

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 alopurinol, as conclusões científicas são as seguintes:

Considerando os dados disponíveis sobre a reação liquenoide a medicamentos e citopenia devido a interações medicamentosas entre azatioprina/mercaptopurina e alopurinol, provenientes da literatura e de notificações espontâneas, incluindo em alguns casos uma relação temporal estreita, uma suspensão e/ou reexposição positiva, e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que a relação causal entre o alopurinol e a reação liquenoide a medicamentos, bem como a citopenia devida a interações medicamentosas entre azatioprina/mercaptopurina e alopurinol é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contém alopurinol deve ser alterada em conformidade. Para os produtos autorizados que já possuem uma advertência nas Secções 4.4 e 4.5 do RCM, a redação mais restritiva deve ser mantida.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

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

Com base nas conclusões científicas relativas a 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 recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.

Anexo II

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

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~))

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

O uso concomitante de alopurinol com 6-mercaptopurina ou azatioprina deve ser evitado, pois houve relatos de casos fatais (ver secção 4.5).

- Secção 4.5

A interação deve ser alterada da seguinte forma:

6-mercaptopurina e azatioprina

A azatioprina é metabolizada em 6-mercaptopurina, que é inativada pela ação da xantina oxidase. Quando a 6-mercaptopurina ou a azatioprina são administradas concomitantemente com alopurinol, um inibidor da xantina oxidase, a inibição da xantina oxidase irá prolongar a sua atividade. As concentrações séricas de 6-mercaptopurina ou azatioprina podem atingir níveis tóxicos, com consequente pancitopenia e mielossupressão com risco de vida, quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com alopurinol. Assim, o uso concomitante de alopurinol com 6-mercaptopurina ou azatioprina deverá ser evitado. Se for determinado que a coadministração de 6-mercaptopurina ou azatioprina é clinicamente necessária, a dosagem deve ser reduzida para um quarto (25%) da dose usual de 6-mercaptopurina ou azatioprina e deve ser garantido uma monitorização hematológica frequente (ver secção 4.4).

Os doentes devem ser aconselhados a comunicar quaisquer sinais ou sintomas de supressão da medula óssea (hematomas inexplicáveis ou hemorragia, dor de garganta, febre).

- Secção 4.8

A seguinte reação adversa deve ser adicionada na CSO "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" com uma frequência desconhecida:

Reação liquenoide a medicamentos

Folheto Informativo

2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento de alopurinol]

Outros medicamentos e [nome do medicamento de alopurinol]

É particularmente importante que informe o seu médico caso esteja a tomar algum dos medicamentos indicados abaixo. O seu médico pode precisar de reduzir a dose do seu medicamento e/ou monitorizá-lo mais atentamente devido ao aumento do risco de efeitos secundários quando [nome do medicamento de alopurinol] é tomado ao mesmo tempo que:

[...]

- 6-Mercaptopurina (usada para o tratamento de cancro do sangue)
- Azatioprina (usada para suprimir o sistema imunitário)

A coadministração de 6-mercaptopurina ou azatioprina com alopurinol deve ser evitada. Quando 6-mercaptopurina ou azatioprina forem administradas concomitantemente com [nome

do medicamento de alopurinol], a dose de 6-mercaptopurina ou azatioprina deverá ser reduzida, uma vez que a sua atividade irá ser prolongada. Isto poderá aumentar o risco de doenças sanguíneas graves. Neste caso, o seu médico irá monitorizar atentamente o seu hemograma durante o tratamento.

Procure assistência médica imediatamente se notar que tem algum hematoma inexplicável, hemorragia, febre ou dor de garganta.

[...]

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): **Erupção cutânea liquenoide (erupção cutânea de cor roxa-avermelhada, com comichão e/ou linhas filiformes branco-acinzentadas nas membranas mucosas).**

AnexoIII

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	September CMDh meeting
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	3 November 2024
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	2 January 2025