

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru alopurinol, concluziile științifice sunt următoarele:

Reacții adverse cutanate severe (RACS), precum sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET), reacția medicamentoasă cu eozinofilie și sindroamele sistemice (DRESS) pot apărea rareori în cazul alopurinolului și sunt reacții adverse cunoscute. Pe baza literaturii de specialitate analizate, a fost găsită o corelare cu genele alele HLA-B*5801, însă de intensitate diferită la diferite populații. A fost găsită o frecvență înaltă a genelor alele HLA-B*5801 în special la populațiile de chinezi Han, thai și coreeni, această frecvență fiind destul de scăzută la populațiile de europeni și japonezi. Au fost, de asemenea, analizate cunoștințele suplimentare privind pacienții de etnie chineză Han, thai și coreeană cu insuficiență renală cronică și care beneficiază de pe urma screeningului pentru HLA-B*5801 înainte de începerea tratamentului cu alopurinol și dovezile în sprijinul eficacității screeningului genotipului HLA-B*5801 pentru minimizarea riscului de RACS induse de alopurinol la subgrupurile de populație cu origine asiatică (chinezi Han, thai și coreeni) sunt considerate suficiente. Prin urmare, PRAC a luat în considerare revizuirea textului existent, inclus la punctul 4.4 al Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP) și la punctul 2 al prospectului (P) pentru a reflecta cele mai recente cunoștințe referitoare la sub-populațiile de origine asiatică aflate la risc de a dezvolta RACS legate de alopurinol. În plus, pe baza literaturii de specialitate analizate în perioada respectivă și luând în considerare faptul că informațiile despre produsul febuxostat conțin deja date legate de niveluri crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) la pacienții care au urmat tratament îndelungat, PRAC a considerat că punctele 4.4 și 4.8 din RCP trebuie actualizate pentru a include această informație. În plus, pe baza literaturii de specialitate și a datelor ulterioare punerii pe piață analizate în perioada respectivă, PRAC a considerat că punctul 4.5 din RCP trebuie actualizat pentru a include un interval de cel puțin 3 ore între administrarea hidroxidului de aluminiu și cea a alopurinolului din cauza atenuării efectului alopurinolului atunci când sunt administrate împreună. În plus, informația privind administrarea concomitentă a alopurinolului și citostaticelor trebuie inclusă la punctul 4.5 pentru a informa mai bine medicii asupra faptului că hemoleucograma pacientului trebuie monitorizată în aceste cazuri. În plus, întrucât alopurinolul se excretă în laptele matern și există un risc ipotetic de reacții adverse, chiar reacții alergice, la sugari, alopurinolul nu trebuie utilizat în timpul alăptării și, prin urmare, această informație trebuie inclusă la punctul 4.6 din RCP. În sfârșit, PRAC a luat în considerare actualizarea punctului 4.8 din RCP pentru a include agranulocitoza, trombocitopenia și anemia aplastică. Prospectul este actualizat corespunzător.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru alopurinol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin alopurinol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin alopurinol sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre interesate și solicitantul/deținătorii autorizației de punere pe piață să acorde atenție corespunzătoare acestei poziții a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este **țăiat**).

Rezumatul Caracteristicilor Produsului:

- Punctul 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

[Textul de mai jos va fi revizuit după cum urmează]

[...]

S-a constatat că genele alele HLA-B*5801 sunt asociate cu riscul de a dezvolta sindrom de hipersensibilitate legat de alopurinol și SSJ/NET. Frecvența genelor alele HLA-B*5801 variază în limite largi între populațiile cu diferite origini etnice: până la 20% la populația de chinezi Han, **8-15% la thai**, aproximativ 12% la populația de coreeni și 1-2% la indivizi de origine japoneză sau europeană.

[...]

[Textul de mai jos va fi revizuit după cum urmează]

[...]

Utilizarea genotipării ca instrument de screening pentru a lua decizii asupra tratamentului cu alopurinol nu a fost adoptată. **Screeningul pentru HLA-B*5801 trebuie luat în considerare înainte de începerea tratamentului cu alopurinol la pacienții din subgrupurile unde prevalența acestor alele este cunoscută ca fiind mare. Boala renală cronică poate crește suplimentar riscul la acești pacienți. În cazul în care nu este disponibilă genotiparea HLA-B*5801 pentru pacienții cu origine etnică chinezi Han, thai sau coreeni, beneficiile trebuie atent evaluate pentru a vedea dacă nu sunt depășite de posibilele riscuri mai înalte, înainte de începerea tratamentului. Utilizarea genotipării nu a fost adoptată la alte populații de pacienți.**

Dacă un pacient este purtător cunoscut de HLA-B*5801 (în special cei cu origine etnică chinezi Han, thai sau coreeni), poate fi luată în considerare utilizarea ~~alopurinolului~~ **tratamentul cu alopurinol nu trebuie început decât dacă nu există, în mod rezonabil, alte opțiuni terapeutice** și se consideră că beneficiile depășesc riscurile. Este necesară o vigilență sporită în ceea ce privește semnele de sindrom de hipersensibilitate sau SSJ/NET iar pacientul trebuie informat asupra necesității de a opri tratamentul imediat la prima apariție a simptomelor.

SSJ/NET poate apărea, totuși, la pacienții găsiți negativi pentru HLA-B*5801, indiferent de originea lor etnică.

[...]

[O avertizare trebuie adăugată după cum urmează]

Tulburări ale tiroidei

Valori crescute ale TSH (>5,5 μUI/ml) au fost observate la pacienți aflați sub tratament îndelungat cu alopurinol (5,8%) în cadrul unui studiu de extensie, în regim deschis, pe termen lung. Este necesară o atitudine precaută atunci când se utilizează alopurinol la pacienți cu afectare a funcției tiroidiene.

- Punctul 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

[Textul de mai jos va fi adăugat după cum urmează]

Citostatice

În cazul administrării alopurinolului împreună cu citostatice (de exemplu ciclofosamidă, doxorubicină, bleomicină, procarbazină, halogenuri de alchil), discraziile sanguine apar mai frecvent decât în cazul în care aceste substanțe active sunt administrate singure.

Prin urmare, trebuie să se facă determinarea hemoleucogramei la intervale regulate.

[Textul de mai jos va fi adăugat după cum urmează]

Hidroxid de aluminiu

Dacă se administrează concomitent hidroxid de aluminiu, alopurinolul poate avea un efect atenuat. Trebuie să existe un interval de cel puțin trei ore între administrarea celor două medicamente.

- Punctul 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

[Textul de mai jos va fi adăugat după cum urmează]

Alăptarea

Alopurinolul și metabolitul său, oxipurinolul, se excretă în laptele uman. Nu se recomandă administrarea alopurinolului în timpul alăptării.

- Punctul 4.8 Reacții adverse

[Următoarele reacții adverse trebuie adăugate, la categoria de frecvență Foarte rare]

Tulburări hematologice și limfatice: agranulocitoză, trombocitopenie și anemie aplastică.

Au fost raportate cazuri foarte rare de trombocitopenie, agranulocitoză și anemie aplastică, în special la persoanele cu funcție renală și/sau funcție hepatică afectată, ceea ce subliniază necesitatea acordării unei atenții speciale acestui grup de pacienți.

[Următoarele reacții adverse trebuie adăugate, la categoria de frecvență Frecvente]

Investigații diagnostice: creșterea nivelurilor hormonului de stimulare tiroidiană*

***Conform raportărilor, apariția unor niveluri crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) în studiile relevante nu a avut niciun impact asupra nivelurilor T4 liber sau a condus la niveluri ale TSH sugestive pentru hipotiroidism subclinic.**

Prospect

- Cap. 2

[Textul de mai jos va fi revizuit după cum urmează]

[...]

Aceste reacții adverse severe pot fi mai frecvente la persoanele cu origine etnică chineză Han, thai **sau coreeană. Boala renală cronică poate crește în mod suplimentar riscul la acești pacienți.**

[...]

[Textul de mai jos trebuie adăugat după cum urmează, la punctul „Alopurinol comprimate împreună cu alte medicamente”]

Dacă se administrează concomitent hidroxid de aluminiu, alopurinolul poate avea un efect atenuat. Trebuie să existe un interval de cel puțin trei ore între administrarea celor două medicamente.

[...]

În cazul administrării alopurinolului împreună cu citostatice (de exemplu ciclofosamidă, doxorubicină, bleomicină, procarbazină, halogenuri de alchil), discraziile sanguine apar mai frecvent decât în cazul în care aceste substanțe active sunt administrate singure.

Prin urmare, trebuie să se facă determinarea hemoleucogramei la intervale regulate.

[Textul de mai jos trebuie adăugat după cum urmează, la punctul „Sarcina și alăptarea”]

Alopurinolul este excretat în laptele matern uman. Nu se recomandă administrarea alopurinolului în timpul alăptării.

- Cap. 4

[Următoarele reacții adverse la medicament trebuie adăugate, la categoria de frecvență Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)]

Creșterea nivelului hormonului de stimulare tiroidiană în sânge

[Următoarele reacții adverse la medicament trebuie adăugate, la categoria de frecvență Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10.000 persoane)]

Ocazional, Alopurinol comprimate vă poate afecta sângele, ceea ce se manifestă prin apariția vânătăilor mai ușor decât de obicei, sau puteți avea dureri în gât sau alte semne de infecție. De obicei, aceste reacții apar la persoane cu probleme de ficat sau rinichi. Adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Întrunirea CMDh din septembrie 2017
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	28 octombrie 2017
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	27 decembrie 2017