

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 contêm 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, 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]

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