

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for azatioprin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Sweets syndrom (Akutt febril nøytrofil dermatose):

Basert på litteraturgjennomgang, data fra kasustikker og sikkerhetsdatabaser, vurderer PRAC at en positiv korrelasjon mellom Sweets syndrom (Akutt febril nøytrofil dermatose) og azatioprin ikke kan utelukkes. Det anbefales derfor å legge dette til som en bivirkning med frekvens «ikke kjent» i avsnitt 4.8 i preparatomtalen. Pakningsvedlegget er oppdatert tilsvarende.

Interaksjon mellom azatioprin og febuxostat:

Basert på litteraturgjennomgang, data fra kasustikker og ytterligere datakilder, vurderer PRAC at en interaksjon mellom *azatioprin* og febuxostat ikke kan utelukkes. Det anbefales derfor å legge til tekst til avsnitt 4.5 i preparatomtalen. Pakningsvedlegget er oppdatert tilsvarende.

Interaksjon med nevromuskulære blokade midler:

Basert på litteraturgjennomgang og data fra andre kilder, anbefaler PRAC at en interaksjon mellom *azatioprin* og nevromuskulære midler ikke kan utelukkes, og anbefaler derfor å legge til tekst til avsnitt 4.5 med kryssreferanse til avsnitt 4.4 i preparatomtalen. Pakningsvedlegget er oppdatert tilsvarende.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for azatioprin mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder azatiopriner uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder azatioprin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

For preparatomtaler som ikke allerede har denne informasjonen, skal et varsel legges til som følges:

- Avsnitt 4.4

Nevromuskulære blokkerende midler

Spesiell forsiktighet er påkrevd dersom azatioprin gis samtidig med legemidler med nevro-muskulær blokkerende effekt slik som atrakurium, rokuronium, cisatrakurium eller suksametonium (også kjent som suksinylkolin) (se avsnitt 4.5). Anestesileger skal sjekke om deres pasienter bruker azatioprin før operasjoner.

- Avsnitt 4.5

Nevromuskulære blokkerende midler

Det er kliniske holdpunkter for at azatioprin motvirker effekten av ikke-depolariserende muskelrelakserende midler. Eksperimentelle data bekrefter at azatioprin reverserer nevro-muskulær blokade forårsaket av ikke-depolariserende midler, og viser at azatioprin forsterker nevro-muskulær blokade forårsaket av depolariserende midler (se avsnitt 4.4).

For preparatomtaler som ikke allerede har denne informasjonen, skal et varsel legges til som følges:

- Avsnitt 4.5

Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol **og andre xantinoxidasehemmere**

Basert på ikke-kliniske data kan andre xantinoxidasehemmere, slik som febuxostat, forlenge aktiviteten av azatioprin og potensielt resultere i forverring av benmargssuppresjon. Samtidig bruk er ikke anbefalt da det ikke foreligger tilstrekkelig data til å fastslå en adekvat dosereduksjon av azatioprin.

Innehavere av markedsføringstillatelser som allerede har inkludert underbetegnelsen i produktinformasjon seksjon 4.8, bør opprettholde sin beregnede frekvens:

- Avsnitt 4.8

Følgende bivirkning skal legges til under Hud- og underhudssykdommer med frekvens 'ukjent':
Akutt febril nøytrofil dermatose (Sweets syndrome)

Pakningsvedlegg

- 2. Hva du må vite før du bruker X

Andre legemidler og X

[....]

- methotrexat (brukes hovedsakelig til behandling av kreft)
- allopurinol, oxipurinol, or thiopurinol eller andre xantinoxidasehemmer, slik som febuxostat (brukes hovedsakelig til behandling av urinsyregikt)
- penicillnamine (brukes hovedsakelig til behandling av revmatoid artritt)
- [...]
- infliximab (brukes hovedsakelig til behandling av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom)
- **Du må informere anestesilegen før en operasjon om at du behandles med azatioprin, fordi muskelavslappende midler som brukes under operasjoner kan reagere med azatioprin**

- 4. Mulige bivirkninger

Rådfør deg med lege eller spesialist umiddelbart dersom du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger, da du kan trenge akutt medisinsk behandling:

[....]

- ulike typer kreft, inkludert blod-, lymfe- og hudkreft (se avsnitt 2 "Advarsel og forsiktighetsregler") (dette kan være sjeldne bivirkninger som kan ramme inntil 1 av 1000 personer
- **Du kan få utslett (utstående røde, rosa eller lilla klumper som er såre å ta på), spesielt på armer, hender, fingre, ansikt og hals, eventuelt også med feber (Sweets syndrom, også kjent som akutt febril nøytrofil dermatose). Hyppigheten av disse bivirkningene er ikke kjent (kan ikke anslås uti fra tilgjengelig data).**
- en viss type lymfomer (hepatosplenisk T-cellelymfom)....

[...]

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Juli 2019 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	08/09/2019
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	07/11/2019