

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de
introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a azatioprina, as conclusões científicas são as seguintes:

Síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda):

Com base numa revisão da literatura, dados de notificações de casos e bases de dados de segurança, o PRAC considera que não se pode excluir uma correlação positiva entre a síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda) e consequentemente recomenda que esta seja adicionada como uma reação adversa medicamentosa com a frequência “desconhecida” na secção 4.8 do Resumo das Características do Produto. O folheto informativo é adequado de acordo com isto.

Interação entre a azatioprina e o febuxostat:

Com base numa revisão da literatura, dados de notificações de casos e fontes adicionais de dados, o PRAC considera que não se pode excluir a existência de uma interação medicamentosa entre a azatioprina e o febuxostat, e consequentemente recomenda que seja adicionado texto na secção 4.5 do Resumo das Características do Produto. O folheto informativo é adequado de acordo com isto.

Interações entre a azatioprina e agentes de bloqueio neuromuscular:

Com base numa revisão da literatura e dados de outras fontes, o PRAC considera que não se pode excluir a existência de interações medicamentosas entre a azatioprina e agentes de bloqueio neuromuscular, e consequentemente recomenda que seja adicionado texto na secção 4.5, com uma referência cruzada na secção 4.4 do Resumo das Características do Produto. O folheto informativo é adequado de acordo com isto.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas *A azatioprina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) azatioprina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm azatioprina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

Para os RCM que ainda não têm esta informação, as advertências devem ser adicionadas da seguinte forma:

- Secção 4.4

Agentes de bloqueio neuromuscular

São necessárias precauções especiais quando a azatioprina é administrada concomitantemente com agentes bloqueadores neuromusculares como o atracúrio, rocurónio, cisatracúrio ou suxametónio (também conhecido como acetilcolina) (ver secção 4.5). Os anestesiológicos devem verificar se foi administrada azatioprina aos seus doentes antes da cirurgia.

- Secção 4.5

Agentes de bloqueio neuromuscular

Existem evidências clínicas que a azatioprina antagoniza o efeito de relaxantes musculares não-despolarizantes. Os dados experimentais confirmam que a azatioprina reverte o bloqueio neuromuscular produzido por agentes não-despolarizantes, e demonstram que a azatioprina potencia o bloqueio neuromuscular produzido por agentes despolarizantes (ver secção 4.4).

Para os RCM que ainda não têm esta informação, deve ser adicionada uma advertência da seguinte forma:

- Secção 4.5

Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol e outros inibidores da oxidase da xantina

Com base em dados não-clínicos, outros inibidores da oxidase da xantina, tais como o febuxostat, podem prolongar a atividade de azatioprina, possivelmente resultando num aumento da supressão da medula óssea. A administração concomitante não está recomendada, uma vez que os dados são insuficientes para determinar uma redução de dose adequada para a azatioprina.

Os titulares de AIM com o termo abaixo já incluído na informação dos seus produtos sob a secção 4.8 devem manter a sua frequência calculada:

- Secção 4.8

Devem ser adicionadas as seguintes reações adversas no SOC Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, com uma frequência “desconhecido”: **dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet)**

Folheto Informativo

2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do produto]

Outros medicamentos e [nome do produto]

[...]

- Metotrexato (utilizado principalmente para tratar cancro)
- Alopurinol, oxipurinol, ~~ou~~ tiopurinol **ou outros inibidores da oxidase da xantina, como o feboxustat** (utilizados principalmente no tratamento da gota).
- penicilamina (utilizado principalmente no tratamento da artrite reumatoide).

[...]

- Infliximab (utilizados principalmente no tratamento da colite ulcerosa e doença de Crohn).)
- **Informe o anestesiológista que está a tomar azatioprina antes de uma intervenção cirúrgica, uma vez que os relaxantes musculares utilizados durante a anestesia podem interagir com a azatioprina.**

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Caso tenha quaisquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves, fale imediatamente com o seu médico ou médico especialista, poderá necessitar de tratamento médico urgente:

[...]

- diversos tipos de cancros, incluindo cancros do sangue, linfáticos e da pele. (ver a secção 2, Advertências e precauções). (estes podem ser efeitos secundários raros que podem afetar até 1 em 1.000 pessoas).
- **Poderá desenvolver uma erupção cutânea (inchaços elevados vermelhos, rosas ou roxos que doem ao toque), especialmente nos seus braços, mãos. Dedos, face e pescoço, que podem também ser acompanhados por febre (síndrome de Sweet, também conhecida como dermatose neutrofílica febril aguda). A frequência de ocorrência destes efeitos indesejáveis não é conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).**
- Um determinado tipo de linfomas (linfoma hepatoesplénico de células T)...

[...]

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de julho de 2019
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	08/09/2019
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	07/11/2019