

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet asatiopriini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

### **Sweeti sündroom (äge febrilne neutrofiilne dermatoos)**

Lähtudes kirjandusest ning kõrvaltoime teatistest ja ohutuse andmebaasidest kogutud andmetest on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamisel, et Sweeti sündroomi (äge febrilne neutrofiilne dermatoos) ja asatiopriini vahelist positiivset korrelatsiooni ei saa välistada ning soovib lisada see ravimi omaduse kokkuvõtte lõigus 4.8 olevasse kõrvaltoimete loendisse esinemissagedusega „teadmata“. Pakendi infolehte tuleb vastavalt uuendada.

### **Asatiopriini ja febüksostaadi vaheline koostoime**

Lähtudes kirjandusest ning kõrvaltoime teatistest ja täiendavatest allikatest kogutud andmetest on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamisel, et asatiopriini ja febüksostaadi vahelist ravimite koostoimet ei saa välistada ning soovib lisada see tekst ravimi omaduse kokkuvõtte lõiku 4.5. Pakendi infolehte tuleb vastavalt uuendada.

### **Koostoimed neuromuskulaarsete blokaatoritega**

Lähtudes kirjandusest ja muudest allikatest kogutud andmetest on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamisel, et asatiopriini ja neuromuskulaarsete blokaatorite vahelist ravimite koostoimet ei saa välistada ning soovib lisada see tekst ravimi omaduse kokkuvõtte lõiku 4.5 ning ristviiteline hoiatus lõiku 4.4. Pakendi infolehte tuleb vastavalt uuendada.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

### **Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Asatiopriini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamisel, et asatiopriini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele asatiopriini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel / müügiloo hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)**

#### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

Nendesse ravimi omaduste kokkuvõtetesse, kus see teave veel puudub, tuleb lisada järgmised hoiatused.

- Lõik 4.4

#### **Neuromuskulaarsed blokaatorid**

**Eriti hoolikas tuleb olla asatiopriini samaaegsel manustamisel koos selliste neuromuskulaarsete blokaatoritega nagu atrakuurium, rokuroonium, tsisatrakuurium või suksametonium (tuntud ka kui suksinüülkoliin) (vt lõik 4.5). Anestesioloogid peavad kontrollima, kas patsientidele manustati enne kirurgilist operatsiooni asatiopriini.**

- Lõik 4.5

#### **Neuromuskulaarsed blokaatorid**

**Asatiopriini antagonistlik toime mittedepolariseerivatele lihaselõõgastitele on kliiniliselt tõendatud. Uuringuandmed kinnitavad, et asatiopriin neutraliseerib mittedepolariseerivate ainete esilekutsutud neuromuskulaarse blokaadi, ning näitavad, et asatiopriin võimendab depolariseerivate ainete esilekutsutud neuromuskulaarset blokaadi.**

Nendesse ravimi omaduste kokkuvõtetesse, kus see teave veel puudub, tuleb lisada järgmine hoiatus.

- Lõik 4.5

#### **Allopurinool/oksüpurinool/tiopurinool ja teised ksantiini oksüdaasi inhibiitorid**

**Lähtudes mittekliinilistest andmetest võivad teised ksantiini oksüdaasi inhibiitorid, nagu feboksostaat, pikendada asatiopriini toimet, mis võib omakorda võimendada luuüdi supressiooni. Samaaegne manustamine ei ole soovitatav kuna asatiopriiniannuse sobiva vähendamise määramiseks ei ole piisavalt andmeid.**

Müügiloa hoidjad, kes on juba lisanud alloleva kõrvaltoime ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8, peavad väljaarvestatud esinemissageduse andmed samaks jätma.

- Lõik 4.8

Järgmine kõrvaltoime tuleb lisada organsüsteemi klassi „Naha ja nahaaluskoe kahjustused” alla esinemissagedusega „teadmata”: **äge febriline neutrofiilne dermatoos (Sweeti sündroom)**

## Pakendi infoleht

- 2. Mida on vaja teada enne [ravimi nimetus] kasutamist

Muud ravimid ja [ravimi nimetus]

[....]

- metotreksaat (peamiselt vähktõve ravim)
- allopurinool, oksipurinool, ~~või~~ tiopurinool **või teised ksantiini oksüdaasi inhibiitorid, nagu febuksostaat** (kasutatakse peamiselt podagra raviks)
- penitsillamiin (kasutatakse peamiselt reumatoidartriidi raviks)
- [...]
- infliksimaab (kasutatakse peamiselt haavandilise koliidi ja Crohn'i tõve raviks)
- **Enne kirurgilist protseduuri õelge anestesioloogile, et võtate asatiopriini, kuna asatiopriini ja anesteesia ajal kasutatavate lihaselõõgastite vahel võib tekkida koostoime.**

- 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, kuna te võite vajada kiiret meditsiinilist abi:

[....]

- mitmesugused vähiliigid, sh vere-, lümfi- ja nahavähid (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“) (need võivad olla harva esinevad kõrvaltoimed, võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)
- **Teil võib tekkida lööve (nahapinnast kõrgemad punased, roosad või lillakad kublad, mis on puudutamisel valulikud), eriti käsivartel, kätel, sõrmedel, näo ja kaela piirkonnas, millega võib kaasneda ka palavik (Sweeti sündroom, mida teatakse ka kui ägedat febrilset neutrofiilset dermatoosi). Nende kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)**
- teatud tüüpi lümfoomid (hepatospleeniline T-rakuline lümfoom)...

[...]

### **III lisa**

**Seisukoha rakendamise ajakava**

## Seisukoha rakendamise ajakava

|                                                                                                                |                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostöörühma kokkuleppe vastuvõtmine: | Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostöörühma koosolek juulis 2019 |
| Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:                                      | 09.08.2019                                                                                                 |
| Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):                             | 11.07.2019                                                                                                 |