

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Allopurinol wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der vorliegenden Daten aus der Literatur zu dem Sachverhalt, dass Allopurinol zu Therapiebeginn niedrig dosiert sein sollte, z. B. 100 mg/Tag, um das Risiko für Nebenwirkungen zu verringern, kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Allopurinol enthalten, entsprechend geändert werden sollte, falls nicht ähnliche Angaben bereits in der jeweiligen Produktinformation enthalten sind.

In Anbetracht der vorliegenden Daten aus der Literatur und aus Spontanmeldungen zu aseptischer Meningitis, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs, sowie eines Abklingens der Symptome nach Absetzen und/oder eines erneuten Auftretens nach Wiederaufnahme der Behandlung, ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Allopurinol und aseptischer Meningitis zumindest möglich ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Allopurinol enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

In Anbetracht der vorliegenden Daten zu Diarrhoe, aufgrund von Angaben aus bereits vorhandenen Produktinformationen einiger an diesem Verfahren beteiligten Arzneimittel sowie aufgrund einer erheblichen Anzahl von Spontanmeldungen ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen oralen Formulierungen von Allopurinol und Diarrhoe zumindest möglich ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die orale Formulierungen von Allopurinol enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Allopurinol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Allopurinol enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Allopurinol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen**  
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.2

**Um das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen zu vermindern sollte Allopurinol zu Therapiebeginn niedrig dosiert werden, z. B. 100 mg/Tag, und die Dosis sollte nur erhöht werden, wenn die Wirkung auf den Serum-Harnsäurespiegel unzureichend ist. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist besondere Vorsicht geboten.**

- Abschnitt 4.8

Folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)“ hinzugefügt werden:

#### **Aseptische Meningitis**

Folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit der Häufigkeit „gelegentlich“ hinzugefügt werden:

#### **Diarrhoe**

### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 3

**In der Regel wird Ihr Arzt Allopurinol zu Beginn niedrig dosieren (z. B. 100 mg/Tag), um das Risiko möglicher Nebenwirkungen zu verringern. Bei Bedarf wird Ihre Dosis erhöht.**

- Abschnitt 4

Folgende Nebenwirkung sollte mit der Häufigkeit „nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)“ hinzugefügt werden:

**Aseptische Meningitis (Entzündung der Membrane, die das Gehirn und das Rückenmark umgeben): Symptome umfassen Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber und Bewusstseinsstrübung. Begeben Sie sich sofort in ärztliche Behandlung, wenn diese Symptome auftreten.**

[...]

Folgende Nebenwirkung sollte mit der Häufigkeit „gelegentlich“ hinzugefügt werden:

#### **Durchfall**

[...]

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	31. Oktober 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	30. Dezember 2021