

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 rabeprazol, as conclusões científicas são as seguintes:

O PRAC tomou nota de vinte notificações fornecidas pelo titular da AIM de acontecimentos de colite microscópica com a utilização de medicamentos da mesma classe terapêutica. Entre estes casos, houve oito casos associados com a utilização de rabeprazol isoladamente, em que o acontecimento adverso desapareceu com a descontinuação do medicamento (*dechallenge* positivo), e que claramente dão suporte à associação entre o tratamento com rabeprazol e a ocorrência de colite microscópica. Embora, de acordo com dados provenientes de um sistema de notificação de acontecimentos adversos fora da UE, o número global de notificações de colite microscópica para os inibidores da bomba de prótons seja relativamente pequeno e o número de notificações de colite microscópica associada ao rabeprazol seja mais pequeno em comparação com o lansoprazol, estes dados devem ser considerados tendo em conta o facto da exposição do doente ser muito mais elevada para o lansoprazol e que a raridade da doença, difícil de diagnosticar (apenas por biopsia), sugere uma subnotificação significativa.

O PRAC também tomou nota de um estudo caso-controlo que utilizou o *Clinical Practice Research Datalink* (Ligação de Dados para Investigação na Prática Clínica) do Reino Unido, incluindo 1.211 casos, que deram suporte a uma associação da utilização atual de inibidores da bomba de prótons com um aumento do risco de colite microscópica em comparação com a não utilização e a utilização no passado.

O PRAC também teve em consideração a associação entre colite microscópica e diarreia grave. Como a diarreia é um efeito secundário frequente de muitos medicamentos, e como os doentes idosos têm uma maior probabilidade de tomarem mais medicamentos, o consumo de fármacos é geralmente considerado um fator de contribuição para o desenvolvimento de colite microscópica, em particular, nos doentes idosos.

Dados os casos de *dechallenge* positivo que claramente dão suporte à associação entre o tratamento com rabeprazol e a ocorrência de colite microscópica, a relevância da diarreia grave, especialmente nos idosos que apresentam um risco aumentado de desidratação, o facto da colite microscópica estar listada como reação adversa na classe de medicamentos e, finalmente, o mecanismo de ação descrito na literatura científica, o PRAC considerou a causalidade estabelecida e recomendou a atualização da informação do medicamento de modo a incluir a colite microscópica como reação adversa.

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 rabeprazol, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) rabeprazol 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 rabeprazol estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e o requerente/titular da autorização de introdução no mercado tenham em devida consideração esta posição do CMDh.

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 4.8

A(s) seguinte(s) reação(ões) adversa(s) deve(m) ser acrescentada(s) sob a classe de sistemas de órgãos doenças gastrointestinais, com uma frequência desconhecida:

colite microscópica

Folheto Informativo

Secção 4 “Efeitos secundários possíveis”

inflamação dos intestinos (levando a diarreia)

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de junho de 2017
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	5 de agosto de 2017
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	4 de outubro de 2017