

## **Anexo I**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para azatioprina, las conclusiones científicas son las siguientes:

### **Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda):**

A partir de la revisión de las publicaciones médicas y los datos procedentes de casos clínicos y bases de datos de seguridad, el PRAC considera que no se puede excluir una correlación positiva entre el síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda) y azatioprina y, por tanto, recomienda que se incluya como una reacción adversa medicamentosa con una frecuencia “no conocida” en la sección 4.8 de la ficha técnica o resumen de las características del producto. El prospecto se actualizará en consecuencia.

### **Interacción entre azatioprina y febuxostat:**

A partir de la revisión de las publicaciones médicas y los datos procedentes de casos clínicos y otras fuentes de información, el PRAC considera que no se puede excluir la existencia de una interacción farmacológica entre azatioprina y febuxostat y, por tanto, recomienda que se incluya un texto al respecto en la sección 4.5 de la ficha técnica o resumen de las características del producto. El prospecto se actualizará en consecuencia.

### **Interacciones con bloqueantes neuromusculares:**

A partir de la revisión de las publicaciones médicas y los datos procedentes de otras fuentes, el PRAC considera que no se puede excluir la existencia de una interacción farmacológica entre azatioprina y los fármacos neuromusculares y, por tanto, recomienda que se incluya un texto al respecto en la sección 4.5 con una advertencia cruzada en la sección 4.4 de la ficha técnica o resumen de las características del producto. El prospecto se actualizará en consecuencia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para azatioprina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) azatioprina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen azatioprina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

## **Anexo II**

**Modificaciones de la información del producto para el (los)  
medicamento(s) autorizado(s) por procedimiento nacional**

**Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto** (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

#### **Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto**

Para los RCP que aún no incluyan esta información, se deben añadir las advertencias de la siguiente forma:

- Sección 4.4

##### **Bloqueantes neuromusculares**

**Se debe prestar especial atención cuando azatioprina se administra junto con bloqueantes neuromusculares como, por ejemplo, atracurio, rocuronio, cisatracurio o suxametonio (también llamado succinilcolina) (ver sección 4.5). Los anestesiólogos deben comprobar si sus pacientes han recibido azatioprina antes de una intervención quirúrgica.**

- Sección 4.5

##### **Bloqueantes neuromusculares**

**Existe evidencia clínica de que azatioprina antagoniza el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes. Los datos experimentales confirman que azatioprina invierte el bloqueo neuromuscular producido por los fármacos no despolarizantes, y muestran que azatioprina potencia el bloqueo neuromuscular producido por los fármacos despolarizantes (ver sección 4.4)**

Para los RCP que aún no incluyan esta información, se debe añadir una advertencia de la siguiente forma:

- Sección 4.5

Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol **y otros inhibidores de la xantina oxidasa**

**Según los datos preclínicos, otros inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej., febuxostat) pueden prolongar la actividad de la azatioprina, lo que podría derivar en una mayor supresión de la médula ósea. No se recomienda la administración concomitante, ya que los datos son insuficientes para determinar una reducción posológica adecuada de azatioprina.**

Los TAC que ya hayan incluido el siguiente término en la sección 4.8 de la información del producto deben mantener la frecuencia calculada:

- Sección 4.8

Se debe(n) añadir la(s) siguiente(s) reacción(es) adversa(s) en la sección "Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo" del SOC, con una frecuencia "no conocida": **Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet)**

## Prospecto

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [denominación comercial]

Otros medicamentos y [denominación comercial]

[....]

- metotrexato (utilizado principalmente para tratar el cáncer)
- alopurinol, oxipurinol, tiopurinol **u otros inhibidores de la xantina oxidasa como febuxostat** (utilizados principalmente para tratar la gota)
- penicilamina (utilizada principalmente para tratar la artritis reumatoide)
- [...]
- infliximab (utilizado principalmente para tratar la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn)
- **Antes de someterse a una intervención quirúrgica indique al anestesiólogo que está tomando azatioprina, ya que los relajantes musculares utilizados durante la anestesia pueden interactuar con azatioprina**

- 4. Posibles efectos adversos

Si presenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, informe a su médico u otro médico especialista inmediatamente, ya que puede necesitar tratamiento médico urgente:

[...]

- Varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de la sangre, linfático y cutáneo (ver sección 2 Advertencias y precauciones) (estos pueden ser efectos secundarios raros que pueden afectar a hasta 1 de cada 1000 personas).
- **Puede presentar una erupción cutánea (bultos de color rojo, rosa o morado elevados que duelen al tocarlos), especialmente en sus brazos, manos, dedos, cara y cuello, que también puede ir acompañada de fiebre (síndrome de Sweet, también conocido como dermatosis neutrofílica febril aguda). La frecuencia de estos efectos adversos es no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).**
- Un cierto tipo de linfoma (linfoma de células T hepatoesplénico)...

[...]

### **Anexo III**

#### **Calendario para la implementación de este dictamen**

## Calendario para la implementación de este dictamen

|                                                                                                                                                   |                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Adopción del dictamen del CMDh:                                                                                                                   | Reunión del CMDh de julio 2019 |
| Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:                                                    | 08/09/2019                     |
| Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización): | 07/11/2019                     |