

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru azatioprină, concluziile științifice sunt următoarele:

Sindromul Sweet (dermatoză acută febrilă neutrofilică):

Pe baza revizuirii literaturii și a datelor din rapoartele de caz și din baza de date de siguranță, PRAC consideră că nu poate fi exclusă o posibilă relație cauzală între Sindromul Sweet (dermatoză acută febrilă neutrofilică) și azatioprină, și, prin urmare, recomandă adăugarea acestuia ca reacție adversă la medicament cu o frecvență "necunoscută", la punctul 4.8 din rezumatul caracteristicilor produsului. Prospectul este actualizat în mod corespunzător.

Interacțiunea dintre azatioprină și febuxostat

Pe baza revizuirii literaturii și a datelor din rapoartele de caz și a datelor din surse suplimentare, PRAC consideră că nu se poate exclude faptul că există o interacțiune medicamentoasă între azatioprină și febuxostat și, prin urmare, recomandă inserarea unui text la punctul 4.5 din rezumatul caracteristicilor produsului. Prospectul este actualizat în mod corespunzător.

Interacțiuni cu agenții blocați neuromusculari:

Pe baza revizuirii literaturii și a datelor din alte surse, PRAC consideră că nu se poate exclude faptul că există o interacțiune medicamentoasă între azatioprină și agenții neuromusculari și, prin urmare, recomandă inserarea unui text la punctul 4.5 cu trimiterea la o atenționare la punctul 4.4 din rezumatul caracteristicilor produsului. Prospectul este actualizat în mod corespunzător.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru azatioprină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin azatioprină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin azatioprină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este ~~tăiat~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pentru RCP-urile care nu conțin deja această informație, trebuie incluse următoarele atenționări:

- Punctul 4.4

Agenți blocați neuromusculari

Este necesară o atenție deosebită atunci când se administrează azatioprină concomitent cu agenți blocați neuromusculari, cum ar fi atracurium, rocuronium, cisatracurium sau suxamethonium (cunoscuți și sub denumirea de succinilcolină) (vezi pct. 4.5). Anesteziștii trebuie să verifice dacă pacienților lor li s-a administrat azatioprină înainte de intervenția chirurgicală.

- Punctul 4.5

Agenți blocați neuromusculari

Există dovezi clinice referitoare la faptul că azatioprina antagonizează efectul relaxantelor musculare non-depolarizante. Datele experimentale confirmă faptul că azatioprina inversează blocul neuro-muscular produs de agenții non-depolarizanți și arată că potențează blocul neuro-muscular produs de agenții depolarizanți (vezi pct. 4.4)

Pentru RCP-urile care nu conțin deja această informație, trebuie inclusă următoarea atenționare:

- Punctul 4.5

Alopurinolul, oxipurinolul și tiopurinolul și alți inhibitori de xantin-oxidază

Pe baza datelor non-clinice, alți inhibitori de xantin oxidază, cum ar fi febuxostat, pot prelungi activitatea azatioprinei ceea ce poate duce la exacerbarea supresiei măduvei osoase.

Administrarea concomitentă nu este recomandată, deoarece datele sunt insuficiente pentru a determina o reducere corespunzătoare a dozei de azatioprină.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață care au inclus deja termenii de mai jos la punctul 4.8 din informațiile referitoare la medicament trebuie să păstreze frecvența pe care au calculat-o:

- Punctul 4.8

Următoarea (următoarele) reacție (reacții) adversă (adverse) trebuie adăugată (adăugate) în ASO la punctul „Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat” cu „frecvență necunoscută”: **Dermatoză acută febrilă neutrofilică (Sindromul Sweet)**

Prospect

- 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați [nume produs]

[nume produs] împreună cu alte medicamente

[....]

- metotrexat (utilizat în principal pentru a trata cancerul)
- alopurinol, oxipurinol, ~~sau~~ tiopurinol **sau alți inhibitori de xantin-oxidază, cum ar fi febuxostat** (utilizat în principal pentru a trata cancerul)
- penicilamina (utilizată în special pentru tratarea artritei reumatoide)
- [...]
- infliximab (utilizat în principal în tratamentul colitei ulcerose și a bolii Crohn)
- **Înainte de o intervenție chirurgicală, spuneți anestezistului că luați azatioprină deoarece relaxantele musculare utilizate în timpul anesteziei pot interacționa cu azatioprina**

- 4. Reacții adverse posibile

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau medicul specialist dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave, este posibil să aveți nevoie urgent de tratament medical:

[....]

- diverse tipuri de cancer, inclusiv cancer de sânge, limfatic și de piele (vezi pct. 2 Atenționări și precauții) (acestea pot fi reacții adverse rare care pot afecta până la 1 din 1000 de persoane).
- Puteți să dezvoltați erupții trecătoare pe piele (umflături de culoare roșie, roz sau purpurii, care sunt dureroase la atingere), în special pe brațe, mâini, degete, față și gât, care pot fi, de asemenea, însoțite de febră (sindromul Sweet, de asemenea, cunoscut sub numele de dermatoză acută febrilă neutrofilică).
- un anumit tip de limfom (limfom hepatosplenic cu celule T).....

[...]

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh Iulie 2019
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	08.09.2019
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	07.11.2019