

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Azathioprin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose):

Auf Grundlage der Bewertung von Literatur und Daten aus Fallberichten und Sicherheitsdatenbanken ist der PRAC der Ansicht, dass eine positive Korrelation zwischen „Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose)“ und Azathioprin nicht ausgeschlossen werden kann, und empfiehlt daher, dies als unerwünschte Nebenwirkung mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

Wechselwirkung zwischen Azathioprin und Febuxostat:

Auf Grundlage der Bewertung von Literatur und Daten aus Fallberichten und weiteren Datenquellen ist der PRAC der Ansicht, dass eine Arzneimittelwechselwirkung zwischen Azathioprin und Febuxostat nicht ausgeschlossen werden kann, und empfiehlt daher, in Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels einen diesbezüglichen Text einzufügen. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

Wechselwirkungen mit neuromuskulären Blockern:

Auf Grundlage der Bewertung von Literatur und Daten aus anderen Quellen ist der PRAC der Ansicht, dass eine Arzneimittelwechselwirkung zwischen Azathioprin und neuromuskulären Blockern nicht ausgeschlossen werden kann, und empfiehlt daher, in Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels einen diesbezüglichen Text einzufügen und auf einen Warnhinweis in Abschnitt 4.4 zu verweisen. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

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 Azathioprin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Azathioprin 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 Azathioprin 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

Fachinformationen, die diese Angaben nicht bereits enthalten, sollten um folgende Warnhinweise ergänzt werden:

- Abschnitt 4.4

Neuromuskuläre Blocker

Besondere Sorgfalt ist erforderlich, wenn Azathioprin zusammen mit neuromuskulären Blockern wie Atracurium, Rocuronium, Cisatracurium oder Suxamethonium (auch als Succinylcholin bezeichnet) verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). Anästhesisten sollten sich erkundigen, ob ihre Patienten vor einer Operation Azathioprin erhalten.

- Abschnitt 4.5

Neuromuskuläre Blocker

Es gibt klinische Hinweise dafür, dass Azathioprin die Wirkung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien antagonisiert. Experimentelle Daten bestätigen, dass Azathioprin die neuromuskuläre Blockade durch nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien aufhebt, und zeigen, dass Azathioprin die neuromuskuläre Blockade durch depolarisierende Muskelrelaxanzien verstärkt (siehe Abschnitt 4.4).

Fachinformationen, die diese Angaben nicht bereits enthalten, sollten um folgenden Warnhinweis ergänzt werden:

- Abschnitt 4.5

Allopurinol/Oxipurinol/Thiopurinol **und andere Xanthinoxidasehemmer**

Auf Grundlage nicht-klinischer Daten können andere Xanthinoxidasehemmer wie Febuxostat die Wirkung von Azathioprin verlängern, was zu einer verstärkten Knochenmarks-suppression führen kann. Die gleichzeitige Verabreichung wird nicht empfohlen, da die Daten nicht ausreichen, um eine angemessene Dosisreduzierung von Azathioprin zu bestimmen.

Zulassungsinhaber, die den nachstehenden Begriff bereits in Abschnitt 4.8 ihrer Fachinformation aufgenommen haben, sollten ihre berechnete Häufigkeit beibehalten:

- Abschnitt 4.8

Folgende Nebenwirkung(en) sollte(n) unter der Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden: **Akute febrile neutrophile Dermato-se (Sweet-Syndrom)**

Packungsbeilage:

- 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Produktbezeichnung] beachten?

<Einnahme> <Anwendung> von [Produktbezeichnung] zusammen mit anderen Arzneimitteln
[....]

- Methotrexat (wird hauptsächlich zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt)
- Allopurinol, Oxipurinol, ~~oder~~ Thiopurinol **oder andere Xanthinoxidasehemmer wie Febuxostat** (werden hauptsächlich zur Behandlung von Gicht eingesetzt)
- Penicillamin (wird hauptsächlich zur Behandlung von rheumatoider Arthritis eingesetzt)
- [...]
- Infliximab (wird hauptsächlich zur Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn eingesetzt)
- **Vor einer Operation müssen Sie Ihren Anästhesisten informieren, dass Sie Azathioprin <einnehmen> <anwenden>, weil während der Anästhesie angewendete Muskelrelaxanzien Wechselwirkungen mit Azathioprin haben können.**

- 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wenn eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt oder einem Facharzt, da Sie möglicherweise dringende medizinische Hilfe benötigen:

[....]

- verschiedene Arten von Krebs, einschließlich Blut-, Lymph- und Hautkrebs (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 2) (das können seltene Nebenwirkungen sein, die bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen können).
- **Eventuell bekommen Sie Ausschlag (erhöhte rote, rosa- oder lilafarbene Knötchen, die bei Berührung schmerzen), besonders auf den Armen, Händen, Fingern, im Gesicht und Nacken, der auch von Fieber begleitet sein kann (Sweet-Syndrom, auch bekannt als akute febrile neutrophile Dermatose). Die Häufigkeit des Auftretens dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).**
- eine bestimmte Art von Lymphomen (hepatosplenisches T-Zell-Lymphom)....

[...]

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	08.09.2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	07.11.2019