

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących azatiopryny, wnioski naukowe są następujące:

Zespół Sweeta (ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa)

Na podstawie przeglądu literatury i danych dotyczących zgłoszeń przypadków oraz baz danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, komitet PRAC uznał, że nie można wykluczyć dodatniej korelacji między „zespołem Sweeta (ostrą gorączkową dermatazą neutrofilową)” a stosowaniem azatiopryny i z tego względu zaleca dodanie tej choroby jako działania niepożądanego leku o częstotliwości występowania „częstość nieznana” w punkcie 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego. Odpowiednio należy zaktualizować ulotkę dla pacjenta.

Interakcje między azatiopryną a febuksostatem

Na podstawie przeglądu literatury i danych dotyczących zgłoszeń przypadków oraz dodatkowych źródeł danych komitet PRAC uznał, że nie można wykluczyć interakcji lekowych między azatiopryną a febuksostatem i z tego względu zaleca dodanie tekstu w punkcie 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego. Odpowiednio należy zaktualizować ulotkę dla pacjenta.

Interakcje z lekami zwiotczającymi

Na podstawie przeglądu literatury i danych z innych źródeł komitet PRAC uznał, że nie można wykluczyć interakcji lekowej między azatiopryną a lekami zwiotczającymi i z tego względu zaleca dodanie tekstu w punkcie 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego z odwołaniem do ostrzeżenia w punkcie 4.4. Odpowiednio należy zaktualizować ulotkę dla pacjenta.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących azatiopryny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną azatioprynę pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające azatioprynę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

W ChPL niezawierających tej informacji należy dodać następujące ostrzeżenie:

- Punkt 4.4

Leki zwiotczające

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego podawania azatiopryny i leków zwiotczających, takich jak atrakurium, rokuronium, cisatrakurium lub suksametonium (znana również jako sukcyntylocholina) (patrz punkt 4.5). Przed zabiegiem chirurgicznym lekarz anestezjolog powinien dowiedzieć się, czy pacjent przyjmuje azatioprynę.

- Punkt 4.5

Leki zwiotczające

Dane kliniczne wskazują, że azatiopryna osłabia działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających. Dane doświadczalne potwierdzają, że azatiopryna znosi blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez środki niedepolaryzujące, i wykazały, że azatiopryna nasila blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez środki depolaryzujące (patrz punkt 4.4).

W ChPL niezawierających tej informacji, należy dodać następujące ostrzeżenie:

- Punkt 4.5

Allopurynol, oksypurynol, tiopurynol **i inne inhibitory oksydazy ksantynowej**

Na podstawie danych nieklinicznych uważa się, że inne inhibitory oksydazy ksantynowej, takie jak febuksostat, mogą wydłużać działanie azatiopryny, co prawdopodobnie prowadzi do nasilenia supresji szpiku kostnego. Jednoczesne podawanie nie jest zalecane ze względu na niewystarczające dane do określenia odpowiedniego zmniejszenia dawki azatiopryny.

Podmioty odpowiedzialne, które uwzględniły już poniższy termin w swoich drukach informacyjnych w punkcie 4.8, powinny utrzymać obliczoną częstość występowania:

- Punkt 4.8

Należy dodać następujące działanie niepożądane w kategorii „zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania „częstość nieznana”: **ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół Sweeta)**

Ulotka dla pacjenta

- 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku [nazwa własna]

[Nazwa własna] a inne leki

[....]

- metotreksat (lek stosowany głównie w leczeniu nowotworów)
- allopurynol, oksypurynol, ~~lub~~ tiopurynol **lub inne inhibitory oksydazy ksantynowej, takie jak febuksostat** (leki stosowane głównie w leczeniu dny moczanowej)
- penicylamina (lek stosowany głównie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów)
- [...]
- infliksymab (lek stosowany głównie w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna)
- **jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę, powinien poinformować o tym lekarza anestezjologa przed zabiegiem chirurgicznym, ponieważ leki zwiotczające mięśnie stosowane w trakcie znieczulenia mogą wchodzić w interakcje z azatiopryną.**

- 4. Możliwe działania niepożądane

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub lekarzem specjalistą, ponieważ może być konieczna natychmiastowa pomoc medyczna, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:

[....]

- różne rodzaje nowotworów, w tym nowotwory krwi, układu chłonnego i skóry (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”) (mogą to być rzadkie działania niepożądane, które mogą dotyczyć do 1 na 1 000 pacjentów).
- **wysypka (wypukłe, czerwone, różowe lub fioletowe grudki bolesne podczas dotyku), szczególnie na ramionach, rękach, palcach, twarzy i szyi, z występującą jednocześnie gorączką (zespół Sweeta, znany także jako ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa). Częstość występowania tych działań niepożądanych jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).**
- określony rodzaj chłoniaków (hepatospleniczny chłoniak T-komórkowy)....

[...]

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w lipcu 2019 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	08.09.2019 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	07.11.2019 r.