

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'azathioprine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique) :

D'après l'examen de la littérature et les données provenant de rapports de cas et des bases de données sur la sécurité, le PRAC considère qu'une corrélation positive entre le « syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique) » et l'azathioprine ne peut être exclue. Il recommande par conséquent de l'ajouter en tant qu'effet indésirable avec une fréquence « indéterminée » dans la rubrique 4.8 du Résumé des caractéristiques du produit. La notice est mise à jour pour refléter cet ajout.

Interaction avec l'azathioprine et le fébuxostat :

D'après l'examen de la littérature et les données provenant de rapports de cas et d'autres sources, le PRAC considère qu'une interaction médicamenteuse entre l'azathioprine et le fébuxostat ne peut être exclue. Il recommande par conséquent d'ajouter un paragraphe dans la rubrique 4.5 du Résumé des caractéristiques du produit. La notice est mise à jour pour refléter cet ajout.

Interactions avec les curarisants :

D'après l'examen de la littérature et les données provenant d'autres sources, le PRAC considère qu'une interaction médicamenteuse entre l'azathioprine et les curarisants ne peut être exclue. Il recommande par conséquent d'ajouter un paragraphe dans la rubrique 4.5 avec un renvoi vers une mise en garde dans la rubrique 4.4 du Résumé des caractéristiques du produit. La notice est mise à jour pour refléter cet ajout.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'azathioprine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'azathioprine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'azathioprine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

Pour les RCP ne faisant pas encore état de ces informations, des mises en garde doivent être ajoutées comme suit :

- Rubrique 4.4

Curarisants

Des précautions particulières doivent être prises en cas d'administration concomitante d'azathioprine et de curarisants comme l'atracurium, le rocuronium, le cisatracurium ou le suxaméthonium (également connu sous le nom de succinylcholine) (voir rubrique 4.5). Les anesthésistes doivent vérifier que leurs patients reçoivent l'azathioprine avant l'intervention chirurgicale.

- Rubrique 4.5

Curarisants

Il est cliniquement prouvé que l'azathioprine antagonise l'effet des myorelaxants non dépolarisants. Des données expérimentales confirment que l'azathioprine inverse le blocage neuromusculaire produit par les agents non dépolarisants, et montrent que l'azathioprine potentialise le blocage neuromusculaire produit par les agents dépolarisants (voir rubrique 4.4).

Pour les RCP ne faisant pas encore état de ces informations, une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

- Rubrique 4.5

Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol **et autres inhibiteurs de la xanthine oxydase**

D'après les données non cliniques, d'autres inhibiteurs de la xanthine oxydase, comme le fébuxostat, peuvent prolonger l'activité de l'azathioprine, résultant potentiellement en une exacerbation de la myélosuppression. L'administration concomitante est déconseillée, dans la mesure où les données sont insuffisantes pour déterminer une réduction de dose adéquate d'azathioprine.

Les titulaires d'AMM ayant déjà inclus le paragraphe ci-dessous dans leurs informations sur le produit à la rubrique 4.8 doivent conserver leur fréquence calculée :

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être inclus dans la classe de systèmes d'organes « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec une fréquence « indéterminée » : **Dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet)**

Notice

- 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser [nom du produit] ?

Autres médicaments et [nom du produit]

[....]

- méthotrexate (principalement utilisé pour traiter des cancers)
- allopurinol, oxipurinol, thiopurinol **ou autres inhibiteurs de la xanthine oxydase, comme le fébuxostat** (principalement utilisé pour traiter la goutte)
- pénicillamine (principalement utilisée pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde)
- [...]
- infliximab (principalement utilisé dans le traitement de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn)
- **Avant une intervention chirurgicale, informez l'anesthésiste que vous prenez de l'azathioprine car les relaxants musculaires utilisés lors de l'anesthésie peuvent interagir avec l'azathioprine**

- 4. Effets indésirables éventuels

Prévenez immédiatement votre médecin ou spécialiste si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants - vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

[....]

- divers types de cancers, notamment cancer du sang, de la lymphe et de la peau (voir rubrique 2 Avertissements et précautions) (il peut s'agir d'effets indésirables rares pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000).
- **Vous pouvez présenter une éruption cutanée (boutons rouges, roses ou violets douloureux au toucher), en particulier sur les bras, les mains, les doigts, le visage et le cou, qui peuvent également s'accompagner de fièvre (syndrome de Sweet, aussi connu sous le nom de dermatose aiguë fébrile neutrophilique). La fréquence de ces effets indésirables est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
- un certain type de cancer lymphatique (lymphome hépatosplénique à lymphocytes T)...

[...]

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de juillet 2019
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	08/09/2019
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	07/11/2019