

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за азатиоприн, научните заключения са, както следва:

Синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза):

Въз основа на прегледа на литературата и данните от докладваните случаи и базите данни за безопасност PRAC счита, че не може да се изключи положителна корелация между „синдрома на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза)“ и азатиоприн и поради това препоръчва да се добави към точка 4.8 от кратката характеристика на продукта като нежелана реакция в категория „с неизвестна честота“. Листовката следва да се актуализира съответно.

Взаимодействие между азатиоприн и фебуксостат:

Въз основа на прегледа на литературата и данните от докладваните случаи и допълнителните източници на данни PRAC счита, че не може да се изключи наличието на лекарствено взаимодействие между азатиоприн и фебуксостат и поради това препоръчва да се добави текст към точка 4.5 от кратката характеристика на продукта. Листовката следва да се актуализира съответно.

Взаимодействия с невромускулни блокери:

Въз основа на прегледа на литературата и данните от други източници PRAC счита, че не може да се изключи наличието на лекарствено взаимодействие между азатиоприн и невромускулни блокери и затова препоръчва да се добави текст в точка 4.5, с препратка към предупреждение в точка 4.4. и обратно, от кратката характеристика на продукта. Листовката следва да се актуализира съответно.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за азатиоприн CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) азатиоприн, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи азатиоприн, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтрият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

Ако в КХП не е включена тази информация, следните предупреждения трябва да се добавят:

- Точка 4.4

Невромускулни блокери

Необходимо е особено внимание, когато азатиоприн се прилага едновременно с невромускулни блокери като атракуриум, рокуроний, цисатракуриум или суксаметоний (известен също като сукцинилхолин) (вж. точка 4.5). Преди хирургическа намеса анестезиолозите трябва да проверят дали на пациентите им се прилага азатиоприн.

- Точка 4.5

Невромускулни блокери

Налице са клинични доказателства, че азатиоприн антагонизира действието на недеполяризиращите миорелаксанти. Експерименталните данни потвърждават, че азатиоприн реверсира невромускулната блокада, предизвикана от недеполяризиращи средства, и показват, че азатиоприн потенцира невромускулната блокада, предизвикана от депполяризиращи средства (вж. точка 4.4).

Ако в КХП не е включена тази информация, следните предупреждения трябва да се добавят:

- Точка 4.5

Алопуринол/оксипуринол/тиопуринол и други ксантиноксидазни инхибитори

Въз основа на неклинични данни други ксантиноксидазни инхибитори, като фебуксостат, могат да удължат действието на азатиоприн, което би могло да доведе до засилване на потискането на костния мозък. Съпътстващо приложение не се препоръчва, тъй като липсват достатъчно данни, за да се определи адекватно намаление на дозата азатиоприн.

Ако притежателите на разрешенията за употреба вече са включили посочения по-долу термин в точка 4.8 от продуктовата информация, те трябва да поддържат изчислената честота:

- Точка 4.8

Следните нежелани реакции трябва да се добавят в СОК: „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ в категория "с неизвестна честота": **Остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet).**

Листовка

- 2. Какво трябва да знаете преди да приемете [Име на продукта]

Други лекарства и [Име на продукта]

[....]

- метотрексат (използван основно при лечението на рак);
- алопуринол, оксипуринол, ~~или~~ тиопуринол или други ксантиноксидазни инхибитори като фебуксостат (използвани основно при лечението на подагра);
- пенициламин (използван основно при лечението на ревматоиден артрит);
- [...]
- инфликсимаб (основно използван за лечение на улцерозен колит и болестта на Крон);
- **Преди хирургическа намеса трябва да информирате своя анестезиолог за лечението си с азатиоприн, защото мускулните релаксанти, използвани по време на анестезия, могат да взаимодействат с азатиоприн.**

- 4. Възможни нежелани реакции

Консултирайте се незабавно с лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции – можете да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

[....]

- различни видове ракови заболявания, включително на кръвта, лимфата и кожата (вижте точка 2 Предупреждения и предпазни мерки) (те могат да бъдат редки нежелани реакции, които могат да засегнат до 1 на 1000 души).
- **Може да получите обрив (надигнати червени, розови или морави подутини, които са чувствителни при допир), особено върху ръцете, дланите, пръстите, лицето и шията, което може да се съпровожда и от треска (синдром на Сунт, известен също като остра фебрилна неутрофилна дерматоза). Честотата, с която се появяват тази нежелана реакция, не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка).**
- вид рак на лимфните възли (хепатоспленален Т-клетъчен лимфом)....

[...]

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юли 2019г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	08/09/2019 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	07/11/2019 г.