4.5 ponthoz, hogy ilyen esetekben a betegek vérképét ellenőrizni kell. Továbbá, mivel az allopurinol kiválasztódik az anyatejbe, és ez a mellékhatások, akár az allergiás reakciók tekintetében elméleti kockázatot jelent az újszülöttekre, az allopurinol nem adható a szoptatás ideje alatt, ezért az alkalmazási előírás 4.6 pontját ki kell egészíteni ezzel az információval. Végezetül, a PRAC úgy határozott, hogy az alkalmazási előírás 4.8 pontját a thrombocytopenia, az agranulocytosis és az aplasticus anaemia hozzáadásával kell frissíteni. A betegtájékoztatót ennek megfelelően kell módosítani.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

### **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

Az allopurinolra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az allopurinol hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, allopurinolt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

## **II. melléklet**

### **A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai**

**A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások** (új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva).

#### **Alkalmazási előírás:**

- 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:

*[Az alábbi szöveget a következők szerint kell módosítani]*

*[...]*

A HLA-B\*5801 allél jelenléte összefüggésbe hozható az allopurinol használat következtében kialakuló túlérzékenységi szindróma és SJS/TEN kockázatával. A HLA-B\*5801 allél gyakorisága nagymértékben változik az egyes népcsoportok között: a han kínai népcsoportban elérheti a 20%-ot, a thai populációban 8–15 %, a koreai populációban megközelítőleg 12%, míg a japán vagy európai származású egyénekben 1-2%.

*[...]*

*[Az alábbi szöveget a következők szerint kell módosítani]*

*[...]*

~~A genotipizálás, mint szűrési módszer alkalmazása egyelőre nincsen alátámasztva az allopurinol-kezeléssel kapcsolatos döntések meghozatalát illetően.~~ **A kezelés megkezdése előtt a HLA B\*580 re vonatkozó szűrés elvégzése javasolt azoknál a betegcsoportoknál, akiknél ezen allél prelavanciája ismertén magas. Krónikus vesebetegség fennállása ezeknél a betegeknek tovább növelheti a kockázatot. Amennyiben a han kínai, thai vagy koreai származású betegeknek a HLA B\*580 genotipizálás nem lehetséges, a kezelés megkezdése előtt alaposan mérlegelni kell a várható előnyöket és meg kell fontolni, hogy meghaladják-e a lehetséges kockázatokat. A genotipizálás alkalmazása más betegcsoportokban nem megalapozott.**

Ha a beteg ismert HLA B\*5801 allél-hordozó, **(elsősorban a han kínai, thai vagy koreai származású betegeknek)** az allopurinol használata abban az esetben mérlegelhető, ha az allopurinol-kezelés csak abban az esetben kezdhető el, ha más megfelelő kezelés nem lehetséges és az előnyök meghaladják a kockázatokat. Különleges figyelemre van szükség a túlérzékenységi szindróma vagy SJS/TEN első jeleinek észlelése érdekében, valamint a beteget tájékoztatni kell arról, hogy a tünetek első megjelenésekor a kezelést azonnal abba kell hagyni.

**SJS vagy TEN a HLA B\*5801-negatívnak bizonyult betegeknek is előfordulhat, függetlenül a származásuktól.**

*[...]*

*[Egy figyelmeztetést kell hozzáadni a következők szerint]*

#### **Paizsmirigy-betegségek**

**Egy hosszú távú, nyílt, kiterjesztett vizsgálat során emelkedett TSH-szintet (>5.5  $\mu$ NE/ml) figyeltek meg olyan betegeknek, akik tartós allopurinol-kezelésben részesültek (5,8 %). Körültekintés szükséges, amikor olyan betegeken alkalmazzák az allopurinolt, akiknek megváltozott a pajzsmirigyműködése.**

- 4.5 Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók

*[Az alábbi szövegrészt kell beilleszteni]*

## Citosztatikumok

**Allopurinol és citosztatikumok (pl. ciklofoszfamid, doxorubicin, bleomicin, prokarbazin, alkil-halogenidek), együttes alkalmazásakor gyakrabban fordulnak elő vérképet érintő rendellenességek, mint amikor ezeket a gyógyszereket önmagukban alkalmazzák.**

**Ezért a vérkép rendszeres ellenőrzése szükséges.**

*[Az alábbi szövegrészt kell beilleszteni]*

## Alumínium-hidroxid

**Alumínium-hidroxid és allopurinol egyidejű bevételekor az allopurinol hatása csökkenhet. Ezért a két gyógyszer bevétele között legalább 3 órának kell eltelnie.**

- 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

*[Az alábbi szövegrészt kell beilleszteni]*

## Szoptatás

**Az allopurinol és metabolitja, az oxipurinol, kiválasztódik az anyatejbe. Az allopurinol alkalmazása szoptatás ideje alatt nem ajánlott.**

- 4.8 Mellékhatások

*[Az alábbi mellékhatást kell beilleszteni „nagyon ritka” gyakorisággal]*

**Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: agranulocytosis, thrombocytopenia és aplastus anaemia.**

**Nagyon ritkán thrombocytopeniát, agranulocytosist and aplasticus anaemiát jelentettek, elsősorban a vese és/vagy a máj funkciójának károsodásakor, ami megerősíti a fokozott körültekintés szükségességét ebben a betegcsoportban.***[Az alábbi mellékhatást kell beilleszteni „gyakori” gyakorisággal]*

**Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei: A pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) emelkedett vérszintje\***

**\*A releváns klinikai vizsgálatokban előfordult TSH-szint-emelkedés nem befolyásolta a szabad T4-szintet és nem okozott szubklinikai hypothyrosist.**

## **Betegtájékoztató**

- 2. pont

*[Az alábbi szövegrészt a következők szerint kell módosítani]*

*[...]*

A súlyos bőrreakciók gyakrabban fordulhatnak elő a han kínai, thai és koreai származású embereknél. **A krónikus vesebetegség tovább növeli az ilyen betegeknek a kockázatot.**

*[...]*

*[Az alábbi szövegrészt kell beilleszteni az Egyéb gyógyszerek és az allopurinol pontba]*

**Alumínium-hidroxid és allopurinol egyidejű bevételekor az allopurinol hatása csökkenhet. Ezért a két gyógyszer bevétele között legalább 3 órának kell eltelnie.**

[...]

**Allopurinol és daganatellenes gyógyszerek (pl. ciklofoszamid, doxorubicin, bleomicin, prokarbazin, alkil-halogenidek) együttes alkalmazásakor gyakrabban fordulnak elő vérképet érintő rendellenességek, mint amikor ezeket a gyógyszereket önmagukban alkalmazzák.**

**Ezért a vérkép rendszeres ellenőrzése szükséges.**

*[Az alábbi szövegrészt kell beilleszteni a Terhesség és szoptatás pont alá]*

- **Az allopurinol kiválasztódik az anyatejbe. Az allopurinol alkalmazása a szoptatás ideje alatt nem ajánlott.**4. pont

*[Az alábbi mellékhatásokat kell beilleszteni a gyakori (10ből legfeljebb 1 beteget érinthet) bekezdés alá]*

**A pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szintjének megemelkedése a vérben.***[Az alábbi mellékhatásokat kell beilleszteni a nagyon ritka (10 000ből kevesebb, mint 1 beteget érinthet) bekezdés alá]*

**Az allopurinol esetenként hatással lehet a vérképre, ami a következő tünetek formájában jelentkezhet: a szokásosnál könnyebben kialakuló véraláfutás, torokfájás, vagy egyéb fertőzésre utaló jelek. Ezek a tünetek elsősorban a máj- és veseproblémákban szenvedő betegeknél fordulnak elő. Ezekről mielőbb tájékoztassa kezelőorvosát**

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

## Tidsplan for implementering af denne indstilling

|                                                                                                                         |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Vedtagelse af CMDh's indstilling:                                                                                       | CMDh-møde september 2017 |
| Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:                          | 28. oktober 2017         |
| Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning): | 27. december 2017        |

## **Allegato 1**

**Conclusioni scientifiche e motivazione per la variazione dei termini  
dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

## Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per allopurinolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN), la reazione al farmaco con eosinofilia e sindrome sistemica (DRESS) possono verificarsi raramente con allopurinolo e sono effetti indesiderati noti. In base alla letteratura disponibile esaminata, è stata trovata una correlazione con l'allele HLA-B\*5801, ma con intensità diversa in popolazioni differenti. E' stata trovata un'alta frequenza dell'allele HLA-B\*5801 soprattutto nella popolazione cinese Han, thailandese e coreana, mentre la frequenza è piuttosto bassa nella popolazione Europea e Giapponese. Sono state esaminate anche informazioni aggiuntive su pazienti cinesi Han, thailandesi e coreani con insufficienza renale cronica e sul beneficio dello screening per l'allele HLA-B\*5801 prima di iniziare allopurinolo, e l'evidenza dell'efficacia dello screening del genotipo HLA-B\*5801 per minimizzare il rischio di SCAR indotta da allopurinolo nei sottogruppi di popolazione con discendenza asiatica (cinese Han, thailandese, coreana) è considerata sufficiente. Pertanto il PRAC ha considerato la revisione delle frasi esistenti comprese nel paragrafo 4.4 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e nel paragrafo 2 del foglio illustrativo per riflettere le informazioni più recenti sulle sotto-popolazioni asiatiche riguardanti il rischio di sviluppare SCAR correlate ad allopurinolo. Inoltre, in base all'esame della letteratura nel periodo e tenendo in considerazione che le informazioni sul prodotto di febuxostat contengono già le informazioni correlate all'aumento dei livelli dell'ormone tireotropo (TSH) nei pazienti in trattamento a lungo termine, il PRAC ha ritenuto che i paragrafi 4.4 e 4.8 del RCP di allopurinolo dovessero essere aggiornati per comprendere queste informazioni. Inoltre, in base alla letteratura e ai dati post-marketing esaminati nel periodo, il PRAC ha ritenuto che il paragrafo 4.5 del RCP dovesse essere aggiornato per includere un intervallo di almeno 3 ore tra l'assunzione di alluminio idrossido e allopurinolo a causa dell'effetto attenuato di allopurinolo quando co-somministrato. Inoltre, le informazioni sulla somministrazione concomitante di allopurinolo e citostatici devono essere incluse nel paragrafo 4.5 per informare meglio i medici che in questi casi deve essere monitorata la conta ematica del paziente. Inoltre, poiché allopurinolo è escreto nel latte materno e vi è un rischio ipotetico di reazioni avverse, comprese reazioni allergiche negli infanti, allopurinolo non deve essere usato durante l'allattamento e pertanto queste informazioni devono essere incluse nel paragrafo 4.6 del RCP. Infine, il PRAC ha ritenuto di aggiornare il paragrafo 4.8 del RCP per includere agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia aplastica. Il foglio illustrativo è aggiornato di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su allopurinolo, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio-rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) allopurinolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative a altri medicinali contenenti allopurinolo, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del(i) medicinale(i)  
autorizzato(i) a livello nazionale.**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale** (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~).

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto:**

- Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego:

*[Il testo seguente deve essere rivisto come indicato]*

*[...]*

E' stato dimostrato che l'allele HLA-B\*5801 è associato al rischio di sviluppare sindrome da ipersensibilità da allopurinolo e SJS/TEN. La frequenza dell'allele HLA-B\*5801 varia ampiamente tra popolazioni etniche: fino al 20% nella popolazione cinese Han, **8-15% nella popolazione thailandese**, circa il 12% nella popolazione coreana e l'1-2% nei soggetti di origine giapponese o europea.

*[...]*

*[Il testo seguente deve essere rivisto come indicato]*

*[...]*

~~L'uso della genotipizzazione come strumento per decidere un trattamento con allopurinolo non è stato stabilito.~~ **Lo screening di HLA-B\*5801 deve essere preso in considerazione prima di iniziare il trattamento con allopurinolo in sottogruppi di pazienti in cui la prevalenza di questo allele sia nota per essere alta. La malattia renale cronica può aumentare ancora di più il rischio in questi pazienti. Nel caso in cui non sia disponibile alcuna genotipizzazione per i pazienti con discendenza cinese Han, thailandese o coreana, i benefici devono essere attentamente valutati e i possibili maggiori rischi devono essere tenuti in considerazione prima di iniziare la terapia. L'uso della genotipizzazione non è stato stabilito in altre popolazioni di pazienti.**

Se il paziente è un portatore noto di HLA-B\*5801 (**soprattutto in coloro che sono di origine cinese Han, thailandese o coreana**), ~~l'uso di allopurinolo può essere preso in considerazione se~~ **allopurinolo non deve essere iniziato salvo che non vi siano altre opzioni terapeutiche ragionevoli e** si ritenga che i benefici superino il rischio. E' richiesta attenzione aggiuntiva per i segni di ipersensibilità o SJS/TEN e il paziente deve essere informato della necessità di interrompere immediatamente il trattamento al primo insorgere dei sintomi.

**SJS/TEN si può verificare anche nei pazienti negativi a HLA-B\*5801, indipendentemente dalla loro origine etnica.**

*[...]*

*[Deve essere aggiunto il seguente avvertimento]*

#### **Disturbi della tiroide**

**Aumento dei valori di TSH (>5.5 µIU/mL) è stato osservato in pazienti in trattamento a lungo termine con allopurinolo (5.8%) in uno studio di estensione in aperto a lungo termine. E' richiesta cautela quando allopurinolo è usato in pazienti con alterazione della funzione tiroidea.**

- Paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione]

*[Il testo seguente deve essere aggiunto come indicato]*

### **Citostatici**

**Con la somministrazione di allopurinolo e citostatici (ad es. ciclofosfamide, doxorubicina, bleomicina, procarbazine, alogenidi alchilici), si verifica discrasia ematica più frequentemente di quando questi principi attivi sono somministrati da soli.**

**Pertanto, il monitoraggio della conta ematica deve essere eseguito ad intervalli regolari.**

*[Il testo seguente deve essere aggiunto come indicato]*

### **Alluminio idrossido**

**Se è assunto contemporaneamente alluminio idrossido, allopurinolo può avere un effetto attenuato. Ci deve essere un intervallo di almeno 3 ore tra l'assunzione dei due medicinali.**

- Paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

*[Il testo seguente deve essere aggiunto come indicato]*

### **Allattamento**

**Allopurinolo ed il suo metabolita oxipurinolo è escreto nel latte materno. Allopurinolo non è raccomandato durante l'allattamento con latte materno.**

- Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati

*[Devono essere aggiunte le seguenti reazioni avverse con una frequenza molto raro]*

**Patologie del sistema emolinfopoietico: agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia aplastica.**

**Sono state ricevute segnalazioni molto rare di trombocitopenia, agranulocitosi ed anemia aplastica, in particolare in individui con funzione renale e/o epatica compromessa, rafforzando la necessità di cura particolare in questo gruppo di pazienti.**

*[Deve essere aggiunta la seguente reazione avversa con una frequenza comune]*

**Esami diagnostici: aumento dell'ormone tireotropo\***

**\*Il verificarsi dell'aumento dell'ormone tireotropo (TSH) negli studi rilevanti non ha segnalato un impatto sui livelli di T4 libero o ha determinato livelli di TSH indicativi di ipotiroidismo subclinico.**

### **Foglio illustrativo**

- Paragrafo 2

*[Il testo seguente deve essere rivisto come indicato]*

*[...]*

Queste reazioni cutanee serie possono essere più comuni in persone di origine cinese Han, thailandese o coreana. Anche la malattia renale cronica può aumentare il rischio in questi pazienti.

[...]

*[Il testo seguente deve essere aggiunto come indicato nel paragrafo Altri medicinali e Allopurinolo compresse]*

**Se è assunto contemporaneamente alluminio idrossido, allopurinolo può avere un effetto attenuato. Ci deve essere un intervallo di almeno 3 ore tra l'assunzione dei due medicinali**

[...]

**Con la somministrazione di allopurinolo e citostatici (ad es. ciclofosfamide, doxorubicina, bleomicina, procarbazine, alogenidi alchilici), si verifica discrasia ematica più frequentemente di quando questi principi attivi sono somministrati da soli.**

**Il monitoraggio della conta ematica deve pertanto essere eseguito ad intervalli regolari.**

*[Il testo seguente deve essere aggiunto come indicato nel paragrafo Gravidanza e allattamento]*

**Allopurinolo è escreto nel latte materno. Allopurinolo non è raccomandato durante l'allattamento con latte materno.**

- Sezione 4

*[Deve essere aggiunta la seguente reazione avversa al farmaco con una frequenza comune (può interessare fino ad 1 persona su 10)]*

**Aumento dei livelli di ormone stimolante la tiroide nel sangue.**

*[Deve essere aggiunta la seguente reazione avversa al farmaco con una frequenza molto raro (può interessare fino ad 1 persona su 10.000)]*

**Occasionalmente Allopurinolo compresse può avere un affetto sul sangue, e questo si può manifestare come maggiore facilità di contusione, o si può sviluppare mal di gola o altri segni di infezione. Questi effetti generalmente si verificano in persone con problemi di fegato o renali. Informi il medico il prima possibile.**

### **Allegato III**

#### **Tempistica per l'attuazione del presente parere**

## Tempistica per l'attuazione del presente parere

|                                                                                                                                                          |                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Adozione del parere del CMDh:                                                                                                                            | riunione del CMDh di settembre 2017 |
| Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle Autorità nazionali competenti:                                                              | 28/10/2017                          |
| Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare all'autorizzazione all'immissione in commercio): | 27/12/2017                          |

## **I priedas**

### **Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

## Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto alopurinolio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos, tokios kaip Stevens-Johnson sindromas (*SJS*), toksinė epidermio nekrozė (*TEN*), reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (*DRESS*), vartojant alopurinolio pasireiškia retai ir yra žinomi alopurinolio šalutiniai poveikiai. Remiantis prieinamais literatūros šaltiniais, nustatyta koreliacija su HLA-B\*5801 aleliu, tačiau skirtingose populiacijose ji turi skirtingą intensyvumą. Ypatingai didelis HLA-B\*5801 alelio paplitimo dažnis buvo nustatytas Han kinų, tailandiečių ir korėjiečių populiacijose, kai tuo tarpu europiečių ir japonų populiacijose šis dažnis yra gana mažas. Taip pat buvo peržiūrėti papildomi duomenys dėl Han kinų, tailandiečių ar korėjiečių, turinčių lėtinį inkstų nepakankamumą, ir HLA-B\*5801 skryningo prieš pradedant gydymą alopurinoliu naudingumo. Atsižvelgiant į tai, vertinama, kad įrodymai, pagrindžiantys HLA-B\*5801 genotipo skryningo efektyvumą mažinant alopurinolio sukeltų sunkių odos reakcijų pasireiškimo riziką azijiečių kilmės (Han kinų, tailandiečių, korėjiečių) populiacijose, yra pakankami.

Todėl *PRAC* laikosi nuomonės, kad vaistinio preparato charakteristikų santraukos (*PCS*) 4.4 skyriuje ir pakuotės lapelio (*PL*) 2 skyriuje esamos formuluotės turi būti koreguojamos taip, kad atspindėtų naujausias turimas žinias apie su alopurinolio vartojimu susijusių sunkių odos reakcijų Azijos populiacijos pogrupiuose pasireiškimo riziką. Taip pat, remiantis vertinamu periodu peržiūrėtos literatūros šaltinių duomenimis bei įvertinant, kad feboksostato preparato informaciniuose dokumentuose jau yra pateikiama informacija apie skydliaukės funkciją stimuliuojančio hormono (*TTH*) aktyvumo padidėjimą kraujyje ilgą laiką gydomiems pacientams, *PRAC* vertina, kad alopurinolio *PCS* 4.4 ir 4.8 skyriai turi būti atnaujinami įtraukiant šią informaciją. Be to, remiantis vertinamo periodo literatūros šaltinių ir poregistracinio stebėjimo duomenimis, *PRAC* laikosi nuomonės, kad *PCS* 4.5 skyrius turi būti atnaujinamas nurodant bent 3 valandų trukmės intervalą tarp alopurinolio ir aliuminio hidroksido vartojimo, kadangi vartojant šiuos preparatus kartu susilpnėja alopurinolio poveikis. Taip pat, 4.5 skyriuje turi būti nurodoma informacija apie alopurinolio vartojimą kartu su citostatikais, siekiant gydytojus geriau informuoti apie poreikį šiais atvejais reguliariai atlikti bendrusius pacientų kraujo tyrimus. Be to, kadangi alopurinolis yra išskiriamas su motinos pienu ir yra hipotetinė rizika, kad kūdikiams gali atsirasti nepageidaujamų reakcijų, net alerginių reakcijų, alopurinolis neturėtų būti vartojamas žindymo laikotarpiu, o ši informacija turėtų būti nurodoma *PCS* 4.6 skyriuje. *PRAC* taip pat laikosi nuomonės, kad *PCS* 4.8 skyrius turėtų būti atnaujinamas įtraukiant agranulocitozės, trombocitopenijos ir aplastinės anemijos atvejus. Atitinkamai turėtų būti atnaujinamas ir *PL*.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

## Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl alopurinolio, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra alopurinolio, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CMD(h)* nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alopurinolio, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

## **II priedas**

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių)  
preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai**

**Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius** (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

#### **Preparato charakteristikų santrauka**

- 4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

*[Toliau pateiktas tekstas turi būti koreguojamas taip]*

*[...]*

Nustatyta, kad, vartojant alopurinolį, padidėjusio jautrumo, Stevens-Johnson sindromo (SJS) ir toksinės epidermio nekrolizės (TEN) atsiradimo rizika yra susijusi su HLA-B\*5801 aleliu. HLA-B\*5801 alelio paplitimo dažnis įvairiose etninėse grupėse labai skiriasi: Han kinų populiacijoje alelio dažnumas yra iki 20%, tailandiečių populiacijoje 8-15%, korėjiečių populiacijoje apie 12%, įvairiose japonų ar europiečių populiacijose – 1-2%.

*[...]*

*[Toliau pateiktas tekstas turi būti koreguojamas taip]*

*[...]*

**Pacientų grupėms, turinčioms žinomai didelį HLA-B\*5801 alelio paplitimą, turėtų būti apsvaistytas šio alelio patikros poreikis prieš pradedant gydymą alopurinoliu. Šių pacientų grupėse riziką taip pat gali didinti lėtinės inkstų ligos. Jei Han kinų, tailandiečių ar korėjiečių kilmės pacientams HLA-B\*5801 genotipavimo negalima atlikti, prieš pradedant gydymą reikia atidžiai įvertinti, ar gydymo nauda viršija galimai didesnę riziką. Kitose pacientų populiacijose genotipavimo poreikis nenustatytas.**

Jei žinoma, kad pacientas yra HLA-B\*5801 alelio nešiotas (**ypatingai jei pacientas yra Han kinų, tailandiečių ar korėjiečių kilmės**), **gydyti alopurinoliu negalima, nebent nėra kitų priimtinių gydymo būdų ir jei** nauda pacientui viršija galimą riziką. Reikia papildomai stebėti, ar neatsiranda padidėjusio jautrumo ar SJS/TEN simptomų, bei įspėti pacientą vos atsiradus pirmiesiems jų simptomams nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą.

**Nepriklausomai nuo etninės grupės, SJS/TEN gali pasireikšti ir tiems pacientams, kuriems nenustatytas HLA-B\*5801.**

*[...]*

*[Reikia įterpti toliau nurodytą įspėjimą]*

#### **Skydliaukės sutrikimai**

**Ilgalaikių atvirųjų testinių tyrimų metu nustatytas TTH aktyvumo padidėjimas (> 5,5 μIU/ml) pacientams, ilgą laiką vartojusiems alopurinolį (5,8%). Pacientams, kurių skydliaukės veikla sutrikusi, alopurinolį reikia skirti atsargiai.**

- 4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

*[Turi būti įterpiamas toliau nurodytas tekstas]*

#### **Citostatikai**

**Alopurinolį skiriant kartu su citostatikais (pvz., ciklofosfamidą, doksorubiciną, bleomiciną, prokarbaziną, alkilhalogenidais), kraujo diskrazija pasireiškia dažniau nei tada, kai šios veikliosios medžiagos yra skiriamos atskirai.**

**Todėl reguliariais intervalais turi būti atliekami bendrieji kraujo tyrimai.**

*[Turi būti įterpiamas toliau nurodytas tekstas]*

#### **Aliuminio hidroksidas**

**Jei kartu vartojamas aliuminio hidroksidas, gali susilpnėti alopurinolio poveikis. Tarp šių vaistų vartojimo turi būti išlaikomas bent 3 valandų trukmės intervalas.**

- 4.6 skyrius. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

*[Turi būti įterpiamas toliau nurodytas tekstas]*

#### **Žindymas**

**Alopurinolis ir jo metabolitas oksipurinolis išsiskiria į motinos pieną. Alopurinolio žindymo laikotarpiu vartoti nerekomenduojama.**

- 4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

*[Turi būti nurodomos toliau pateiktos labai retos nepageidaujamos reakcijos]*

**Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai: agranulocitozė, trombocitopenija ir aplastinė anemija.**

**Labai retai pranešta apie trombocitopenijos, agranulocitozės ir aplastinės anemijos atvejus, ypatingai pacientams, kuriems yra inkstų ir (arba) kepenų funkcijų sutrikimų, dar labiau pagrįdžiant ypatingos priežiūros poreikį šioje pacientų grupėje.**

*[Turi būti nurodomos toliau pateiktos dažnos nepageidaujamos reakcijos]*

**Tyrimai: padidėjęs skydliaukės funkciją stimuliuojančio hormono (TTH) aktyvumas kraujyje\***

**\* Tyrimuose nustatytas padidėjusio skydliaukės funkciją stimuliuojančio hormono (TTH) aktyvumo kraujyje atvejai neturėjo įtakos laisvojo T4 aktyvumui ir nepasiekė tokio TTH aktyvumo lygio, rodančio subklinikinę hipotirozę.**

#### **Pakuotės lapelis**

- 2 skyrius

*[Toliau pateiktas tekstas turi būti koreguojamas taip]*

*[...]*

Šios sunkios odos reakcijos gali dažniau pasitaikyti Han kinų, tailandiečių **arba korėjiečių** etninių grupių atstovams. **Šių pacientų grupėse riziką taip pat gali didinti lėtinės inkstų ligos.**

*-[...]*

[„Kiti vaistai ir Alopurinolio tabletės“ poskyryje turi būti įterpiamas toliau nurodytas tekstas]

**Jei kartu vartojamas aliuminio hidroksidas, gali susilpnėti alopurinolio poveikis. Tarp šių vaistų vartojimo turi būti išlaikomas bent 3 valandų trukmės intervalas.**

[...]

**Alopurinolį skiriant kartu su citostatikais (pvz., ciklofosfamidą, doksorubiciną, bleomiciną, prokarbaziną, alkilhalogenidais), kraujo diskrazija pasireiškia dažniau nei tada, kai šios veikliosios medžiagos yra skiriamos atskirai.**

**Todėl reguliariais intervalais turi būti atliekami bendrieji kraujo tyrimai.**

[„Nėštumas ir žindymo laikotarpis“ poskyryje turi būti įterpiamas toliau nurodytas tekstas]

**Alopurinolis išsiskiria į motinos pieną. Alopurinolio žindymo laikotarpiu vartoti nerekomenduojama.**

- 4 skyrius

[Turi būti nurodomos toliau pateiktos dažnos (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų) nepageidaujamos reakcijos]

**Padidėjęs skydliaukės funkcija stimuliuojančio hormono aktyvumas kraujyje.**

[Turi būti nurodomos toliau pateiktos labai retos (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 asmenų) nepageidaujamos reakcijos]

**Kartais alopurinolio tabletės gali paveikti kraują, ir tai gali pasireikšti lengviau nei įprastai atsirandančiomis kraujosruvomis, arba Jums gali atsirasti gerklės skausmas ar kiti infekcijos požymiai. Šie poveikiai dažniausiai pasitaiko žmonėms, sergantiems kepenų ar inkstų ligomis. Nedelsdami susisieki su savo gydytoju.**

**III priedas**

**Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

## Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

|                                                                                                                     |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>                                                                                    | 2017 m. rugsėjo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis |
| Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms                                      | 2017 m. spalio 28 d.                       |
| Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas) | 2017 m. gruodžio 27 d.                     |

## **I pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par allopurinolu, zinātniskie secinājumi ir šādi:

Allopurinola lietošanas laikā retos gadījumos var rasties un ir zināmi gadījumi ar tādām smagām nevēlamām ādas blakusparādībām kā, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN), zāļu reakcijas ar eozinofiliju un sistēmisko sindromu (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic syndrome (DRESS)*).

Pamatojoties uz pieejamās literatūras datu izvērtējumu, dažādās populācijās ar dažādu intensitāti tika novērota korelācija ar HLA-B\*5801 alēli. It īpaši Han Ķīnas, Taizemes un Korejas populācijās tika konstatēts liels HLA-B\*5801 alēles sastopamības biežums, bet sastopamības biežums Eiropas un Japānas populācijā ir samērā mazs. Ir arī pārskatītas un iegūtas papildu zināšanas par Han Ķīnas, Taizemes vai Korejas izcelsmes pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un par HLA-B\*5801 skrīninga pirms allopurinola lietošanas uzsākšanas ieguvumu, un pierādījumi par HLA-B\*5801 genotipēšanas skrīninga efektivitāti allopurinola izraisītu smagu ādas blakusparādību (*Severe cutaneous adverse reactions (SCAR)*) populācijā iedzīvotāju Āzijas subpopulācijās (ķīniešu, taizemiešu, korejiešu) tiek uzskatīti par pietiekamiem. Tādēļ PRAC uzskatīja, ka ir jāpārskata zāļu apraksta (ZA) 4.4. apakšpunktā un lietošanas instrukcijas (LI) 2. punktā esošais formulējums, lai atspoguļotu jaunākās zināšanas par ar allopurinolu saistīto SCAR attīstību Āzijas subpopulācijām.

Turklāt, pamatojoties uz periodā aplūkoto literatūru un ņemot vērā, ka febeksostata zāļu informācija jau satur informāciju par paaugstinātu vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) līmeni pacientiem, kuriem ir bijusi ilgstoša terapija, PRAC uzskatīja, ka allopurinola zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunkti ir jāatjaunina, iekļaujot šo informāciju.

Turklāt, balstoties uz periodā pārskatīto literatūru, kā arī pēcreģistrācijas datiem, PRAC uzskatīja, ka zāļu apraksta 4.5. apakšpunkts jāatjaunina, iekļaujot informāciju, ka allopurinola vienlaicīgas lietošanas ar alumīnija hidroksīdu gadījumā allopurinola novājinātās iedarbības dēļ, starp abu zāļu lietošanas reizēm jāievēro vismaz 3 stundu intervāls.

Papildus, 4.5. apakšpunktā jāiekļauj informācija par vienlaicīgu allopurinola un citostatisko līdzekļu lietošanu, lai labāk informētu ārstu par to, ka šādos gadījumos jāuzrauga pacienta asins aina. Turklāt, tā kā allopurinols izdalās mātes pienā un pastāv hipotētisks risks nevēlamām blakusparādībām, vai pat alerģiskām reakcijām zīdaiņiem, allopurinola lietošanas laikā nedrīkst barot ar krūti, tāpēc šī informācija jāiekļauj ZA 4.6. apakšpunktā.

Visbeidzot, PRAC uzskatīja, ka jāpapildina ZA 4.8. apakšpunkts, iekļaujot agranulocitozi, trombocitopēniju un aplastisko anēmiju. Attiecīgi jāatjaunina LI.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

## Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par allopurinolu CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu allopurinolu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur allopurinolu,

vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

## **II pielikums**

### **Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**

**Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots).**

#### **Zāļu apraksts**

- 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

*[Sekojošais teksts jāpārskata kā norādīts zemāk]*

*[...]*

Ir zināms, ka HLA-B\*5801 alēlei ir saistība ar allopurinolu saistītā paaugstinātas jutības sindroma (DRESS) un SDŽS / TEN attīstību. HLA-B \* 5801 alēles biežums dažādu etnisko grupu vidū ir ļoti atšķirīgs: līdz 20% Han Ķīnas iedzīvotāju starpā, **8-15% Taizemes iedzīvotāju vidū**, 12% Korejas iedzīvotāju vidū un 1-2% Japānas vai Eiropas izcelsmes iedzīvotāju starpā.

*[...]*

*[Sekojošais teksts jāpārskata kā norādīts zemāk]*

**Pirms allopurinola terapijas sākšanas pacientu apakšgrupās, kurās ir zināms, ka šīs alēles izplatība ir augsta, jāapsver HLA-B\*5801 skrīnings. Hroniska nieru slimība var palielināt risku šiem pacientiem. Gadījumos, ja nav pieejama HLA-B\*5801 genotipa noteikšana pacientiem ar Han Ķīnas, Taizemes vai Korejas izcelsmi, pirms ārstēšanas uzsākšanas ir rūpīgi jānovērtē un jāapsver, vai paredzamais ieguvums atsvēr potenciālo risku. Genotipēšanas izmantošana citās pacientu populācijās nav noteikta.**

Ja ir zināms, ka pacientiem ir HLA-B\*5801 genotips (**it īpaši Han Ķīnas, Taizemes vai Korejas izcelsmes**), allopurinola lietošanu nedrīkst sākt, izņemot, ja nav citu pamatotu terapeitisku risinājumu un paredzamais ieguvums atsvēr potenciālo risku. Īpaša uzmanība jāpievērš paaugstinātas jutības sindroma vai SDŽS / TEN pazīmēm, un pacients ir jāinformē par nepieciešamību nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu pēc pirmo simptomu parādīšanās.

**Pacientiem, kuriem nav HLA-B \*5801 alēle, neatkarīgi no to etniskās izcelsmes tomēr var rasties SDŽS / TEN.**

*[...]*

*[Jāpievieno sekojošs brīdinājums]*

#### **Vairogdziedzera darbības traucējumi**

**Ilgstošā atklāta pētījuma pagarinājumā tika novērots palielināts TSH līmenis (> 5,5 μSV / ml) pacientiem, kuri ilgstoši lietoja allopurinolu (5,8%). Lietojot allopurinolu pacientiem ar vairogdziedzera darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība.**

- 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

*[Sekojošs teksts jāpievieno zemāk tekstā]*

### Citostatiski līdzekļi

Lietojot vienlaicīgi allopurinolu un citostatiskus līdzekļus (piemēram, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, bleomicīnu, prokarbazīnu, alkilhalogenīdus), asins diskrāzijas rodas biežāk nekā tad, ja šīs aktīvās vielas tiek ievadītas vienas.

Šī iemesla dēļ jāveic regulāra asins ainas kontrole.

*[Sekojošs teksts jāpievieno zemāk tekstā]*

### Alumīnija hidroksīds

Ja vienlaicīgi ar allopurinolu tiek lietots alumīnija hidroksīds, allopurinola efektivitāte var samazināties. Starp abu zāļu lietošanu jāievēro vismaz 3 stundu intervāls.

- 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

*[Sekojošs teksts jāpievieno zemāk tekstā]*

### Barošana ar krūti

Allopurinols un tā metabolīts oksipurinols izdalās mātes pienā. Allopurinola lietošana barošanas ar krūti laikā nav ieteicama.

- 4.8. Nevēlamās blakusparādības

*[Jāpievieno sekojošas blakusparādības ar sastopamības biežumu {oti reti}]*

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi: agranulocitoze, trombocitopēnija un aplastiskā anēmija.

Ir saņemti ļoti reti ziņojumi par trombocitopēniju, agranulocitozi un aplastisko anēmiju, īpaši personām ar nieru un / vai aknu darbības traucējumiem, pastiprinot šīs pacientu grupas īpašas aprūpes nepieciešamību.

*[Jāpievieno sekojošas bieži sastopamas blakusparādības]*

Izmeklējumi: paaugstināts vairogdziedzera stimulējošā hormona līmenis \*

\* Paaugstināts vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) līmenis attiecīgajos pētījumos nenorādīja par jebkādu ietekmi uz brīvā T4 līmeni, vai arī TSH līmenis liecināja par subklīnisku hipotireozi.

### Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

*[Sekojošais teksts ir jāpārskata kā norādīts zemāk]*

[...]

Šīs nopietnās ādas reakcijas var būt biežāk sastopamas Han Ķīnas, Taizemes vai Korejas izcelsmes iedzīvotāju vidū. Hroniska nieru slimība var palielināt risku šiem pacientiem.

[...]

*[Sadalā "Citas zāles un allopurinola tabletes" jāpievieno sekojošs teksts]*

**Ja allopurinols tiek lietots vienlaicīgi ar alumīnija hidroksīdu, allopurinolam var būt vājāka iedarbība. Intervālam starp abu zāļu lietošanu ir jābūt vismaz 3 stundas.**

*[...]*

**Lietojot allopurinolu un citostatiskus līdzekļus (piemēram, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, bleomicīnu, prokarbazīnu, alkilhalogenīdus), asins diskrāzija var rasties daudz biežāk nekā tad, ja šīs aktīvās vielas tiek lietotas atsevišķi.**

**Tādēļ jāveic regulāra asins ainas kontrole.**

*[Sadalā "Grūtniecība un barošana ar krūti" jāpievieno sekojošs teksts]*

**Allopurinols izdalās mātes pienā. Allopurinola lietošana barošanas ar krūti laikā nav ieteicama.**

- 4. punkts

*[Jāpievieno šāda bieži sastopama blakusparādība (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)]*

**Paaugstināts vairogdziedzera stimulējošā hormona līmenis asinīs.**

*[Jāpievieno šāda ļoti reti sastopama blakusparādība (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)]*

**Dažkārt allopurinola tablešu lietošana var ietekmēt Jūsu asinis, kas var izpausties ar to, ka vieglāk nekā parasti rodas asinsizplūdumi, vai arī Jums var attīstīties iekaisums kaklā vai citas infekcijas pazīmes. Šāda iedarbība parasti rodas cilvēkiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Nekavējoties pastāstiet par tām savam ārstam.**

### **III pielikums**

**Šīs vienošanās ieviešanas grafiks**

### Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

|                                                                                                             |                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana                                                                           | 2017. gada septembris, <i>CMDh</i> sanāksme |
| Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm                                     | 28/10/2017                                  |
| Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu) | 27/12/2017                                  |

## **Anness I**

**Konkluzjonijiet 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-medicina b'eożinofilja u sindromi sistemici (DRESS) jistgħu jsejnhu 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 Han 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. Gew eżaminati wkoll għarfien addizzjonali dwar pazjenti Han 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'dixxidenza Azjatika (Han 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-taqsim 2 tal-fuljett tal-pakkett (PL) biex jirrifletti l-għarfien l-aktar riċenti dwar subpopolazzjonijiet Azjatiċi 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 oġġla 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-taqsim 4.5 tal-SmPC għandha tiġi aġġornata biex tinkludi intervall ta' mill-inqas 3 sigħat bejn meta tiegħu l-idrossidu tal-aluminju u allopurinol minhabba 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-taqsim 4.5 sabiex it-tobba jkunu infurmati aħjar li l-għadd tad-demem tal-pazjent għandu jiġi mmonitorjat f'dawn il-każijiet. Barra minn hekk, peress li allopurinol jitneħħa fil-halib tas-sider u hemm riskju ipotiku għal reazzjonijiet avversi, anke reazzjonijiet allerġiċi, fit-trabi, allopurinol m'għandux jintuża waqt it-treddiġh u għalhekk din l-informazzjoni għandha tiġi inkluża fit-taqsim 4.6 tal-SmPC. Fl-aħħarnett, il-PRAC ikkunsidra l-aġġornar tas-sezzjoni 4.8 tal-SmPC biex tinkludi agranuloċitożi, tromboċitopenija u anemija aplastika. Il-PL ġie aġġornat skont dan.

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

## Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termi 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 sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taht 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-gdid sottolinjati b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ingassat)

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

- Sezzjoni 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet 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 Han 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-pazienti fejn il-prevalenza ta' dan l-allele hija magħrufa bħala għolja. Mard kroniku tal-kliewi jista' jżid ir-riskju f'dawn il-pazienti wkoll. F'każ l-ebda ġenotipar HLA-B\* 5801 ma jkun disponibbli għal pazjenti b'dixxendenza Han Ċiniża, Tajlandiża jew Koreana, benefiċċji għandhom jiġu evalwati bir-regqa u kkunsidrati li jegħlbu r-riskji oġġja 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 Han 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 tinzamm vigilanza 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' sseħh f'pazjenti li jinstabu li huma negattivi għal HLA-B\* 5801 irrISPettivament mill-oriġini etnika tagħhom.**

*[...]*

*[Għandha tizzied twissija kif ġej]*

**Disturbi tat-tirojde**

**Kienet osservata zieda 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-ġhoti ta' allopurinol u ċitostatiċi (eż. ċiklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, procarbazine, alkyl halogenides) dycrasias, tad-demmm jseħħu aktar ta' spiss milli meta dawn is-sustanzi attivi jiġu amministrati waħedhom.**

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

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

## Id-idrossidu tal-aluminju

**Jekk l-idrossidu tal-aluminju jittiehed fl-istess hin, 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 treddiġh  
[It-test li ġej għandu jiżdied kif ġej]

### Treddiġh

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

- Sezzjoni 4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

**Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika: agranuloċitożi, tromboċitopenija u anemija aplastika.**

**Rapporti rari ħafna ġew irċevuti minn tromboċitopenija, agranuloċitożi u anemija aplastika, b'mod partikulari f'individwi b'funzjoni renali u /jew epatika indebolita, li ssaħħah 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 rrapportaw l-ebda impatt fuq livelli T4 hielsa 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 Han Ċiniża, Tajlandiża jew Koreana.

**Mard kroniku tal-kliwi 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 jittiehed fl-istess hin, 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-demem jseħħu aktar ta' spiss milli meta dawn is-sustanzi attivi jingħataw wahedhom.**

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

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

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

- Sezzjoni 4

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

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

*[Ir-reazzjoni avversa tal-medicina 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 uġiġħ fil-grizmejn jew sinjali oħra ta' infezzjoni. Dawn l-effetti normalment isehħu 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 |
| Trasmissjoni lill-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali tat-traduzzjonijiet 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       |

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor allopurinol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), kunnen in zeldzame gevallen optreden met allopurinol en zijn bekende bijwerkingen. Op basis van de doorgenomen beschikbare literatuur is samenhang met het HLA-B\*5801-allel geconstateerd, maar met verschillende intensiteit bij verschillende populaties. Vooral bij de Han-Chinese, Thaise en Koreaanse populatie werd een hoge frequentie van het HLA-B\*5801-allel aangetroffen, terwijl de frequentie tamelijk laag is bij de Europese en Japanse populatie. Aanvullende kennis over Han-Chinese, Thaise of Koreaanse patiënten met chronische nierinsufficiëntie en het voordeel van screening op HLA-B\*5801 vóór aanvang van de behandeling met allopurinol werd ook geëvalueerd en de aanwijzingen voor de effectiviteit van HLA-B\*5801-genotype-screening om het risico op allopurinol-geïnduceerde SCAR te minimaliseren bij de populatiesubgroepen van Aziatische afkomst (Han-Chinees, Thais, Koreaans) worden voldoende geacht. Het PRAC heeft daarom aanbevolen de bestaande formulering die is opgenomen in rubriek 4.4 van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en rubriek 2 van de bijsluiter (PL) zodanig te herzien dat deze de meest recente kennis weergeeft over Aziatische subpopulaties met betrekking tot het risico op het ontwikkelen van allopurinol-gerelateerde SCAR's. Bovendien, heeft het PRAC, op basis van literatuur die tijdens de periode is doorgenomen en rekening houdend met het feit dat de productinformatie van febuxostat al informatie bevat met betrekking tot verhoogde waarden van thyroïdstimulerend hormoon (TSH) bij patiënten die langdurig worden behandeld, aanbevolen dat rubrieken 4.4 en 4.8 van de SmPC van allopurinol zodanig moeten worden geüpdatet dat ze deze informatie bevatten. Voorts heeft het PRAC, op basis van zowel literatuur als postmarketinggegevens die tijdens de periode zijn doorgenomen, aanbevolen dat rubriek 4.5 van de SmPC zodanig moet worden geüpdatet dat deze een tussenpoos van minimaal 3 uur vermeldt tussen het innemen van aluminiumhydroxide en allopurinol vanwege het verzwakte effect van allopurinol wanneer deze middelen samen worden toegediend. Bovendien dient informatie over de gelijktijdige toediening van allopurinol en cytostatica opgenomen te worden in rubriek 4.5, zodat artsen beter worden geïnformeerd dat in deze gevallen het bloedbeeld van de patiënt moet worden gecontroleerd. Aangezien allopurinol wordt uitgescheiden in de moedermelk en er een hypothetisch risico bestaat op bijwerkingen, zelfs op allergische reacties, bij zuigelingen, dient allopurinol voorts niet gebruikt te worden tijdens het geven van borstvoeding en daarom dient deze informatie opgenomen te worden in rubriek 4.6 van de SmPC. Tenslotte heeft het PRAC aanbevolen om rubriek 4.8 van de SmPC zodanig te updaten dat deze ook agranulocytose, trombocytopenie en aplastische anemie vermeldt. De bijsluiter wordt overeenkomstig geüpdatet.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor allopurinol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die allopurinol bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die allopurinol bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn,

adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

## **Bijlage II**

### **Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

Wijzigingen aan te brengen in de relevante rubrieken van de Productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgeslaagd~~).

#### Samenvatting van de productkenmerken:

- Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:

*[De volgende tekst moet als volgt worden gewijzigd]*

*[...]*

Van het HLA-B\*5801-allel is aangetoond dat het geassocieerd is met het risico op het ontstaan van het aan allopurinol-gerelateerde overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN. De frequentie waarmee het HLA-B\*5801-allel voorkomt verschilt sterk tussen etnische bevolkingsgroepen: tot 20% bij Han-Chinezen, **8-15% bij de Thai**, ongeveer 12% bij Koreanen en 1-2% bij mensen van Japanse of Europese afkomst.

*[...]*

*[De volgende tekst moet als volgt worden gewijzigd]*

*[...]*

**Bij patiëntensubgroepen waarvan bekend is dat de prevalentie van HLA-B\*5801 hoog is, dient screening op dit allel overwogen te worden vóór aanvang van de behandeling met allopurinol. Chronische nierziekte kan het risico bij deze patiënten nog meer vergroten. Indien er geen HLA-B\*5801-genotypering beschikbaar is voor mensen van Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst, dienen de voordelen vóór aanvang van de behandeling zorgvuldig te worden beoordeeld en groter worden geacht dan de mogelijke hogere risico's. De bruikbaarheid van genotypering is niet vastgesteld bij andere patiëntenpopulaties.**

Als bekend is dat de patiënt drager van HLA-B\*5801 is **(met name bij patiënten van Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst)**, **dient er niet met allopurinol te worden gestart tenzij er geen andere redelijke therapeutische opties zijn en** de voordelen naar verwachting groter zijn dan de risico's. Extra waakzaamheid wat betreft verschijnselen van het overgevoeligheidssyndroom of SJS/TEN is geboden en de patiënt dient te worden verteld dat hij/zij onmiddellijk met de behandeling moet stoppen zodra er symptomen optreden.

**SJS/TEN kan nog steeds optreden bij patiënten die negatief blijken te zijn wat betreft HLA-B\*5801, ongeacht hun etnische afkomst.**

*[...]*

*[Een waarschuwing moet als volgt worden toegevoegd]*

#### **Schildklierandoeningen**

**Verhoogde TSH-waarden (>5.5 µIE/ml) werden waargenomen bij patiënten die langdurig werden behandeld met allopurinol (5,8%) in een langdurig open-label vervolgonderzoek. Voorzichtigheid is geboden wanneer allopurinol wordt gebruikt bij patiënten met een verandering in de schildklierfunctie**

- Rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

*[De volgende tekst moet als volgt worden toegevoegd]*

## Cytostatica

Bij toediening van allopurinol en cytostatica (bijv. cyclofosfamide, doxorubicine, bleomycine, procarbazine, alkylhalogeniden), treden bloeddyscrasieën vaker op dan wanneer deze werkzame stoffen alleen worden toegediend.

Daarom moet regelmatig het bloedbeeld worden gecontroleerd.

*[De volgende tekst moet als volgt worden toegevoegd]*

## Aluminiumhydroxide

Als aluminiumhydroxide gelijktijdig wordt ingenomen, kan allopurinol een verzwakt effect hebben. Tussen toediening van deze geneesmiddelen moet een tussenpoos van minimaal 3 uur zitten.

- Rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

*[De volgende tekst moet als volgt worden toegevoegd]*

## Borstvoeding

Allopurinol en zijn metaboliet oxipurinol worden uitgescheiden in de moedermelk. Allopurinol wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

- Rubriek 4.8 Bijwerkingen

*[De volgende bijwerkingen moeten toegevoegd worden met de frequentie zeer zelden]*

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: agranulocytose, trombocytopenie en aplastische anemie.

Er zijn zeer zeldzame meldingen van trombocytopenie, agranulocytose en aplastische anemie ontvangen, in het bijzonder bij personen met verminderde nier- en/of leverfunctie. Dit versterkt de noodzaak van speciale zorg bij deze patiëntengroep.

*[De volgende bijwerkingen moeten toegevoegd worden met de frequentie vaak]*

## Onderzoeken: thyroïdstimulerend hormoon in het bloed verhoogd\*

\*Het optreden van verhoogd thyroïdstimulerend hormoon (TSH) in de relevante onderzoeken meldde geen invloed op vrije T4-waarden of had TSH-waarden die duiden op subklinische hypothyreoïdie.

## Bijsluiter

- Rubriek 2

*[De volgende tekst moet als volgt worden gewijzigd]*

*[...]*

Deze ernstige huidreacties kunnen vaker voorkomen bij mensen van Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst. Chronische nierziekte kan het risico bij deze patiënten nog meer vergroten.

[...]

*[De volgende tekst moet als volgt worden toegevoegd onder Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?]*

**Als aluminiumhydroxide gelijktijdig wordt ingenomen, kan allopurinol een verzwakt effect hebben. Tussen het innemen van deze geneesmiddelen moet een tussenpoos van minimaal 3 uur zitten.**

[...]

**Bij toediening van allopurinol en cytostatica (bijv. cyclofosfamide, doxorubicine, bleomycine, procarbazine, alkylhalogeniden), treden bloeddyscrasieën (een bloedaandoening) vaker op dan wanneer deze werkzame stoffen alleen worden toegediend.**

**Daarom moet er regelmatig bloedonderzoek worden uitgevoerd.**

*[De volgende tekst moet als volgt worden toegevoegd onder Zwangerschap en borstvoeding]*

**Allopurinol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Allopurinol wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.**

- Rubriek 4

*[De volgende bijwerkingen moeten toegevoegd worden met de frequentie vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)]*

**Verhoogde waarde van thyroïdstimulerend hormoon in het bloed.**

*[De volgende bijwerking moeten toegevoegd worden met de frequentie zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)]*

**Heel soms kunnen Allopurinol-tabletten invloed hebben op uw bloed, waardoor u mogelijk sneller blauwe plekken krijgt dan anders, of waardoor u keelpijn of andere tekenen van een infectie krijgt. Deze bijwerkingen treden gewoonlijk op bij mensen met lever- of nierproblemen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts.**

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

|                                                                                                                                                     |                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:                                                                                                             | September 2017, bijeenkomst van de CMD(h) |
| Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:                                              | 28 oktober 2017                           |
| Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen): | 27 december 2017                          |

## **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 febuxostat 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]*

#### **Amning**

**Allopurinol og dets metabolitt oksipurinol blir utskilt i morsmelk hos mennesker. Allopurinol under amning 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          |

## **Aneks I**

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na  
dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących allopurynolu, wnioski naukowe są następujące:

Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (ang. SCAR), takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. TEN) i ogólnoustrojowy zespół nadwrażliwości (osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, ang. DRESS), rzadko mogą występować po zastosowaniu allopurynolu i są znanymi działaniami niepożądanymi. Na podstawie analizy dostępnej literatury stwierdzono korelację z allelem HLA-B\*5801, ale o różnym nasileniu w poszczególnych populacjach. Dużą częstość allelu HLA-B\*5801 stwierdzono zwłaszcza w populacji chińskiej (Han), tajskiej i koreańskiej, natomiast w populacji europejskiej i japońskiej częstość ta jest dosyć mała. Przeanalizowano także dodatkowe informacje na temat pacjentów chińskich (Han), tajskich i koreańskich z przewlekłą niewydolnością nerek oraz korzyści z badań przesiewowych w kierunku HLA-B\*5801 przed rozpoczęciem podawania allopurynolu i uznano, że dowody na skuteczność genotypowania HLA-B\*5801 jako badania przesiewowego w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia SCAR, wywołanych przez allopurynol w podgrupach populacji pochodzenia azjatyckiego (chińskiego, tajskiego, koreańskiego), są wystarczające. Dlatego też komitet PRAC rozważył korektę istniejących sformułowań zawartych w punkcie 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) oraz w punkcie 2 ulotki dołączanej do opakowania, w celu odzwierciedlenia najnowszej wiedzy na temat ryzyka wystąpienia SCAR związanych z allopurynolem w subpopulacjach azjatyckich. Dodatkowo, opierając się na literaturze przeanalizowanej w tym okresie i biorąc pod uwagę, że druki informacyjne dotyczące febuksostatu zawierają już informacje na temat zwiększonego stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) u pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu, komitet PRAC uznał, że punkty 4.4 i 4.8 ChPL należy zaktualizować o te informacje. Ponadto, na podstawie literatury oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, przeanalizowanych w tym okresie, komitet PRAC uznał, że punkt 4.5 ChPL należy zaktualizować przez dodanie informacji o konieczności zachowania co najmniej 3 godzin odstępu między przyjęciem wodorotlenku glinu a przyjęciem allopurynolu, gdyż podczas jednoczesnego podawania następuje osłabienie działania allopurynolu. Dodatkowo, w punkcie 4.5 należy umieścić informację na temat jednoczesnego podawania allopurynolu i cytostatyków, w celu lepszego wyjaśnienia lekarzom, że w tych przypadkach należy kontrolować morfologię krwi u pacjenta. Ponadto, ponieważ allopurynol jest wydzielany z mlekiem kobiet karmiących piersią i występuje hipotetyczne ryzyko działań niepożądanych, nawet reakcji alergicznych, u niemowląt, nie należy stosować allopurynolu podczas karmienia piersią i dlatego też informacje te należy uwzględnić w punkcie 4.6 ChPL. Wreszcie PRAC rozważył aktualizację punktu 4.8 ChPL i dodanie agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości aplastycznej. Odpowiednio należy zaktualizować Ulotkę dla pacjenta.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących allopurynolu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego allopurynol pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające allopurynol są obecnie dopuszczane do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.



## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych dotyczących produktu leczniczego  
(produktów leczniczych) dopuszczonego do obrotu w ramach procedur  
narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~).

#### Charakterystyka Produktu Leczniczego:

- Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

*[Poniższy tekst należy zmienić w następujący sposób]*

*[...]*

Wykazano, że allel HLA-B\*5801 jest powiązany z ryzykiem ogólnoustrojowego zespołu nadwrażliwości (osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, ang. DRESS) oraz zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. TEN) . Częstość występowania allelu HLA-B\*5801 różni się znacząco w grupach etnicznych: do 20% w populacji chińskiej (Han), **8-15% w populacji tajskiej**, około 12% w populacji koreańskiej oraz 1-2% u osób pochodzenia japońskiego lub europejskiego.

*[...]*

*[Poniższy tekst należy zmienić w następujący sposób]*

*[...]*

**Należy rozważyć przeprowadzenie badania przesiewowego w celu wykrycia HLA-B\*5801 przed rozpoczęciem leczenia allopurynolem w podgrupach pacjentów o znanej, dużej częstości występowania tego allelu. Przewlekła choroba nerek może dodatkowo zwiększać ryzyko u tych pacjentów. Jeśli nie będzie możliwe przeprowadzenie genotypowania HLA-B\*5801 u pacjentów pochodzenia chińskiego (Han), tajskiego lub koreańskiego, rozpoczęcie leczenia musi poprzedzać dokładna ocena korzyści i uznanie, że przeważają one nad możliwym większym ryzykiem. Zastosowanie genotypowania w innych populacjach pacjentów nie zostało określone.**

Jeśli pacjent jest nosicielem allelu HLA-B\*5801 **[dotyczy to zwłaszcza osób pochodzenia chińskiego (Han), tajskiego lub koreańskiego]**, **nie należy rozpoczynać leczenia allopurynolem, chyba że nie są dostępne inne opcje leczenia**, a korzyści z leczenia przeważają ryzyko. Należy szczególnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy DRESS albo SJS lub TEN, a pacjenta należy poinformować o konieczności natychmiastowego zaprzestania leczenia w chwili wystąpienia pierwszych objawów.

**Objawy SJS lub TEN mogą wystąpić nawet u pacjentów, u których wynik badania wykrywającego HLA-B\*5801 był negatywny, niezależnie od ich pochodzenia etnicznego.**

*[...]*

*[Należy dodać następujące ostrzeżenie]*

#### **Zaburzenia tarczycy**

**W długoterminowym otwartym badaniu kontynuacyjnym zaobserwowano zwiększone wartości TSH (>5,5  $\mu$ IU/ml) u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu allopurynolem (5,8%). Należy zachować ostrożność podczas stosowania allopurynolu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy.**

- Punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji:

*[Należy dodać następujący tekst]*

## Cytostatyki

**Zaburzenia składu krwi występują częściej, gdy allopurynol podaje się razem z cytostatykami (np. cyklofosfamid, doksorubicyna, bleomycyna, prokarbazyna, halogenki alkilowe) niż gdy te substancje czynne są podawane osobno.**

**Dlatego należy regularnie kontrolować morfologię krwi.**

*[Należy dodać następujący tekst]*

## Wodorotlenek glinu

**Jeśli jednocześnie przyjmuje się wodorotlenek glinu, allopurynol może mieć słabsze działanie. Należy zachować odstęp co najmniej 3 godzin między przyjmowaniem obu leków.**

- Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

*[Należy dodać następujący tekst]*

## Karmienie piersią

**Allopurynol i jego metabolit, oksypurynol, są wydzielane z mlekiem kobiet karmiących piersią. Nie zaleca się stosowania allopurynolu podczas karmienia piersią.**

- Punkt 4.8 Działania niepożądane

*[Należy dodać następujące działania niepożądane z częstością występowania „bardzo rzadko”]*

**Zaburzenia krwi i układu chłonnego: agranulocytoza, małopłytkowość i niedokrwistość aplastyczna.**

**Bardzo rzadko notowano przypadki wystąpienia małopłytkowości, agranulocytozy i niedokrwistości aplastycznej, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, co potwierdza konieczność zachowania szczególnej ostrożności u tych pacjentów.**

*[Należy dodać następujące działania niepożądane z częstością występowania „często”]*

**Badania: zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi\***

**\* Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) stwierdzone w odpowiednich badaniach nie miało żadnego wpływu na stężenie wolnej T4 ani też stężenie TSH nie wskazywało na subkliniczną niedoczynność tarczycy.**

## **Ulotka dołączana do opakowania**

- Punkt 2

*[Poniższy tekst należy zmienić w następujący sposób]*

*[...]*

Te ciężkie reakcje skórne mogą występować częściej u osób pochodzenia chińskiego, tajskiego **lub koreańskiego. Przewlekła choroba nerek może dodatkowo zwiększać ryzyko u tych pacjentów.**

*[...]*

*[Poniższy tekst należy dodać w punkcie Allopurynol w tabletkach a inne leki]*

**Jeśli jednocześnie przyjmuje się wodorotlenek glinu, allopurynol może mieć słabsze działanie. Należy zachować odstęp co najmniej 3 godzin między przyjmowaniem obu leków.**

[...]

**Zaburzenia składu krwi występują częściej, gdy allopurynol przyjmuje się razem z cytostatykami (np. cyklofosfamid, doksorubicyna, bleomycyna, prokarbazyna, halogenki alkilowe) niż gdy te substancje czynne przyjmuje się osobno.**

**Dlatego regularnie należy poddawać się badaniom kontrolującym morfologię krwi.**

*[Poniższy tekst należy dodać pod nagłówkiem Ciąża i karmienie piersią]*

**Allopurynol jest wydzielany z mlekiem kobiet karmiących piersią. Nie zaleca się stosowania allopurynolu podczas karmienia piersią.**

- Punkt 4

*[Należy dodać następujące działania niepożądane z częstością występowania „często” (mogą wystąpić u najwyżej 1 na 10 pacjentów)]*

**Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi.**

*[Należy dodać następujące działania niepożądane z częstością występowania „bardzo rzadko” (mogą wystąpić u najwyżej 1 na 10 000 pacjentów)]*

**Czasami allopurynol w postaci tabletek może wpływać na krew, co może się objawiać jako łatwiejsze niż zwykle powstawanie siniaków lub może wystąpić ból gardła bądź też inne objawy zakażenia. Objawy te występują zwykle u osób, które mają problemy z wątrobą lub nerkami. Należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.**

### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

## **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

|                                                                                                     |                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:                                                              | posiedzenie CMDh we wrześniu 2017 r. |
| Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:                             | 28 października 2017 r.              |
| Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny): | 27 grudnia 2017 r.                   |

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)  
autorização(ões) de introdução no mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o alopurinol, as conclusões científicas são as seguintes:

Reações cutâneas adversas graves (*Severe Cutaneous Adverse Reactions* - SCAR), tais como a Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (*Toxic Epidermal Necrolysis* - TEN), reação medicamentosa com eosinofilia e síndromes sistémicas (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndromes* - DRESS) podem ocorrer raramente com o alopurinol, e são efeitos secundários conhecidos. Com base na literatura revista disponível, foi observada correlação com o alelo HLA-B\*5801, embora de diferente intensidade em populações diferentes. Foi observada uma frequência elevada do alelo HLA-B\*5801 em especial na população de chineses de etnia Han, tailandeses e coreanos, enquanto que a frequência é muito baixa na população europeia e japonesa. Foram ainda revistos conhecimentos adicionais acerca de doentes chineses de etnia Han, tailandeses ou coreanos com insuficiência renal crónica e do benefício de rastrear para o alelo HLA-B\*5801 antes de iniciar o tratamento, e as evidências para a eficácia do rastreio do genótipo HLA-B\*5801 para minimizar o risco de SCAR induzida por alopurinol nos subgrupos da população desce de asiáticos (chineses de etnia Han, tailandeses e coreanos) é considerado suficiente. Assim o PRAC considerou rever a redação existente incluída na secção 4.4 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) e na secção 2 do folheto informativo (FI) para refletir o conhecimento mais recente acerca das subpopulações asiáticas em risco de desenvolverem SCAR relacionado com o alopurinol. Para além disso, com base na literatura revista durante o período e tendo em consideração que a informação sobre o produto do febuxostat já contém informação relacionada com níveis aumentados de hormona estimulante da tireoide (TSH) em doentes em tratamentos a longo prazo, o PRAC considerou que as secções 4.4 e 4.8 do RCM do alopurinol devem ser atualizadas para incluir esta informação. Com base na literatura bem como dados pós-comercialização revistos durante o período, o PRAC considerou ainda que a secção 4.5 do RCM deve ser atualizada para incluir um intervalo de pelo menos 3 horas entre a toma de hidróxido de alumínio e alopurinol, devido à atenuação do efeito do alopurinol quando administrados conjuntamente. Deverá ainda ser incluída informação acerca da administração concomitante de alopurinol e citostáticos na secção 4.5, de forma a melhor informar os médicos que o hemograma do doente deve ser monitorizado nestes casos. Para além disso, uma vez que o alopurinol é excretado no leite materno e que existe um risco hipotético de reações adversas, mesmo reações alérgicas, em lactentes, o alopurinol não deve ser utilizado durante a amamentação e, consequentemente, essa informação deve ser incluída na secção 4.6 do RCM. Finalmente, o PRAC considerou atualizar a secção 4.8 do RCM para incluir agranulocitose, trombocitopenia e anemia anaplásica. O FI é atualizado em consonância.

**O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.**

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas ao alopurinol, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) alopurinol se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contém alopurinol estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

## **Anexo II**

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)  
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

**Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo** (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~).

#### **Resumo das Características do Medicamento:**

- Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização:

*[O texto seguinte deve ser revisto como se segue]*

*[...]*

Foi observado que o alelo HLA-B\*5801 está associado ao risco de desenvolver a síndrome de hipersensibilidade e SJS/TEN relacionado com o alopurinol. A frequência do alelo HLA-B\*5801 varia amplamente entre populações de diferentes etnias: até 20% na população chinesa de etnia Han, **8-15% na população tailandesa**, cerca de 12% na população coreana e 1-2% dos indivíduos de origem Japonesa ou Europeia.

*[...]*

*[O texto seguinte deve ser revisto como se segue]*

*[...]*

~~A utilização da genotipagem como ferramenta de rastreio para a tomada de decisões acerca do tratamento com alopurinol não foi estabelecida.~~ **O rastreio para o HLA-B\*5801 deve ser ponderado antes de iniciar o tratamento com alopurinol em subgrupos de doentes em que a prevalência deste alelo é reconhecidamente elevada. A insuficiência renal crónica pode ainda aumentar o risco nestes doentes. Na eventualidade de não estar disponível a genotipagem para o HLA-B\*5801 para doentes descendentes de chineses de etnia Han, tailandeses ou coreanos, os benefícios devem ser avaliados exaustivamente e ponderado se estes se sobrepõem aos possíveis riscos acrescidos antes de iniciar a terapêutica. A utilização da genotipagem não foi estabelecida noutras populações de doentes.**

Caso o doente seja um portador conhecido do HLA-B\*5801 **(em especial, nos descendentes de chineses de etnia Han, tailandeses ou coreanos,** a utilização de alopurinol poderá ser considerada se **o alopurinol não deve ser iniciado a menos que não existam outras opções terapêuticas razoáveis e** se considere que os benefícios se sobrepõem ao risco. É necessária uma vigilância adicional para sinais de síndrome de hipersensibilidade ou SJS/TEN, e o doente deverá ser informado da necessidade de interromper imediatamente o tratamento quando do surgimento dos primeiros sintomas.

**A SJS/TEN pode ainda ocorrer em doentes negativos para o HLA-B\*5801, independentemente da sua origem étnica.**

*[...]*

*[Deverá ser adicionada uma advertência como se segue]*

#### **Anomalias da tiroide**

**Foram observados valores aumentados da TSH (>5.5 µUI/ml) em doentes sob tratamento a longo prazo com alopurinol (5,8%) num estudo de extensão, aberto, a longo prazo. São necessárias precauções quando o alopurinol é utilizado em doentes com alterações da função da tiroide.**

- Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

*[O texto seguinte deve ser adicionado como se segue]*

#### **Citostáticos**

**Podem ocorrer discrasias sanguíneas com a administração de alopurinol e citostáticos (p. ex., ciclofosfamida, doxorrubicina, bleomicina, procarbazina, halogenetos de alquilo) em frequências superiores às observadas quando estas substâncias ativas são administradas em monoterapia.**

**A monitorização do hemograma deve assim ser efetuada a intervalos regulares.**

*[O texto seguinte deve ser adicionado como se segue]*

#### **Hidróxido de alumínio**

**Caso seja tomado hidróxido de alumínio concomitantemente, o alopurinol poderá ter um efeito atenuado. Deverá existir um intervalo de pelo menos 3 horas entre a toma de ambos os medicamentos.**

- Secção 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

*[O texto seguinte deve ser adicionado como se segue]*

#### **Amamentação**

**O alopurinol e o seu metabolito oxipurinol são excretados no leite materno. O alopurinol não é recomendado durante a amamentação.**

- Secção 4.8 Efeitos indesejáveis

*[Deverão ser adicionadas as seguintes reações adversas, com a frequência “muito rara”]*

**Doenças do sangue e do sistema linfático: agranulocitose, trombocitopenia e anemia anaplásica.**

**Foram recebidos relatórios muito raros de trombocitopenia, agranulocitose e anemia anaplásica, especialmente em indivíduos com compromisso da função renal e/ou hepática, reforçando a necessidade de ter cuidados especiais com este grupo de doentes.**

*[Deverá ser adicionada a seguinte reação adversa, com a frequência “frequente”]*

**Exames complementares de diagnóstico: aumento do nível sanguíneo da hormona estimulante da tiroide\***

**\*A ocorrência de níveis aumentados da hormona estimulante da tiroide (TSH) nos estudos relevantes não reportou qualquer impacto nos níveis de T4 livre, ou tiveram níveis de TSH indicativos de hipotireoidismo subclínico.**

#### **Folheto Informativo**

- Secção 2

*[O texto seguinte deve ser revisto como se segue]*

*[...]*

Estas reações cutâneas graves podem ser mais frequentes nas pessoas de origem chinesa de etnia Han, tailandesa ou coreana. A insuficiência renal crónica pode ainda aumentar o risco nestes doentes.

[...]

*[O texto seguinte deve ser adicionado como se segue, na secção Outros medicamentos e alopurinol comprimidos]*

**Caso seja tomado hidróxido de alumínio concomitantemente, o alopurinol poderá ter um efeito atenuado. Deverá existir um intervalo de pelo menos 3 horas entre a toma de ambos os medicamentos.**

[...]

**Podem ocorrer discrasias sanguíneas com a administração de alopurinol e citostáticos (p. ex., ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazina, halogenetos de alquilo) em frequências superiores às observadas quando estas substâncias ativas são administradas em monoterapia.**

**A monitorização do hemograma deve assim ser efetuada a intervalos regulares.**

*[O texto seguinte deve ser adicionado como se segue, na secção Gravidez e amamentação]*

**O alopurinol é excretado no leite materno. O alopurinol não é recomendado durante a amamentação.**

- Secção 4

*[Deverá ser adicionada a seguinte reação adversa medicamentosa, com a frequência “frequente (pode afetar até 1 em 10 pessoas)”]*

**Aumento dos níveis sanguíneos da hormona estimulante da tiroide.**

*[Deverá ser adicionada a seguinte reação adversa medicamentosa, com a frequência “muito rara (pode afetar até 1 em 10.000 pessoas)”]*

**Ocasionalmente, alopurinol comprimidos pode afetar o seu sangue, o que se pode manifestar através da formação de contusões mais facilmente que o habitual, ou poderá desenvolver uma dor de garganta ou outros sinais de uma infeção. Estes efeitos ocorrem habitualmente em pessoas com problemas no fígado ou rins. Informe o seu médico tão rapidamente quanto possível.**

### **Anexo III**

#### **Calendário para a implementação da presente posição**

## **Calendário para a implementação da presente posição**

|                                                                                                                                  |                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Adoção da posição do CMDh:                                                                                                       | Reunião do CMDh em setembro de 2017 |
| Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:                                            | 28 de outubro de 2017               |
| Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado): | 27 de dezembro de 2017              |

## **Anexa I**

### **Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

## Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru alopurinol, concluziile științifice sunt următoarele:

Reacții adverse cutanate severe (RACS), precum sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET), reacția medicamentoasă cu eozinofilie și sindroamele sistemice (DRESS) pot apărea rareori în cazul alopurinolului și sunt reacții adverse cunoscute. Pe baza literaturii de specialitate analizate, a fost găsită o corelare cu genele alele HLA-B\*5801, însă de intensitate diferită la diferite populații. A fost găsită o frecvență înaltă a genelor alele HLA-B\*5801 în special la populațiile de chinezi Han, thai și coreeni, această frecvență fiind destul de scăzută la populațiile de europeni și japonezi. Au fost, de asemenea, analizate cunoștințele suplimentare privind pacienții de etnie chineză Han, thai și coreeană cu insuficiență renală cronică și care beneficiază de pe urma screeningului pentru HLA-B\*5801 înainte de începerea tratamentului cu alopurinol și dovezile în sprijinul eficacității screeningului genotipului HLA-B\*5801 pentru minimizarea riscului de RACS induse de alopurinol la subgrupurile de populație cu origine asiatică (chinezi Han, thai și coreeni) sunt considerate suficiente. Prin urmare, PRAC a luat în considerare revizuirea textului existent, inclus la punctul 4.4 al Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP) și la punctul 2 al prospectului (P) pentru a reflecta cele mai recente cunoștințe referitoare la sub-populațiile de origine asiatică aflate la risc de a dezvolta RACS legate de alopurinol. În plus, pe baza literaturii de specialitate analizate în perioada respectivă și luând în considerare faptul că informațiile despre produsul febuxostat conțin deja date legate de niveluri crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) la pacienții care au urmat tratament îndelungat, PRAC a considerat că punctele 4.4 și 4.8 din RCP trebuie actualizate pentru a include această informație. În plus, pe baza literaturii de specialitate și a datelor ulterioare punerii pe piață analizate în perioada respectivă, PRAC a considerat că punctul 4.5 din RCP trebuie actualizat pentru a include un interval de cel puțin 3 ore între administrarea hidroxidului de aluminiu și cea a alopurinolului din cauza atenuării efectului alopurinolului atunci când sunt administrate împreună. În plus, informația privind administrarea concomitentă a alopurinolului și citostaticelor trebuie inclusă la punctul 4.5 pentru a informa mai bine medicii asupra faptului că hemoleucograma pacientului trebuie monitorizată în aceste cazuri. În plus, întrucât alopurinolul se excretă în laptele matern și există un risc ipotetic de reacții adverse, chiar reacții alergice, la sugari, alopurinolul nu trebuie utilizat în timpul alăptării și, prin urmare, această informație trebuie inclusă la punctul 4.6 din RCP. În sfârșit, PRAC a luat în considerare actualizarea punctului 4.8 din RCP pentru a include agranulocitoza, trombocitopenia și anemia aplastică. Prospectul este actualizat corespunzător.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru alopurinol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin alopurinol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin alopurinol sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre interesate și solicitantul/deținătorii autorizației de punere pe piață să acorde atenție corespunzătoare acestei poziții a CMDh.

## **Anexa II**

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru  
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament** (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este **țăiat**).

#### Rezumatul Caracteristicilor Produsului:

- Punctul 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

*[Textul de mai jos va fi revizuit după cum urmează]*

*[...]*

S-a constatat că genele alele HLA-B\*5801 sunt asociate cu riscul de a dezvolta sindrom de hipersensibilitate legat de alopurinol și SSJ/NET. Frecvența genelor alele HLA-B\*5801 variază în limite largi între populațiile cu diferite origini etnice: până la 20% la populația de chinezi Han, **8-15% la thai**, aproximativ 12% la populația de coreeni și 1-2% la indivizi de origine japoneză sau europeană.

*[...]*

*[Textul de mai jos va fi revizuit după cum urmează]*

*[...]*

Utilizarea genotipării ca instrument de screening pentru a lua decizii asupra tratamentului cu alopurinol nu a fost adoptată. **Screeningul pentru HLA-B\*5801 trebuie luat în considerare înainte de începerea tratamentului cu alopurinol la pacienții din subgrupurile unde prevalența acestor alele este cunoscută ca fiind mare. Boala renală cronică poate crește suplimentar riscul la acești pacienți. În cazul în care nu este disponibilă genotiparea HLA-B\*5801 pentru pacienții cu origine etnică chinezi Han, thai sau coreeni, beneficiile trebuie atent evaluate pentru a vedea dacă nu sunt depășite de posibilele riscuri mai înalte, înainte de începerea tratamentului. Utilizarea genotipării nu a fost adoptată la alte populații de pacienți.**

Dacă un pacient este purtător cunoscut de HLA-B\*5801 (în special cei cu origine etnică chinezi Han, thai sau coreeni), poate fi luată în considerare utilizarea ~~alopurinolului~~ **tratamentul cu alopurinol nu trebuie început decât dacă nu există, în mod rezonabil, alte opțiuni terapeutice** și se consideră că beneficiile depășesc riscurile. Este necesară o vigilență sporită în ceea ce privește semnele de sindrom de hipersensibilitate sau SSJ/NET iar pacientul trebuie informat asupra necesității de a opri tratamentul imediat la prima apariție a simptomelor.

**SSJ/NET poate apărea, totuși, la pacienții găsiți negativi pentru HLA-B\*5801, indiferent de originea lor etnică.**

*[...]*

*[O avertizare trebuie adăugată după cum urmează]*

#### **Tulburări ale tiroidei**

**Valori crescute ale TSH (>5,5 μUI/ml) au fost observate la pacienți aflați sub tratament îndelungat cu alopurinol (5,8%) în cadrul unui studiu de extensie, în regim deschis, pe termen lung. Este necesară o atitudine precaută atunci când se utilizează alopurinol la pacienți cu afectare a funcției tiroidiene.**

- Punctul 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

*[Textul de mai jos va fi adăugat după cum urmează]*

#### **Citostatice**

**În cazul administrării alopurinolului împreună cu citostatice (de exemplu ciclofosamidă, doxorubicină, bleomicină, procarbazină, halogenuri de alchil), discraziile sanguine apar mai frecvent decât în cazul în care aceste substanțe active sunt administrate singure.**

**Prin urmare, trebuie să se facă determinarea hemoleucogramei la intervale regulate.**

*[Textul de mai jos va fi adăugat după cum urmează]*

#### **Hidroxid de aluminiu**

**Dacă se administrează concomitent hidroxid de aluminiu, alopurinolul poate avea un efect atenuat. Trebuie să existe un interval de cel puțin trei ore între administrarea celor două medicamente.**

- Punctul 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

*[Textul de mai jos va fi adăugat după cum urmează]*

#### **Alăptarea**

**Alopurinolul și metabolitul său, oxipurinolul, se excretă în laptele uman. Nu se recomandă administrarea alopurinolului în timpul alăptării.**

- Punctul 4.8 Reacții adverse

*[Următoarele reacții adverse trebuie adăugate, la categoria de frecvență Foarte rare]*

**Tulburări hematologice și limfatice: agranulocitoză, trombocitopenie și anemie aplastică.**

**Au fost raportate cazuri foarte rare de trombocitopenie, agranulocitoză și anemie aplastică, în special la persoanele cu funcție renală și/sau funcție hepatică afectată, ceea ce subliniază necesitatea acordării unei atenții speciale acestui grup de pacienți.**

*[Următoarele reacții adverse trebuie adăugate, la categoria de frecvență Frecvente]*

**Investigații diagnostice: creșterea nivelurilor hormonului de stimulare tiroidiană\***

**\*Conform raportărilor, apariția unor niveluri crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) în studiile relevante nu a avut niciun impact asupra nivelurilor T4 liber sau a condus la niveluri ale TSH sugestive pentru hipotiroidism subclinic.**

#### **Prospect**

- Cap. 2

*[Textul de mai jos va fi revizuit după cum urmează]*

*[...]*

Aceste reacții adverse severe pot fi mai frecvente la persoanele cu origine etnică chineză Han, thai **sau coreeană. Boala renală cronică poate crește în mod suplimentar riscul la acești pacienți.**

*[...]*

*[Textul de mai jos trebuie adăugat după cum urmează, la punctul „Alopurinol comprimate împreună cu alte medicamente”]*

**Dacă se administrează concomitent hidroxid de aluminiu, alopurinolul poate avea un efect atenuat. Trebuie să existe un interval de cel puțin trei ore între administrarea celor două medicamente.**

[...]

**În cazul administrării alopurinolului împreună cu citostatice (de exemplu ciclofosamidă, doxorubicină, bleomicină, procarbazină, halogenuri de alchil), discraziile sanguine apar mai frecvent decât în cazul în care aceste substanțe active sunt administrate singure.**

**Prin urmare, trebuie să se facă determinarea hemoleucogramei la intervale regulate.**

*[Textul de mai jos trebuie adăugat după cum urmează, la punctul „Sarcina și alăptarea”]*

**Alopurinolul este excretat în laptele matern uman. Nu se recomandă administrarea alopurinolului în timpul alăptării.**

- Cap. 4

*[Următoarele reacții adverse la medicament trebuie adăugate, la categoria de frecvență Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)]*

**Creșterea nivelului hormonului de stimulare tiroidiană în sânge**

*[Următoarele reacții adverse la medicament trebuie adăugate, la categoria de frecvență Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10.000 persoane)]*

**Ocazional, Alopurinol comprimate vă poate afecta sângele, ceea ce se manifestă prin apariția vânătăilor mai ușor decât de obicei, sau puteți avea dureri în gât sau alte semne de infecție. De obicei, aceste reacții apar la persoane cu probleme de ficat sau rinichi. Adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.**

### **Anexa III**

#### **Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**

## **Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**

|                                                                                                                                           |                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Adoptarea poziției CMDh:                                                                                                                  | Întrunirea CMDh din septembrie 2017 |
| Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:                                            | 28 octombrie 2017                   |
| Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață): | 27 decembrie 2017                   |

## **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**

|                                                                                                            |                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Prijate 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               |

## **Priloga I**

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

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč 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 študiji so pri bolnikih, dolgotrajno zdravljenih z alopurinolom (5.8 %), opazili zvišane vrednosti TSH ( $>5,5 \mu\text{i.e./ml}$ ). 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. 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, 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                           |

## **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 bröstmjolk 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         |