

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za azatioprin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Sweetov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatitoza):

Na temelju pregleda literature, podataka iz prikaza slučajeva i baza podataka o sigurnosti lijeka, PRAC smatra da se pozitivna korelacija između „Sweetovog sindroma (akutne febrilne neutrofilne dermatitoze)“ i azatioprina ne može isključiti te stoga predlaže da ga se doda u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka kao nuspojavu s učestalošću „nepoznato“. Uputa o lijeku ažurirana je shodno tome.

Interakcija između azatioprina i febeksostata:

Na temelju pregleda literature, podataka iz prikaza slučajeva i dodatnih izvora podataka, PRAC smatra da se postojanje interakcije između azatioprina i febeksostata ne može isključiti te stoga predlaže dodavanje teksta u dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka. Uputa o lijeku ažurirana je shodno tome.

Interakcija s neuromuskularnim blokatorima:

Na temelju pregleda literature i drugih izvora podataka, PRAC smatra da se postojanje interakcije između azatioprina i neuromuskularnih blokatora ne može isključiti te stoga predlaže dodavanje teksta u dio 4.5 s unakrsnom referencom na upozorenje u dijelu 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka. Uputa o lijeku ažurirana je shodno tome.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za azatioprin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) azatioprin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže azatioprin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

U sažecima opisa svojstava lijeka koji još ne sadrže ovu informaciju potrebno je dodati upozorenje kako slijedi:

- Dio 4.4

Neuromuskularni blokatori

Potreban je posebni oprez kada se azatioprin daje istodobno s neuromuskularnim blokatorima poput atrakurija, rokuronija, cisatrakurija ili suksametonija (poznatog i kao sukcinilkolin) (vidjeti dio 4.5). Anesteziolozi moraju provjeriti jesu li njihovi bolesnici primili azatioprin prije operacije.

- Dio 4.5

Neuromuskularni blokatori

Postoje klinički dokazi da azatioprin antagonizira učinak nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa. Eksperimentalni podaci potvrđuju da azatioprin djeluje reverzibilno na neuromuskularnu blokadu izazvanu nedepolarizirajućim lijekovima te pokazuju da azatioprin potencira neuromuskularnu blokadu izazvanu depolarizirajućim lijekovima (vidjeti dio 4.4).

U sažecima opisa svojstava lijeka koji još ne sadrže ovu informaciju potrebno je dodati upozorenje kako slijedi:

- Dio 4.5

Alopurinol/oksipurinol/tiopurinol i **drugi inhibitori ksantinoksidaze**

Na temelju nekliničkih podataka, drugi inhibitori ksantinoksidaze, poput febuksostata, mogu produžiti djelovanje azatioprina, što može rezultirati pojačanom supresijom koštane srži. Istodobna primjena se ne preporučuje jer su podaci nedovoljni za utvrđivanje odgovarajućeg smanjenja doze azatioprina.

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji su donji podatak već uvrstili u dio 4.8 informacija o lijeku za svoj lijek, moraju zadržati procijenjenu učestalost koja je već navedena:

- Dio 4.8

U klasifikaciji organskih sustava, pod Poremećaji kože i potkožnog tkiva i s učestalošću „nepoznato“, potrebno je dodati sljedeću nuspojavu: **Akutna febrilna neutrofilna dermatoza (Sweetov sindrom)**

Uputa o lijeku

- 2. Što morate znati prije nego primite Imuran

Drugi lijekovi i [naziv lijeka]

[...]

- metotreksat (uglavnom se koristi za liječenje raka)
- alopurinol, oksipurinol, ili tiopurinol **ili drugi inhibitori ksantinoksidaze, poput febuksostata** (uglavnom se koriste za liječenje gihta)
- penicilamin (uglavnom se koristi u liječenju reumatoidnog artritisa)
- [...]
- infliksimab (uglavnom se koristi u liječenje ulceroznog kolitisa i Chronove bolesti)
- **Prije kirurškog zahvata obavijestite anesteziologa da uzimate azatioprin, jer mišićni relaksansi koji se primjenjuju tijekom anestezije mogu imati interakciju s azatioprinom.**

- 4. Moguće nuspojave

Ako dobijete bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili liječnika specijalista jer Vam može biti potrebno hitno liječenje.

[...]

- Različite vrste raka uključujući rak krvi, limfe i kože (pogledajte dio 2. Upozorenja i mjere opreza) (to mogu biti rijetke nuspojave koje se mogu javiti u do 1 na 1000 osoba).
- **Možete dobiti osip (uzdignute crvene, ružičaste ili ljubičaste kvržice koje su bolne na dodir), osobito na rukama, šakama, prstima, licu i vratu, koji može biti popraćen vrućicom (Sweetov sindrom, poznat i kao akutna febrilna neutrofilna dermatitoza). Stopa učestalosti tih nuspojava je nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).**
- Određeni tip limfoma (hepatosplenički T-stanični limfom)...

[...]

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u srpnju 2019.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	08.09.2019.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	07.11.2019.