

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt atsatiopriinia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatosi):

Kirjallisuuskatsauksen ja tapauskertomuksista ja turvallisuustietokannoista saatujen tietojen tarkastelun perusteella PRAC katsoo, että Sweetin oireyhtymän (akuutin kuumeisen neutrofiilisen dermatosin) ja atsatiopriinin välisen positiivisen korrelaation mahdollisuutta ei voida poissulkea, ja suosittelee siksi kyseisen oireyhtymän lisäämistä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 haittavaikutuksena, jonka esiintyvyys on tuntematon. Pakkausseloste päivitetään vastaavasti.

Atsatiopriinin ja febuksostaatin välinen yhteisvaikutus:

Kirjallisuuskatsauksen ja tapauskertomuksista ja muista tietolähteistä saatujen tietojen tarkastelun perusteella PRAC katsoo, että atsatiopriinin ja febuksostaatin välisen lääkeyhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei voida poissulkea, ja suosittelee siksi kyseisen yhteisvaikutuksen lisäämistä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5. Pakkausseloste päivitetään vastaavasti.

Yhteisvaikutukset hermo-lihasliitoksen salpaajien kanssa:

Kirjallisuuskatsauksen ja muista lähteistä saatujen tietojen tarkastelun perusteella PRAC katsoo, että atsatiopriinin ja hermo-lihasliitoksen salpaajien välisen lääkeyhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei voida poissulkea, ja suosittelee siksi kyseisen yhteisvaikutuksen lisäämistä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5 ja varoituksen lisäämistä ristiviitteenä kohtaan 4.4. Pakkausseloste päivitetään vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Atsatiopriinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että atsatiopriinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin atsatiopriinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

Jos valmisteyhteenvedossa ei vielä ole näitä tietoja, siihen tulee lisätä seuraavat varoitukset:

- Kohta 4.4

Hermo-lihasliitoksen salpaajat

Atsatiopriinin samanaikaisessa käytössä hermo-lihasliitoksen salpaajien, kuten atrakuurin, rokuronin, sisatrukuurin tai suksametonin (kutsutaan myös suksinyylikoliiniksi) kanssa on oltava erityisen varovainen (ks. kohta 4.5). Anestesiologin on tarkistettava ennen leikkausta, saako potilas atsatiopriinia.

- Kohta 4.5

Hermo-lihasliitoksen salpaajat

Atsatiopriinin nondepolarisoivia lihasrelaksantteja antagonisoivasta vaikutuksesta on kliinistä näyttöä. Kokeelliset tiedot vahvistavat, että atsatiopriini kumoaa nondepolarisoivien lääkeaineiden aiheuttaman hermo-lihasliitoksen salpauksen, ja osoittavat, että atsatiopriini voimistaa depolarisoivien lääkeaineiden aiheuttamaa hermo-lihasliitoksen salpausta (ks. kohta 4.4).

Jos valmisteyhteenvedossa ei vielä ole näitä tietoja, siihen tulee lisätä seuraava varoitus:

- Kohta 4.5

Allopurinoli/oksimipurinoli/tiopurinoli **sekä muut ksantiinioksidaasin estäjät**

Ei-kliinisten tietojen perusteella muut ksantiinioksidaasin estäjät, kuten feboksostaatti, voivat pidentää atsatiopriinin vaikutusta ja mahdollisesti lisätä luuydinlamaa.

Samanaikaista käyttöä ei suositella, koska atsatiopriiniannoksen riittävästä pienentämisestä ei ole riittävästi tietoja.

Jos valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 on jo seuraava termi, myyntiluvan haltijan tulee säilyttää sen laskennallinen esiintyvyys:

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus / seuraavat haittavaikutukset tulee lisätä elinjärjestelmäluokkaan Iho ja ihonalainen kudokset esiintyvyydellä tuntematon: **akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä)**

Pakkausseloste

- 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [valmisteen nimi]

Muut lääkevalmisteet ja [valmisteen nimi]

[....]

- metotreksaattia (lähinnä syöpien hoitoon)
- allopurinolia, oksipurinolia, ~~tai~~-tiopurinolia **tai muita ksantiinioksidaasin estäjiä, kuten febuksostaattia** (lähinnä kihdin hoitoon)
- penisillamiinia (lähinnä nivelreuman hoitoon)
- [...]
- infliksimabia (lähinnä haavaisen koliitin ja Crohnin taudin hoitoon)
- **Kerro atsatiopriinihoidosta nukutuslääkärille ennen leikkausta, koska nukutuksen aikana käytettävillä lihasrelaksanteilla voi olla yhteisvaikutuksia atsatiopriinin kanssa**

- 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, käänny heti lääkärin tai erikoislääkärin puoleen, sillä saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:

[....]

- erityyppiset syövät, mukaan lukien veri-, imusolmuke- ja ihosyövät (ks. kohta 2 Varoitukset ja varotoimet) (nämä ovat harvinaisia haittavaikutuksia, ja niitä voi esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta).
- **Sinulle saattaa kehittyä ihottumaa (koholla olevia punaisia, pinkkejä tai purppuranvärisiä kyhmyjä, jotka ovat kosketusarkoja), etenkin käsivarsiin, käsiin, sormiin, kasvoihin ja kaulaan, ja näihin saattaa liittyä kuumetta (Sweetin oireyhtymä, joka tunnetaan myös nimellä akuutti feбриili neutrofiilinen dermatosi). Tämän haittavaikutuksen esiintyvyys on tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.**
- tietyn tyyppinen lymfooma (hepatospleeninen T-solulymfooma)....

[...]

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, heinäkuu 2019
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	08.09.2019
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	07.11.2019