

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir azatíoprín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Sweets heilkenni (bráður daufkyrningahúðkvilli):

Á grundvelli rýni fræðigreina og upplýsinga úr aukaverkanatilkyrningum og gagnagrunnum um öryggi, ályktar PRAC að ekki sé hægt að útiloka jákvæða fylgni á milli Sweets heilkennis (bráðs daufkyrningahúðkvilla) og azatíopríns og mælist því til þess að þessari aukaverkun, með "tíðni ekki þekkt", verði bætt við kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfsins. Fylgiseðill er uppfærður til samræmis.

Milliverkun milli azatíopríns og febúxóstats:

Á grundvelli rýni fræðigreina og upplýsinga úr aukaverkanatilkyrningum og annarra gagna, ályktar PRAC að ekki sé hægt að útiloka lyfjamilliverkun milli azatíopríns og febúxóstats og mælist því til þess að texta verði bætt við kafla 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfsins. Fylgiseðill er uppfærður til samræmis.

Milliverkanir við vöðvaslakandi lyf:

Á grundvelli rýni fræðigreina og annarra gagna, ályktar PRAC að ekki sé hægt að útiloka að lyfjamilliverkun sé milli azatíopríns og vöðvaslakandi lyfja og mælist því til þess að texta verði bætt við kafla 4.5 með tilvísun í varnaðarorð í kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfsins. Fylgiseðill er uppfærður til samræmis.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir azatíoprín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda azatíoprín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda azatíoprín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

Ef þessar upplýsingar eru ekki þegar í samantekt á eiginleikum lyfs, skal bæta við eftirfarandi varnaðarorðum:

Kafla 4.4

Vöðvaslakandi lyf

Gæta þarf sérstakrar varúðar þegar azatíoprín er gefið samhliða vöðvaslakandi lyfjum svo sem atrakúríum, rókúróníum, cisatrakúríum eða súxametóníum (einnig þekkt sem súkkinýlkólín) (sjá kafla 4.5). Svæfingarlæknar skulu athuga fyrir skurðaðgerð hvort sjúklingar þeirra hafi fengið ávísað azatíopríni.

Kafla 4.5

Vöðvaslakandi lyf

Klínísk gögn benda til þess að azatíoprín blokki áhrif vöðvaslakandi lyfja sem ekki eru afskautandi. Gögn úr tilraunum staðfesta að azatíoprín vegur upp tauga-vöðvablokkun vöðvaslakandi lyfja sem ekki eru afskautandi og sýna að azatíoprín eykur tauga-vöðvablokkun vöðvaslakandi lyfja sem eru afskautandi (sjá kafla 4.4).

Ef þessar upplýsingar eru ekki þegar í samantekt á eiginleikum lyfs, skal bæta við eftirfarandi varnaðarorðum:

Kafla 4.5

Allópúrinól/oxipúrinól/tíópúrinól og aðrir xantínoxidasahemlar

Komið hefur fram í forklínískum rannsóknum að aðrir xantínoxidasahemlar, svo sem febúxóstat, geta framlengt áhrif azatíopríns, sem getur mögulega leitt til aukinnar beinmergsbælingar. Samhliða notkun er ekki ráðlögð þar sem ekki liggja fyrir nægileg gögn til þess að ákvarða hæfilega skammtaminnkun azatíopríns.

Markaðsleyfishafar sem hafa nú þegar bætt eftirfarandi atriðum í kafla 4.8 skulu halda þeirri tíðni sem þeir reiknuðu út sjálfir:

Kafla 4.8

Eftirfarandi aukaverkun(um) skal bætt við í líffæraflokkinn Húð og undirhúð með "tíðni ekki þekkt":
Bráður daufkyrningahúðkvilli (Sweets heilkenni)

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að nota X

Notkun annarra lyfja samhliða X

[...]

- metótrexat (einkum notað við meðhöndlun krabbameins)
- allópúrinól, oxipúrinól, tíópúrinól eða aðrir xantínoxidasahemlar, svo sem febúxóstat (einkum notuð við þvagsýrugigt)
- penicillamín (einkum notað við liðagigt)
- [...]

- infliximab (einkum notað við meðhöndlun sáraristilbólgu og Chrons sjúkdóms)
- **Segðu svæfingalækninum fyrir skurðaðgerð að þú sért að taka azatióprín vegna þess að vöðvaslakandi lyf sem eru notuð við svæfingu geta milliverkað við azatióprín**

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Hafðu samstundis samband við lækinn eða sérfræðilækni ef þú færð einhverja eftirtalinna aukaverkana, þú gætir þurft að fá bráða læknismeðferð:

[...]

- ýmsar tegundir krabbameina þ.m.t. krabbamein í blóði, eitlum og húð (sjá kafla 2 Varnaðarorð og varúðarreglur) (þetta geta verið mjög sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum).
- **Þú getur fengið útbrot (upphleyptir, bleikir eða fjólubláir hnúðar sem eru aumir viðkomu), sérstaklega á handleggjum, höndum, fingrum, andliti og hálsi, sem geta einnig komið fram ásamt hita (Sweets heilkenni, einnig þekkt sem bráður daufkyrningahúðkvilli). Tíðni þessara aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).**
- ákveðnar tegundir eítillfrumukrabbameins (T-frumu eitlaæxli í lifur eða milta)....

[...]

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í júlí 2019
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	08. september 2019
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	07. nóvember 2019