

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

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

Gezien de vanuit de literatuur beschikbare gegevens over het feit dat allopurinol in een lage dosering, bv. 100 mg/dag, moet worden gestart om het risico op bijwerkingen te verlagen, heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van producten die allopurinol bevatten dienovereenkomstig aangepast dient te worden indien dergelijke informatie nog niet in de productinformatie is opgenomen.

Gezien de vanuit de literatuur en via spontane meldingen beschikbare gegevens over aseptische meningitis, waaronder een nauw tijdsverband, een positieve dechallenge en/of rechallenge, acht het PRAC een causaal verband tussen allopurinol en aseptische meningitis in ieder geval mogelijk. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die allopurinol bevatten dienovereenkomstig aangepast dient te worden.

Gezien de via de in deze procedure verstrekte, reeds bestaande productinformatie van enkele producten en de via een substantieel aantal spontane meldingen beschikbare gegevens over diarree, acht het PRAC een causaal verband tussen orale formuleringen van allopurinol en diarree in ieder geval mogelijk. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die orale formuleringen bevatten dienovereenkomstig aangepast dient te worden.

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

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) 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 het (de) geneesmiddel(en) dat (die) allopurinol bevat(ten) 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) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

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

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.2

Allopurinol moet worden gestart in een lage dosering, bv. 100 mg/dag, om het risico op bijwerkingen te verlagen en de dosering mag enkel worden verhoogd als de serumuratarespons onbevredigend is. Bijzondere voorzichtigheid is geboden als de nierfunctie slecht is.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Zenuwstelselaandoeningen, met als frequentie 'niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)':

Aseptische meningitis

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Maagdarmstelselaandoeningen, met als frequentie 'soms':

Diarree

Bijsluiter

- Rubriek 3

Uw arts start meestal met een lage dosis allopurinol (bv. 100 mg/dag) om de kans op mogelijke bijwerkingen te verkleinen. Uw dosis wordt verhoogd als dat nodig is.

- Rubriek 4

De volgende nadelige bijwerking dient te worden toegevoegd, met als frequentie 'niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)':

Aseptische meningitis (ontsteking van het hersen- of ruggenmergvlies): klachten zijn onder andere een stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, koorts of minder bewustzijn. Roep meteen medische hulp in als deze klachten optreden.

[...]

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd, met als frequentie 'soms':

Diarree

[...]

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling>

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	september, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	31 oktober 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	30 december 2021