

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