

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para alopurinol, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre reacción liquenoide a fármaco y citopenia debidas a las interacciones farmacológicas entre azatioprina/mercaptopurina y alopurinol que se obtuvieron a partir de las publicaciones y notificaciones espontáneas que incluyen en algunos casos una estrecha relación temporal y una retirada o reexposición positivas, así como en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que la existencia de una relación causal entre alopurinol y reacción liquenoide a fármaco y citopenia debidas a las interacciones farmacológicas entre azatioprina/mercaptopurina y alopurinol es, como mínimo, una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen alopurinol se debe modificar en consecuencia. Para los medicamentos autorizados que ya incluyen una advertencia en las secciones 4.4 y 4.5 del RCP, se debe mantener el texto más riguroso.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CMDh está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para alopurinol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) alopurinol no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el/los medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con 6-mercaptopurina o azatioprina, ya que se han notificado casos mortales (ver sección 4.5).

- Sección 4.5

La interacción se debe modificar de la siguiente forma:

6-mercaptopurina y azatioprina

La azatioprina se metaboliza en 6-mercaptopurina, que se inactiva por la acción de la xantina oxidasa. Cuando 6-mercaptopurina o azatioprina se administran junto con alopurinol, **un inhibidor de la xantina oxidasa**, la inhibición de la xantina oxidasa prolongará su actividad. **Las concentraciones séricas de 6-mercaptopurina o azatioprina pueden alcanzar niveles tóxicos con la consiguiente pancitopenia y mielosupresión potencialmente mortales cuando estos medicamentos se administran simultáneamente con alopurinol. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con 6-mercaptopurina o azatioprina. Si se determina que la administración concomitante con 6-mercaptopurina o azatioprina es clínicamente necesaria, la dosis se debe reducir a una cuarta parte (25 %) de la dosis habitual de 6-mercaptopurina o azatioprina y se debe garantizar un control hematológico frecuente (ver sección 4.4).**

Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen cualquier signo o síntoma de supresión de la médula ósea (hematomas o hemorragias sin causa aparente, dolor de garganta o fiebre).

- Sección 4.8

Se debe(n) añadir la(s) siguiente(s) reacción(es) adversa(s) en el SOC "Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo" con una frecuencia no conocida:

Reacción liquenoide a fármaco

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del producto alopurinol]

Otros medicamentos y [nombre del producto alopurinol]

Es especialmente importante que informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos que se enumeran más abajo. Es posible que su médico tenga que reducir la dosis de su medicamento o vigilarle más estrechamente debido a que hay un mayor riesgo de efectos secundarios cuando [nombre del producto alopurinol] se toma al mismo tiempo que:

[...]

- 6-mercaptopurina (utilizada para tratar el cáncer de sangre)
- Azatioprina (utilizada para inhibir el sistema inmunitario)

Se debe evitar la administración de 6-mercaptopurina o azatioprina junto con alopurinol. Cuando 6-mercaptopurina o azatioprina se administran junto con [nombre del producto alopurinol], se debe reducir la dosis de 6-mercaptopurina o azatioprina porque se prolongará

su actividad. Esto podría aumentar el riesgo de trastornos sanguíneos graves. En este caso, su médico vigilará estrechamente su hemograma durante el tratamiento.

Acuda al médico inmediatamente si observa que tiene algún hematoma inexplicable, hemorragia, fiebre o dolor de garganta.

[...]

4. Posibles efectos adversos

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): **Erupción cutánea liquenoide (erupción cutánea rojiza-violácea con picor o líneas filiformes blanco-grisáceas en las mucosas)**

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de septiembre
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	3 de noviembre de 2024
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	2 de enero de 2025