

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for azathioprin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose):

På baggrund af gennemgangen af litteratur og data fra indberetninger og sikkerhedsdatabaser vurderer PRAC, at det ikke kan udelukkes, at der er en positiv sammenhæng mellem 'Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose)' og azathioprin, og anbefaler derfor, at det bliver tilføjet som en bivirkning med hyppigheden 'ikke kendt' i pkt. 4.8 i produktresuméet. Indlægssedlen skal opdateres i overensstemmelse hermed.

Interaktion mellem azathioprin og febuxostat:

På baggrund af gennemgangen af litteratur og data fra indberetninger og yderligere datakilder vurderer PRAC, at det ikke kan udelukkes, at der er interaktion mellem azathioprin og febuxostat, og anbefaler derfor, at der bliver tilføjet et tekststykke til pkt. 4.5 i produktresuméet. Indlægssedlen skal opdateres i overensstemmelse hermed.

Interaktioner med neuromuskulære blokkere:

På baggrund af gennemgangen af litteratur og data fra andre kilder vurderer PRAC, at det ikke kan udelukkes, at der er interaktion mellem azathioprin og neuromuskulære midler, og anbefaler derfor, at der bliver tilføjet et tekststykke til pkt. 4.5 og en advarsel i pkt. 4.4 i produktresuméet med krydshenvisning mellem disse to. Indlægssedlen skal opdateres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for azathioprin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder azathioprin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende azathioprin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed**, slettet tekst med gennemstregning).

Produktresumee

I produktresumeeer, som ikke allerede indeholder disse oplysninger, bør der tilføjes følgende advarsler:

- Pkt. 4.4

Neuromuskulære blokkere

Særlig forsigtighed skal udvises, når azathioprin gives samtidig med neuromuskulære blokkere, såsom atracurium, rocuronium, cisatracurium eller suxamethonium (også kaldet succinylcholin) (se pkt. 4.5). Anæstesiologer skal kontrollere, om patienten får azathioprin, inden en operation.

- Pkt. 4.5

Neuromuskulære blokkere

Det er klinisk bevist, at azathioprin antagoniserer effekten af ikke-depolariserende muskelafslappende midler. Eksperimentelle data bekræfter, at azathioprin modvirker den neuromuskulære blokade, som ikke-depolariserende midler giver, og viser, at azathioprin forstærker den neuromuskulære blokade, som depolariserende midler giver (se pkt. 4.4).

I produktresumeeer, som ikke allerede indeholder disse oplysninger, bør der tilføjes følgende advarsel:

- Pkt. 4.5

Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol **og andre xanthinoxidasehæmmere**

Vurderet ud fra ikke-kliniske data kan andre xanthinoxidasehæmmere, såsom febuxostat, forlænge virkningen af azathioprin, hvilket potentielt kan resultere i øget knoglemarvssuppression. Samtidig administration anbefales ikke, da der ikke er tilstrækkelige data til at bestemme en passende dosisreduktion af azathioprin.

Indehavere af markedsføringstilladelser, som allerede har inkluderet nedenstående term i deres produktinformation pkt. 4.8, skal beholde den hyppighed, de har beregnet:

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) bør tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutane væv med hyppigheden 'ikke kendt': **Akut febril neutrofil dermatose (Sweets syndrom)**

Indlægsseddel:

- 2. Det skal du vide, før du begynder at tage [Produktnavn]

Brug af anden medicin sammen med [Produktnavn]

[....]

- methotrexat (anvendes primært til behandling af kræft)
- allopurinol, oxipurinol, ~~eller~~ thiopurinol **eller andre xanthinoxidasehæmmere, såsom febuxostat** (anvendes primært til behandling af gigt)
- penicillamin (anvendes primært til behandling af reumatoid arthritis)
- [...]
- infliximab (anvendes primært til behandling af colitis ulcerosa og Crohns sygdom)
- **Før en operation skal du fortælle den læge, som skal bedøve dig, at du får behandling med azathioprin, da de muskelafslappende midler, der bliver anvendt til bedøvelse, kan interagere med azathioprin**

- 4. Bivirkninger

Kontakt omgående en læge eller specialist, hvis du får en eller flere af de følgende alvorlige bivirkninger, da du kan have brug for akut lægehjælp:

[....]

- forskellige former for kræft, herunder blodkræft, lymfekræft eller hudkræft (se punkt 2 ”Advarsler og forsigtighedsregler”) (disse kan være sjældne bivirkninger, som kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).
- **Du kan udvikle et udslæt (hævede røde, lyserøde eller lilla knuder, som er ømme, når de berøres), især på armene, hænderne, fingrene, ansigtet eller halsen, hvilket også kan ledsages af feber (Sweets syndrom, også kendt som akut febril neutrofil dermatose). Det vides ikke, hvor ofte disse bivirkninger forekommer (kan ikke bestemmes ud fra de tilgængelige data).**
- en bestemt form for lymfomer (hepatosplenisk T-cellelymfom)....

[...]

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juli 2019
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	08-09-2019
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	07-11-2019