

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az azatioprinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Sweet-szindróma (akut lázzal járó neutrophiliás dermatosis)

Az irodalmi adatok, az esetleírások és a gyógyszerbiztonságossági adatbázis értékelése alapján a PRAC-nak az a véleménye, hogy a „Sweet-szindróma (akut, lázzal járó neutrophiliás dermatosis)” kialakulása és az azatioprin-kezelés közötti ok-okozati összefüggés nem zárható ki, ezért javasolja az alkalmazási előírás 4.8 pontjának kiegészítését ezzel a mellékhatással, „nem ismert” gyakorisággal. Ennek megfelelően a betegtájékoztatót is módosítani kell.

Azatioprin és febuxosztát közötti kölcsönhatás

Az irodalmi adatok, az esetleírások és egyéb forrásokból származó adatok értékelése alapján a PRAC-nak az a véleménye, hogy az azatioprin és a febuxosztát közötti kölcsönhatás nem zárható ki, ezért javasolja az alkalmazási előírás 4.5 pontjának kiegészítését ezzel az információval. Ennek megfelelően a betegtájékoztatót is módosítani kell.

Azatioprin és neuromuszkuláris blokkoló szerek közötti kölcsönhatás

Az irodalmi adatok, az esetleírások és egyéb forrásokból származó adatok értékelése alapján a PRAC-nak az a véleménye, hogy az azatioprin és a neuromuszkuláris blokkoló szerek közötti kölcsönhatás nem zárható ki, ezért javasolja az alkalmazási előírás 4.5 pontjának kiegészítését ezzel az információval, kereszthivatkozással az alkalmazási előírás 4.4 pontjába illesztett figyelmeztetésre. Ennek megfelelően a betegtájékoztatót is módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az azatioprinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az azatioprint tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, azatioprint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

Amennyiben az alkalmazási előírás még nem tartalmazza ezt az információt az alábbi figyelmeztetéssel kell kiegészíteni:

- 4.4 pont

Neuromuscularis blokkolók

Fokozott elővigyázatosság szükséges az azatioprin és neuromuscularis blokkolók mint pl. atrakurium, rokorónium, ciszatracurium vagy szuxametonium (más néven szukcinilkolin) párhuzamos alkalmazásakor (lásd 4.5 pont). Műtét előtt az aneszteziológusnak ellenőriznie kell, hogy a beteget szed-e azatioprint.

- 4.5 pont

Neuromuscularis blokkolók

Klinikai bizonyítékok szerint az azatioprin gátolja a nem depolarizáló izomrelaxánsok hatását. A vizsgálati adatok megerősítették, hogy az azatioprin visszafordítja a nem depolarizáló szerek által okozott neuromuscularis blokádot, és felerősíti a depolarizáló szerek által okozott neuromuscularis blokádot (lásd 4.4 pont).

Amennyiben az alkalmazási előírás még nem tartalmazza ezt az információt az alábbi szöveggel kell kiegészíteni:

- 4.5 pont

Allopurinol/oxipurinol/tiopurinol és egyéb xantin-oxidáz-gátlók

Klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján az egyéb xantin-oxidáz-gátlók, mint például a febuxosztát, megnyújthatják az azatioprin hatástartamát, ami feltehetően növeli a csontvelő-szuppressziót. Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott, mivel a rendelkezésre álló adatok nem elegendők az azatioprin megfelelő dóziscsökkentésének meghatározásához.

Amennyiben az alkalmazási előírás 4.8 pontja már tartalmazza ezt az információt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell tartani az általa meghatározott gyakoriságot:

- 4.8 pont

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei szervrendszeri kategóriát az alábbi mellékhatással kell kiegészíteni „nem ismert” gyakorisággal: **Akut, lázzal járó neutrophiliás dermatosis (Sweet-szindróma).**

Betegtájékoztató

- 2. Tudnivalók a(z) [termék név] szedése előtt

Egyéb gyógyszerek és a(z) [termék név]
[....]

- metotrexát (főként daganatos megbetegedések kezelésére alkalmazzák)
- allopurinol, oxipurinol ~~vagy~~ tiopurinol vagy más xantin-oxidáz-gátlók, mint a febuxosztát (főként köszvény kezelésére alkalmazzák)
- penicillamin (főként reumatoid arthritisz kezelésére alkalmazzák),
- [....]
- infliximab (főként a fekélyes vastagbélgyulladás és a Crohn-betegség kezelésére alkalmazzák).
- **Műtéti beavatkozás előtt mondja el aneszteziológusának, hogy Ön azatioprint szed, mivel a műtétek során alkalmazott izomlazítók kölcsönhatásba léphetnek az azatioprinnal.**

- 4. Lehetséges mellékhatások

Ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy szakorvoshoz, mivel sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége:

[....]

- Különböző ráktípusok, köztük vér-, nyirok- és bőrrákok (lásd 2. pont Figyelmeztetések és óvintézkedések) (Ezek ritkán előforduló mellékhatások amelyek 1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek).
- **Kiütés jelentkezhethet (kiemelkedő piros, rózsaszín vagy lila csomók, amelyek érintésre fájdalmasak), különösen a karjain, kezein, ujjain, arcán és a nyakán, amelyet láz kísérhet (Sweet-szindróma, más néven akut, lázzal járó neutrofil dermatózis). Ezen mellékhatások előfordulási gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).**
- Bizonyos típusú limfóma (hepatoszplénikus T-sejtes limfóma)...

[....]

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2019. július CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2019.09.08
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2019.11.07