

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'allopurinol, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Compte tenu des données disponibles sur la réaction lichénoïde médicamenteuse et la cytopénie due aux interactions médicamenteuses entre l'azathioprine/la mercaptopurine et l'allopurinol issues de la littérature et des notifications spontanées qui font, dans certains cas, état d'une relation temporelle étroite, avec déchallenge positif et/ou rechallenge positif, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre l'allopurinol et la réaction lichénoïde médicamenteuse, ainsi que la cytopénie due aux interactions médicamenteuses entre l'azathioprine/la mercaptopurine et l'allopurinol est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de l'allopurinol devaient être modifiées en conséquence. Pour les produits autorisés pour lesquels les rubriques 4.4 et 4.5 du RCP contiennent déjà une mise en garde, il convient de conserver la formulation la plus stricte.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'allopurinol, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'allopurinol demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

L'utilisation concomitante d'allopurinol et de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine doit être évitée, car des cas d'issue fatale ont été signalés (voir rubrique 4.5).

- Rubrique 4.5

Une interaction doit être modifiée comme suit :

6-mercaptopurine et azathioprine

L'azathioprine est métabolisée en 6-mercaptopurine, qui est inactivée par l'action de la xanthine oxydase. Lorsque la 6-mercaptopurine et l'azathioprine sont administrées en même temps que l'allopurinol, **un inhibiteur de la xanthine oxydase**, l'inhibition de la xanthine oxydase prolonge leur activité. **En cas d'administration concomitante de ces médicaments avec l'allopurinol, les concentrations sériques de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine peuvent atteindre des niveaux toxiques et ainsi entraîner une pancytopenie et une myélosuppression pouvant engager le pronostic vital. L'utilisation concomitante d'allopurinol et de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine doit par conséquent être évitée. S'il est établi que la co-administration avec la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine est cliniquement nécessaire, la posologie doit être réduite à un quart (25 %) de la dose habituelle de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine et une surveillance hématologique fréquente doit être assurée (voir rubrique 4.4).**

Les patients doivent être avisés de signaler tout signe ou symptôme de myélosuppression (ecchymoses ou saignements inexpliqués, maux de gorge, fièvre).

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être inclus dans la classe de systèmes d'organes « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec une fréquence « indéterminée » :

Réaction lichénoïde médicamenteuse

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit contenant de l'allopurinol] ?

Autres médicaments et [nom du produit contenant de l'allopurinol]

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments énumérés ci-dessous. Votre médecin peut être amené à réduire la dose de votre médicament et/ou à vous surveiller plus attentivement en raison du risque accru d'effets secondaires lorsque [nom du produit contenant de l'allopurinol] est pris en même temps que :

[...]

- 6-mercaptopurine (utilisée pour traiter le cancer du sang)
- azathioprine (utilisée pour inhiber le système immunitaire)

La co-administration d'allopurinol et de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine doit être évitée. En cas de co-administration de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine avec [nom du produit

contenant de l'allopurinol], la dose de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine doit être réduite, car l'activité de ces médicaments sera prolongée. Cela pourrait augmenter le risque d'affections graves du sang. Dans ce cas, votre médecin surveillera étroitement votre numération sanguine pendant le traitement.

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez des ecchymoses (bleus), des saignements, une fièvre ou des maux de gorge inexpliqués.

[...]

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : **Éruption cutanée lichénoïde (éruption cutanée de couleur rouge-violette avec démangeaisons et/ou lignes filiformes de couleur blanche-grise sur les muqueuses)**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de septembre
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	3 novembre 2024
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	2 janvier 2025