

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazione per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per azatioprina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta):

In base alla revisione della letteratura e dei dati dai report di casi clinici e dalle banche dati sulla sicurezza, il PRAC ritiene che non possa essere esclusa una correlazione positiva tra la Sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta) e azatioprina e pertanto raccomanda che sia aggiunta come reazione avversa al farmaco con una frequenza "non nota" nel paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto. Il foglio illustrativo deve essere aggiornato di conseguenza.

Interazione tra azatioprina e febuxostat:

In base alla revisione della letteratura e ai dati dai report di casi clinici e da ulteriori fonti di dati, il PRAC ritiene che non possa essere escluso che ci possa essere un'interazione farmacologica tra azatioprina e febuxostat e pertanto raccomanda che sia aggiunta una frase al paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto. Il foglio illustrativo deve essere aggiornato di conseguenza.

Interazioni con agenti bloccanti neuromuscolari:

In base alla revisione della letteratura e ai dati da altre fonti, il PRAC ritiene che non possa essere escluso che ci possa essere un'interazione farmacologica tra azatioprina e agenti neuromuscolari e pertanto raccomanda che sia aggiunta una frase nel paragrafo 4.5 con un riferimento incrociato di avvertenza nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto. Il foglio illustrativo deve essere aggiornato di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su azatioprina, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti azatioprina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti azatioprina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale.

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Per i Riassunti delle caratteristiche del prodotto che non hanno già queste informazioni, devono essere aggiunte le seguenti avvertenze:

- Paragrafo 4.4

Agenti bloccanti neuromuscolari

È necessaria particolare attenzione quando azatioprina è somministrata in concomitanza ad agenti bloccanti neuromuscolari come ad esempio atracurio, rocuronio, cisatracurio o suxametonio (noto anche come succinilcolina) (vedere paragrafo 4.5). L'anestesista deve controllare se ai pazienti sia stata somministrata azatioprina prima di un intervento chirurgico.

- Paragrafo 4.5

Agenti bloccanti neuromuscolari

Vi è evidenza clinica che l'azatioprina antagonizza l'effetto di rilassanti muscolari non depolarizzanti. Dati sperimentali confermano che l'azatioprina inverte il blocco neuromuscolare prodotto dagli agenti non depolarizzanti e hanno mostrato che azatioprina potenzia il blocco neuromuscolare prodotto da agenti depolarizzanti (vedere paragrafo 4.4)

Per i Riassunti delle caratteristiche del prodotto che non hanno già queste informazioni, deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

- Paragrafo 4.5

Allopurinolo/oxipurinolo/tiopurinolo **e altri inibitori della xantino-ossidasi**

In base ai dati clinici, altri inibitori della xantino-ossidasi quali febuxostat possono prolungare l'attività di azatioprina, causando eventualmente un aumento della soppressione del midollo osseo. La somministrazione concomitante non è raccomandata in quanto i dati sono insufficienti per determinare una adeguata riduzione della dose di azatioprina.

Gli MAH con i termini seguenti già inclusi nelle informazioni dei loro prodotti nel paragrafo 4.8 devono mantenere la propria frequenza calcolata:

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nella Classificazione per organi/sistemi Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo con frequenza "non nota": **Sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta)**

Foglio illustrativo

- 2. Cosa deve sapere prima di prendere AZATIOPRINA ASPEN

Altri medicinali e AZATIOPRINA ASPEN

[....]

- metotrexato (usato principalmente per trattare tumori)
- allopurinolo, oxipurinolo, tiopurinolo **o altri inibitori della xantina ossidasi come febuxostat** (usati principalmente per trattare la gotta)
- penicillamina (usata principalmente per il trattamento dell'artrite reumatoide)
- [...]
- infliximab (usato principalmente per trattare colite ulcerativa e malattia di Crohn)
- **Prima di una procedura chirurgica informi l'anestesista che è in trattamento con AZATIOPRINA ASPEN poiché i rilassanti muscolari usati durante l'anestesia, possono interagire con azatioprina.**

- 4. Possibili effetti indesiderati

Se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi effetti indesiderati gravi informi il medico o lo specialista immediatamente poiché potrebbe aver bisogno di un trattamento medico di emergenza:

[....]

- vari tipi di tumore tra cui tumori del sangue, dei linfonodi, della pelle (vedere paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni) (questi possono essere effetti indesiderati rari che si manifestano in fino 1 persona su 1.000).
- **Potrebbe sviluppare un'eruzione cutanea (comparsa di noduli rossi, rosa o violacei, dolorosi al tatto) in particolar modo su braccia, mani, dita, viso e collo, che possono anche essere accompagnati da febbre (Sindrome di Sweet, anche nota come dermatosi neutrofila febbrile acuta). La frequenza di questi effetti indesiderati non è nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).**
- un certo tipo di linfomi (linfoma epatosplenico a cellule T).

[...]

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di luglio 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle Autorità nazionali competenti:	08/09/2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	07/11/2019