

## **I pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

### **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par azatioprina periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

### **Svīta sindroms (akūta febrilā neitrofilā dermatoze):**

Pamatojoties uz literatūras pārskatu un datiem no ziņojumiem par gadījumiem, un drošuma datu bāzēm, *PRAC* uzskata, ka nevar izslēgt pozitīvu korelāciju starp "Svīta sindromu (akūta febrilā neitrofilā dermatoze)" un azatioprinu, un tāpēc iesaka to pievienot zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā kā blakusparādību ar biežumu "nav zināmi". Lietošanas instrukcija ir attiecīgi jājaunina.

### **Azatioprina un febeksostata mijiedarbība:**

Pamatojoties uz literatūras pārskatu un datiem no ziņojumiem par gadījumiem, un papildu datu avotiem, *PRAC* uzskata, ka nevar izslēgt zāļu mijiedarbību starp azatioprinu un febeksostatu, un tāpēc iesaka papildināt zāļu apraksta 4.5. apakšpunktu. Lietošanas instrukcija ir attiecīgi jāatjaunina.

### **Mijiedarbība ar neiromuskulāriem blokatoriem:**

Pamatojoties uz literatūras pārskatu un datiem no citiem avotiem, *PRAC* uzskata, ka nevar izslēgt zāļu mijiedarbību starp azatioprinu un neiromuskulāriem līdzekļiem, un tāpēc iesaka pievienot tekstu zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā, papildinot ar saistītu brīdinājumu 4.4. apakšpunktu. Lietošanas instrukcija ir attiecīgi jāatjaunina.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

### **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par azatioprinu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu azatioprinu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CMDh* ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur azatioprinu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

## **II pielikums**

### **Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**

**Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos** (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

#### **Zāļu apraksts**

Zāļu aprakstos, kuros vēl nav šīs informācijas, jāpievieno šādi brīdinājumi:

- 4.4. apakšpunkts

#### **Neiromuskulāri blokatori**

**Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot azatioprīnu vienlaicīgi ar neiromuskulāriem blokatoriem, piemēram, atrakūru, rokuroniju, cisatrakūru vai suksametoniju (ko sauc arī par sukcinilholīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu). Anesteziologiem pirms operācijas jāpārbauda, vai pacienti lieto azatioprīnu.**

- 4.5. apakšpunkts

#### **Neiromuskulāri blokatori**

**Ir kliniski pierādījumi, ka azatioprīns antagonizē nedepolarizējošu muskuļu relaksantu iedarbību. Eksperimentālie dati apstiprina, ka azatioprīns var novērst neiromuskulāro blokādi, ko rada nedepolarizējoši līdzekļi, un pierāda, ka azatioprīns pastiprina neiromuskulāro blokādi, ko rada depolarizējoši līdzekļi (skatīt 4.4. apakšpunktu).**

Zāļu aprakstos, kuros vēl nav šīs informācijas, jāpievieno šāds brīdinājums:

- 4.5. apakšpunkts

Allopurinols/oksipurinols/tiopurinols **un citi ksantīna oksidāzes inhibitori**

**Pamatojoties uz neklīniskiem datiem, citi ksantīna oksidāzes inhibitori, piemēram, febuksostats, var paildzināt azatioprīna aktivitāti, iespējams, palielinot kaulu smadzeņu nomākumu. Tā kā dati nav pietiekami, lai noteiktu piemērotu azatioprīna devas samazinājumu, vienlaicīga lietošana nav ieteicama.**

RAĪ ar šādu terminu, kas jau iekļauts zāļu informācijas 4.8. apakšpunktā, ir jāsaglabā aprēķinātais biežums:

- 4.8. apakšpunkts

OSK "Ādas un zemādas audu bojājumi" sadaļā jāiekļauj šāda nevēlamā blakusparādība ar biežumu "nav zināmi": **akūta febrilā neitrofilā dermatoze (Svīta sindroms)**

#### **Lietošanas instrukcija**

- 2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Citas zāles un [zāļu nosaukums]

[....]

- metotreksātu (lieto, galvenokārt, vēža ārstēšanai)
- allopurinolu, oksipurinolu, vai tiopurinolu **vai citus ksantīna oksidāzes inhibitorus, piemēram, febuksostatu** (lieto, galvenokārt, podagras ārstēšanai)
- penicilamīnu (lieto, galvenokārt, reimatoīdā artrīta ārstēšanai)
- [...]
- infliksimabu (lieto, galvenokārt, čūlainā kolīta un Krona slimības ārstēšanai)
- **Pirms ķirurģiskas procedūras informējiet anesteziologu, ka Jūs lietojat azatioprīnu, jo muskuļu relaksanti, ko lieto anestēzijas laikā, var mijiedarboties ar azatioprīnu.**

- 4. Iespējamās blakusparādības

Ja novērojat kādu no turpmāk norādītajām nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai ārstu-speciālistu, jo Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana:

[....]

- dažādu veidu vēzis, ieskaitot asins, limfas un ādas vēzi (skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā") (tās var būt retas blakusparādības, kas var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem);
- **Jums var parādīties izsitumi (piepacelti sarkani, rozā vai purpursarkani sabiezējumi, kas ir sāpīgi pieskaroties), īpaši uz plaukstām, rokām, pirkstiem, sejas un kakla, kas var būt vienlaicīgi ar drudzi (Svīta sindroms, zināms arī kā akūta febrilā neitrofilā dermatoze). Šo blakusparādību rašanās biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).**
- īpašs limfomas veids (hepatospleniska T šūnu limfoma)....

[...]

### **III PIELIKUMS**

**Šīs vienošanās ieviešanas grafiks**

## Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

|                                                                                                             |                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana                                                                           | 2019. gada jūlijs, <i>CMDh</i> sanāksme |
| Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm                                     | 08/09/2019                              |
| Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu) | 07/11/2019                              |