

## **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                          |