

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor allopurinol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), kunnen in zeldzame gevallen optreden met allopurinol en zijn bekende bijwerkingen. Op basis van de doorgenomen beschikbare literatuur is samenhang met het HLA-B*5801-allel geconstateerd, maar met verschillende intensiteit bij verschillende populaties. Vooral bij de Han-Chinese, Thaise en Koreaanse populatie werd een hoge frequentie van het HLA-B*5801-allel aangetroffen, terwijl de frequentie tamelijk laag is bij de Europese en Japanse populatie. Aanvullende kennis over Han-Chinese, Thaise of Koreaanse patiënten met chronische nierinsufficiëntie en het voordeel van screening op HLA-B*5801 vóór aanvang van de behandeling met allopurinol werd ook geëvalueerd en de aanwijzingen voor de effectiviteit van HLA-B*5801-genotype-screening om het risico op allopurinol-geïnduceerde SCAR te minimaliseren bij de populatiesubgroepen van Aziatische afkomst (Han-Chinees, Thais, Koreaans) worden voldoende geacht. Het PRAC heeft daarom aanbevolen de bestaande formulering die is opgenomen in rubriek 4.4 van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en rubriek 2 van de bijsluiter (PL) zodanig te herzien dat deze de meest recente kennis weergeeft over Aziatische subpopulaties met betrekking tot het risico op het ontwikkelen van allopurinol-gerelateerde SCAR's. Bovendien, heeft het PRAC, op basis van literatuur die tijdens de periode is doorgenomen en rekening houdend met het feit dat de productinformatie van febuxostat al informatie bevat met betrekking tot verhoogde waarden van thyroïdstimulerend hormoon (TSH) bij patiënten die langdurig worden behandeld, aanbevolen dat rubrieken 4.4 en 4.8 van de SmPC van allopurinol zodanig moeten worden geüpdatet dat ze deze informatie bevatten. Voorts heeft het PRAC, op basis van zowel literatuur als postmarketinggegevens die tijdens de periode zijn doorgenomen, aanbevolen dat rubriek 4.5 van de SmPC zodanig moet worden geüpdatet dat deze een tussenpoos van minimaal 3 uur vermeldt tussen het innemen van aluminiumhydroxide en allopurinol vanwege het verzwakte effect van allopurinol wanneer deze middelen samen worden toegediend. Bovendien dient informatie over de gelijktijdige toediening van allopurinol en cytostatica opgenomen te worden in rubriek 4.5, zodat artsen beter worden geïnformeerd dat in deze gevallen het bloedbeeld van de patiënt moet worden gecontroleerd. Aangezien allopurinol wordt uitgescheiden in de moedermelk en er een hypothetisch risico bestaat op bijwerkingen, zelfs op allergische reacties, bij zuigelingen, dient allopurinol voorts niet gebruikt te worden tijdens het geven van borstvoeding en daarom dient deze informatie opgenomen te worden in rubriek 4.6 van de SmPC. Tenslotte heeft het PRAC aanbevolen om rubriek 4.8 van de SmPC zodanig te updaten dat deze ook agranulocytose, trombocytopenie en aplastische anemie vermeldt. De bijsluiter wordt overeenkomstig geüpdatet.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor allopurinol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die allopurinol bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die allopurinol bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn,

adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen aan te brengen in de relevante rubrieken van de Productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgeslaagd~~).

Samenvatting van de productkenmerken:

- Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:

[De volgende tekst moet als volgt worden gewijzigd]

[...]

Van het HLA-B*5801-allel is aangetoond dat het geassocieerd is met het risico op het ontstaan van het aan allopurinol-gerelateerde overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN. De frequentie waarmee het HLA-B*5801-allel voorkomt verschilt sterk tussen etnische bevolkingsgroepen: tot 20% bij Han-Chinezen, **8-15% bij de Thai**, ongeveer 12% bij Koreanen en 1-2% bij mensen van Japanse of Europese afkomst.

[...]

[De volgende tekst moet als volgt worden gewijzigd]

[...]

Bij patiëntensubgroepen waarvan bekend is dat de prevalentie van HLA-B*5801 hoog is, dient screening op dit allel overwogen te worden vóór aanvang van de behandeling met allopurinol. Chronische nierziekte kan het risico bij deze patiënten nog meer vergroten. Indien er geen HLA-B*5801-genotypering beschikbaar is voor mensen van Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst, dienen de voordelen vóór aanvang van de behandeling zorgvuldig te worden beoordeeld en groter worden geacht dan de mogelijke hogere risico's. De bruikbaarheid van genotypering is niet vastgesteld bij andere patiëntenpopulaties.

Als bekend is dat de patiënt drager van HLA-B*5801 is **(met name bij patiënten van Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst)**, **dient er niet met allopurinol te worden gestart tenzij er geen andere redelijke therapeutische opties zijn en** de voordelen naar verwachting groter zijn dan de risico's. Extra waakzaamheid wat betreft verschijnselen van het overgevoeligheidssyndroom of SJS/TEN is geboden en de patiënt dient te worden verteld dat hij/zij onmiddellijk met de behandeling moet stoppen zodra er symptomen optreden.

SJS/TEN kan nog steeds optreden bij patiënten die negatief blijken te zijn wat betreft HLA-B*5801, ongeacht hun etnische afkomst.

[...]

[Een waarschuwing moet als volgt worden toegevoegd]

Schildklierandoeningen

Verhoogde TSH-waarden (>5.5 µIE/ml) werden waargenomen bij patiënten die langdurig werden behandeld met allopurinol (5,8%) in een langdurig open-label vervolgonderzoek. Voorzichtigheid is geboden wanneer allopurinol wordt gebruikt bij patiënten met een verandering in de schildklierfunctie

- Rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

[De volgende tekst moet als volgt worden toegevoegd]

Cytostatica

Bij toediening van allopurinol en cytostatica (bijv. cyclofosfamide, doxorubicine, bleomycine, procarbazine, alkylhalogeniden), treden bloeddyscrasieën vaker op dan wanneer deze werkzame stoffen alleen worden toegediend.

Daarom moet regelmatig het bloedbeeld worden gecontroleerd.

[De volgende tekst moet als volgt worden toegevoegd]

Aluminiumhydroxide

Als aluminiumhydroxide gelijktijdig wordt ingenomen, kan allopurinol een verzwakt effect hebben. Tussen toediening van deze geneesmiddelen moet een tussenpoos van minimaal 3 uur zitten.

- Rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

[De volgende tekst moet als volgt worden toegevoegd]

Borstvoeding

Allopurinol en zijn metaboliet oxipurinol worden uitgescheiden in de moedermelk. Allopurinol wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

- Rubriek 4.8 Bijwerkingen

[De volgende bijwerkingen moeten toegevoegd worden met de frequentie zeer zelden]

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: agranulocytose, trombocytopenie en aplastische anemie.

Er zijn zeer zeldzame meldingen van trombocytopenie, agranulocytose en aplastische anemie ontvangen, in het bijzonder bij personen met verminderde nier- en/of leverfunctie. Dit versterkt de noodzaak van speciale zorg bij deze patiëntengroep.

[De volgende bijwerkingen moeten toegevoegd worden met de frequentie vaak]

Onderzoeken: thyroïdstimulerend hormoon in het bloed verhoogd*

*Het optreden van verhoogd thyroïdstimulerend hormoon (TSH) in de relevante onderzoeken meldde geen invloed op vrije T4-waarden of had TSH-waarden die duiden op subklinische hypothyreoïdie.

Bijsluiter

- Rubriek 2

[De volgende tekst moet als volgt worden gewijzigd]

[...]

Deze ernstige huidreacties kunnen vaker voorkomen bij mensen van Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst. Chronische nierziekte kan het risico bij deze patiënten nog meer vergroten.

[...]

[De volgende tekst moet als volgt worden toegevoegd onder Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?]

Als aluminiumhydroxide gelijktijdig wordt ingenomen, kan allopurinol een verzwakt effect hebben. Tussen het innemen van deze geneesmiddelen moet een tussenpoos van minimaal 3 uur zitten.

[...]

Bij toediening van allopurinol en cytostatica (bijv. cyclofosfamide, doxorubicine, bleomycine, procarbazine, alkylhalogeniden), treden bloeddyscrasieën (een bloedaandoening) vaker op dan wanneer deze werkzame stoffen alleen worden toegediend.

Daarom moet er regelmatig bloedonderzoek worden uitgevoerd.

[De volgende tekst moet als volgt worden toegevoegd onder Zwangerschap en borstvoeding]

Allopurinol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Allopurinol wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

- Rubriek 4

[De volgende bijwerkingen moeten toegevoegd worden met de frequentie vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)]

Verhoogde waarde van thyroïdstimulerend hormoon in het bloed.

[De volgende bijwerking moeten toegevoegd worden met de frequentie zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)]

Heel soms kunnen Allopurinol-tabletten invloed hebben op uw bloed, waardoor u mogelijk sneller blauwe plekken krijgt dan anders, of waardoor u keelpijn of andere tekenen van een infectie krijgt. Deze bijwerkingen treden gewoonlijk op bij mensen met lever- of nierproblemen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	September 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	28 oktober 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	27 december 2017