

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeadelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor azathioprine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Sweet-syndroom (acute febriële neutrofiele dermatose):

Op basis van bestudering van literatuur en gegevens uit meldingen en veiligheidsdatabases is het PRAC van oordeel dat een positieve correlatie tussen het 'Sweet-syndroom (acute febriële neutrofiele dermatose)' en azathioprine niet uitgesloten kan worden en derhalve beveelt het aan dat dit syndroom als bijwerking, met als frequentie 'niet bekend', wordt toegevoegd aan rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken. De bijsluiter dient dienovereenkomstig te worden bijgewerkt.

Interactie tussen azathioprine en febuxostat:

Op basis van bestudering van literatuur en gegevens uit meldingen en aanvullende gegevensbronnen is het PRAC van oordeel dat niet uitgesloten kan worden dat er sprake is van een geneesmiddelinteractie tussen azathioprine en febuxostat en derhalve beveelt het aan dat een tekst wordt toegevoegd aan rubriek 4.5 van de samenvatting van de productkenmerken. De bijsluiter dient dienovereenkomstig te worden bijgewerkt.

Interacties met neuromusculaire blokkers:

Op basis van bestudering van literatuur en gegevens uit andere bronnen is het PRAC van oordeel dat niet uitgesloten kan worden dat er sprake is van een geneesmiddelinteractie tussen azathioprine en neuromusculair werkende middelen en derhalve beveelt het aan dat een tekst wordt toegevoegd in rubriek 4.5, met als kruisverwijzing een waarschuwing in rubriek 4.4, van de samenvatting van de productkenmerken. De bijsluiter dient dienovereenkomstig te worden bijgewerkt.

De CHD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor azathioprine is de CHD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) azathioprine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die azathioprine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Voor samenvattingen van de productkenmerken die deze informatie nog niet bevatten, geldt dat de volgende waarschuwingen toegevoegd dienen te worden:

- Rubriek 4.4

Neuromusculaire agentia

Speciale zorg is noodzakelijk wanneer azathioprine gelijktijdig wordt gegeven met neuromusculair werkende middelen zoals atracurium, rocuronium, cisatracurium of suxamethonium (ook bekend als succinylcholine) (zie rubriek 4.5). Anesthesiologen dienen voorafgaand aan operaties te controleren of hun patiënten azathioprine gebruiken.

- Rubriek 4.5

Neuromusculaire agentia

Er is klinisch bewijs dat azathioprine het effect van niet-depolariserende spierverslappers tegengaat. Experimentele gegevens bevestigen dat azathioprine de door niet-depolariserende middelen geproduceerde neuromusculaire blokkade omkeert en tonen aan dat azathioprine de neuromusculaire blokkade geproduceerd door depolariserende middelen versterkt (zie rubriek 4.4).

Voor samenvattingen van de productkenmerken die deze informatie nog niet bevatten, geldt dat de volgende waarschuwing toegevoegd dient te worden:

- Rubriek 4.5

Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol **en andere xanthineoxidaseremmers**

Op basis van niet-klinische gegevens kan het zijn dat andere xanthineoxidaseremmers, zoals febuxostat, de activiteit van azathioprine verlengen, wat mogelijk in verbeterde beenmergsuppressie resulteert. Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen aangezien de gegevens ontoereikend zijn om een adequate dosisverlaging van azathioprine te bepalen.

Handelsvergunninghouders die onderstaande informatie al hebben opgenomen in rubriek 4.8 van hun productinformatie dienen de door hen berekende frequentie te laten staan:

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Huid- en onderhuidaandoeningen, met als frequentie 'niet bekend': **Acute febriele neutrofiele dermatose (Sweet-syndroom)**

Bijsluiter

- 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

[....]

- methotrexaat (vooral gebruikt bij de behandeling van kanker)
- allopurinol, oxipurinol, thiopurinol **of andere xanthineoxidaseremmers, zoals febuxostat** (vooral gebruikt bij de behandeling van jicht)
- penicillamine (vooral gebruikt bij de behandeling van reumatoïde artritis)
- [...]
- infliximab (vooral gebruikt bij de behandeling van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn)
- **Vertel vóór een chirurgische ingreep aan de anesthesioloog dat u azathioprine inneemt, omdat spierverslappers die tijdens de verdoving worden gebruikt mogelijk de werking van azathioprine kunnen beïnvloeden**

- 4. Mogelijke bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of specialist als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt, u moet mogelijk een dringende medische behandeling krijgen:

[....]

- verschillende soorten kanker waaronder bloed-, lymfe- en huidkankers (zie rubriek 2 Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?) (deze bijwerkingen kunnen zelden voorkomen (bij minder dan 1 op de 1000 patiënten))
- **u kunt huiduitslag ontwikkelen (rode, roze of paarse knobbeltjes die pijn doen als u ze aanraakt), vooral aan uw armen, handen, vingers, gezicht en nek, die ook samen kunnen gaan met koorts (Sweet-syndroom, ook bekend als acute febriele neutrofiele dermatose); de frequentie waarmee deze bijwerking voorkomt is niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
- een bepaald type lymfeklierkanker (lymfomen) (hepatosplenisch T-cellymfoom)....

[...]

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	juli 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	08/09/2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	07/11/2019