

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την αζαθειοπρίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Σύνδρομο Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση):

Με βάση την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και των δεδομένων από αναφορές περιπτώσεων και βάσεις δεδομένων ασφάλειας, η PRAC θεωρεί ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί θετική συσχέτιση μεταξύ του «συνδρόμου Sweet (οξείας εμπύρετης ουδετεροφιλικής δερμάτωσης)» και της αζαθειοπρίνης και, συνεπώς, συνιστά αυτό να προστεθεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου με συχνότητα «μη γνωστή» στην παράγραφο 4.8 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Το φύλλο οδηγιών χρήσης επικαιροποιείται αναλόγως.

Αλληλεπίδραση μεταξύ της αζαθειοπρίνης και της φεβουξοστάτης:

Με βάση την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και των δεδομένων από αναφορές περιπτώσεων και άλλες πηγές δεδομένων, η PRAC θεωρεί ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ της αζαθειοπρίνης και της φεβουξοστάτης και, συνεπώς, συνιστά να προστεθεί ένα κείμενο στην παράγραφο 4.5 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Το φύλλο οδηγιών χρήσης επικαιροποιείται αναλόγως.

Αλληλεπιδράσεις με παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού:

Με βάση την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και των δεδομένων από άλλες πηγές, η PRAC θεωρεί ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ της αζαθειοπρίνης και παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού και, συνεπώς, συνιστά να προστεθεί ένα κείμενο στην παράγραφο 4.5 με διασταυρούμενη παραπομπή σε μια προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Το φύλλο οδηγιών χρήσης επικαιροποιείται αναλόγως.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αζαθειοπρίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) αζαθειοπρίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αζαθειοπρίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος του (των) εθνικά
εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Για τις ΠΧΠ που δεν έχουν ήδη αυτές τις πληροφορίες, θα πρέπει να πρέπει να προστεθούν προειδοποιήσεις ως εξής:

- Παράγραφος 4.4

Παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται, όταν η αζαθειοπρίνη συγχορηγείται με παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, όπως ατρακούριο, ροκουρόνιο, σισατρακούριο ή σουξαμεθόνιο (γνωστό και ως σουκινυλοχολίνη) (βλ. παράγραφο 4.5). Οι αναισθησιολόγοι θα πρέπει να ελέγχουν εάν στους ασθενείς τους χορηγείται αζαθειοπρίνη πριν από τη χειρουργική επέμβαση.

- Παράγραφος 4.5

Παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού

Υπάρχουν κλινικές ενδείξεις ότι η αζαθειοπρίνη ανταγωνίζεται τη δράση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών. Τα πειραματικά δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι η αζαθειοπρίνη αναστρέφει τον νευρομυϊκό αποκλεισμό που προκαλείται από μη αποπολωτικούς παράγοντες και καταδεικνύουν ότι η αζαθειοπρίνη ενισχύει τον νευρομυϊκό αποκλεισμό που προκαλείται από αποπολωτικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4)

Για τις ΠΧΠ που δεν έχουν ήδη αυτές τις πληροφορίες, θα πρέπει να πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

- Παράγραφος 4.5

Αλλοπουρινόλη/οξυπουρινόλη/θειοπουρινόλη και άλλοι αναστολείς της Ξανθινοξειδάσης
Με βάση μη κλινικά δεδομένα, άλλοι αναστολείς της Ξανθινοξειδάσης, όπως η φεβουξοστάτη, ενδέχεται να παρατείνουν τη δραστηριότητα της αζαθειοπρίνης επιφέροντας πιθανώς αυξημένη καταστολή του μυελού των οστών. Η συγχορήγηση δεν συνιστάται, καθώς τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για τον καθορισμό μιας κατάλληλης μείωσης της δόσης της αζαθειοπρίνης.

Οι ΚΑΚ οι οποίοι συμπεριλαμβάνουν ήδη τον παρακάτω όρο στην παράγραφο 4.8 των πληροφοριών προϊόντος θα πρέπει να διατηρήσουν την υπολογισμένη τους συχνότητα:

- Παράγραφος 4.8

Η(Οι) ακόλουθη(ες) ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) θα πρέπει να προστεθεί(ουν) στην ΚΟΣ Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού με συχνότητα «μη γνωστή»: **Οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση (σύνδρομο Sweet)**

Φύλλο οδηγιών χρήσης

- 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [ονομασία προϊόντος]

Άλλα φάρμακα και [ονομασία προϊόντος]

[....]

- μεθοτρεξάτη (χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία καρκίνων):
- αλλοπουρινόλη, οξυπουρινόλη, ή-θειοπουρινόλη ή άλλους αναστολείς της Ξανθινοξειδάσης, όπως φεβουξοστάτη (χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας)
- πενικιλλαμίνη (χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας)
- [...]
- ινφλιξιμάμπη (χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn)
- **Πριν από μια χειρουργική επέμβαση, ενημερώστε τον αναισθησιολόγο ότι παίρνετε αζαθειοπρίνη, διότι τα μυοχαλαρωτικά που χρησιμοποιούνται κατά την αναισθησία ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με την αζαθειοπρίνη**

- 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε τον γιατρό σας ή τον ειδικευμένο γιατρό σας αμέσως. Ενδέχεται να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

[....]

- διάφοροι τύποι καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων καρκίνων του αίματος, του λεμφικού συστήματος και του δέρματος (βλ. παράγραφο 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις) (αυτές ενδέχεται να αποτελούν σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1000 άτομα).
- **Ενδέχεται να αναπτύξετε εξάνθημα (επαρμένοι, κόκκινοι, ροζ ή ιώδεις πομφοί που πονάνε στο άγγιγμα), ιδιαίτερα στα χέρια, τα άκρα του χεριού, τα δάχτυλα, το πρόσωπο και τον λαιμό, το οποίο ενδέχεται να συνοδεύεται από πυρετό (σύνδρομο Sweet, γνωστό και ως οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση). Η συχνότητα με την οποία παρουσιάζονται αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).**
- έναν ορισμένο τύπο λεμφωμάτων (ηπατοσπληνικό λέμφωμα T κυττάρων)....

[...]

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Ιουλίου 2019
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	8/9/2019
Εφαρμογή της γνώμης ☐ από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	7/11/2019