

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto azatioprino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Svyto (*Sweet*) sindromas (ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė):

Remiantis literatūros apžvalga bei atvejų pranešimų ir saugumo duomenų bazių duomenimis, *PRAC* laikosi nuomonės, kad negalima atmesti teigiamos sąsajos tarp Svyto sindromo (ūminės febrilinės neutrofilinės dermatozės) ir azatioprino, todėl rekomenduoja jį įtraukti kaip nepageidaujamą reakciją į preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrių, nurodant pasireiškimo dažnį „nežinomas“. Pakuotės lapelis atitinkamai atnaujinamas.

Sąveika tarp azatioprino ir febeksostato:

Remiantis literatūros apžvalga bei atvejų pranešimų ir papildomų šaltinių duomenimis, *PRAC* laikosi nuomonės, kad negalima atmesti vaistų sąveikos tarp azatioprino ir febeksostato, todėl rekomenduoja tekstu papildyti preparato charakteristikų santraukos 4.5 skyrių. Pakuotės lapelis atitinkamai atnaujinamas.

Sąveika su neuroraumeninę jungtį blokuojančiomis medžiagomis:

Remiantis literatūros apžvalga bei kitų šaltinių duomenimis, *PRAC* laikosi nuomonės, kad negalima atmesti vaistų sąveikos tarp azatioprino ir neuroraumeninę jungtį blokuojančių medžiagų, todėl rekomenduoja tekstu papildyti preparato charakteristikų santraukos 4.5 skyrių su kryžmine nuoroda į įsėjimą preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyriuje. Pakuotės lapelis atitinkamai atnaujinamas.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl azatioprino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra azatioprino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azatioprino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

Jei PCS tokios informacijos nėra, įspėjimai turėtų būti įtraukti taip:

- 4.4 skyrius

Neuroraumeninę jungtį blokuojančios medžiagos

Azatiopriną vartojant kartu su neuroraumeninę jungtį blokuojančiomis medžiagomis, tokiomis kaip atrakuris, rokuronis, cisatrakuris ar suksametonis (dar žinomas kaip sukcinilcholinis), reikalinga ypatinga priežiūra (žr. 4.5 skyrių). Anesteziologai turėtų patikrinti, ar jų pacientams buvo skiriam azatioprino prieš operaciją.

- 4.5 skyrius

Neuroraumeninę jungtį blokuojančios medžiagos

Yra klinikinių duomenų, kad azatioprinas slopina nedepoliarizuojančių raumenis atpalaiduojančių vaistinių preparatų poveikį. Eksperimentiniais duomenimis patvirtinta, kad azatioprinas panaikina nedepoliarizuojančių medžiagų sukeltą neuroraumeninę blokadą; taip pat parodyta, kad azatioprinas sustiprina depoliarizuojančių medžiagų sukeltą neuroraumeninę blokadą (žr. 4.4 skyrių).

Jei PCS tokios informacijos nėra, įspėjimai turėtų būti įtraukti taip:

- 4.5 skyrius

Alopurinolis/oksipurinolis/tiopurinolis **ir kiti ksantinoksidazės inhibitoriai**

Remiantis ikiklinikiniais duomenimis, kiti ksantinoksidazės inhibitoriai, tokie kaip feboksostatas, gali prailginti azatioprino aktyvumą, dėl kurio gali padidėti kaulų čiulpu slopinimas. Kadangi duomenų nustatyti pakankamam azatioprino dozės sumažinimui nepakanka, kartu vartoti nerekomenduojama.

Registruotojai įtraukę žemiau esantį terminą į preparato informacijos 4.8 skyrių, turėtų išlaikyti jų apskaičiuotą dažnumą:

- 4.8 skyrius

Toliau nurodytas nepageidaujamas reakcijos turi būti įtrauktos į organų sistemos klasę „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ nurodant dažnį „nežinomas“: **Ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė (Svyto [Sweet] sindromas)**

Pakuotės lapelis

- 2. Kas žinotina prieš vartojant [Prekinis pavadinimas]

Kiti vaistai ir [Prekinis pavadinimas]

[...]

- metotreksatą (dažniausiai vartojamas vėžio gydymui)
- alopurinolį, oksipurinolį, $\neq$ tiopurinolį **ar kitus ksantinoksidazės inhibitorius, tokius kaip febuksostatas** (dažniausiai vartojamas podagros gydymui)
- penicilaminą (dažniausiai vartojamas reumatoidiniam artritui gydyti)
- [...]
- infliksimabą (dažniausiai vartojama opiniam kolitui ir Krono ligai gydyti);
- **Prieš operaciją informuokite anesteziologą, kad esate gydomas azatioprinu, kadangi anestezijos metu vartojami raumenis atpalaiduojantys vaistai gali sąveikauti su azatioprinu.**

- 4. Galimas šalutinis poveikis

Jeigu pasireiškia bet kuris iš toliau išvardintų sunkių šalutinių reiškinių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar gydytoją specialistą, kadangi Jums gali būti reikalingas skubus gydymas:

[...]

- Įvairaus tipo vėžiniai susirgimai, įskaitant kraujo, limfinės sistemos ir odos vėžį (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“) (tai gali būti retas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių).
- **Gali pasireikšti išbėrimas (skausmingi raudoni, rausvi ar violetiniai gumbai), ypač ant Jūsų rankų, plaštakų, pirštų, veido ir kaklo, kuris gali pasireikšti su karščiavimu (Svyto [Sweet] sindromas, taip pat vadinamas ūmine febriline neutrofile dermatoze). Šio šalutinio poveikio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).**
- Tam tikros rūšies limfomos (hepatospleninė T ląstelių limfoma)....

[...]

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2019 liepos mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2019 m. rugsėjo 8d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2019 m. lapkričio 7d.