

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre azatioprín sú vedecké závery nasledovné:

Sweetov syndróm (akútna febrilná neutrofilová dermatóza):

Na základe preskúmania literatúry a údajov z hlásení jednotlivých prípadov a bezpečnostných databáz PRAC dospel k záveru, že nie je možné vylúčiť pozitívnu koreláciu medzi Sweetovým syndrómom (akútnou febrilnou neutrofilovou dermatózou) a azatioprínom a preto odporúča aby bola táto informácia pridaná ako nežiaduca reakcia s frekvenciou výskytu "neznáme" do časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku. Písomná informácia pre používateľa má byť aktualizovaná zodpovedajúcim spôsobom.

Interakcia medzi azatioprínom a febuxostátom:

Na základe preskúmania literatúry a údajov z hlásení jednotlivých prípadov a z ďalších zdrojov PRAC dospel k záveru, že nie je možné vylúčiť existenciu liekovej interakcie medzi azatioprínom a febuxostátom a preto odporúča aby bola táto informácia pridaná do časti 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku. Písomná informácia pre používateľa má byť aktualizovaná zodpovedajúcim spôsobom.

Interakcia s neuromuskulárnymi blokátormi:

Na základe preskúmania literatúry a údajov z ďalších zdrojov PRAC dospel k záveru, že nie je možné vylúčiť existenciu liekovej interakcie medzi azatioprínom a neuromuskulárnymi blokátormi a preto odporúča aby bola táto informácia pridaná do časti 4.5 spolu s krížovým odkazom na upozornenie v časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku. Písomná informácia pre používateľa má byť aktualizovaná zodpovedajúcim spôsobom.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutí o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre azatioprín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) azatioprín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce azatioprín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek (registrované lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Do súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý v súčasnosti neobsahuje túto informáciu sa má pridať nasledujúce upozornenie:

- Časť 4.4

Neuromuskulárne blokátory

Osobitná opatrnosť je potrebná v prípade, ak sa azatioprín podáva súbežne s neuromuskulárnymi blokátormi ako sú atrakúrium, rokurónium, cisatrakúrium a suxametónium (známe aj ako sukcynylcholín) (pozri časť 4.5). Anestéziológovia musia skontrolovať, či ich pacientom nebol pred operáciou podaný azatioprín.

- Časť 4.5

Neuromuskulárne blokátory

Existuje klinický dôkaz, že azatioprín antagonizuje účinok nedepolarizujúcich myorelaxancií. Experimentálne údaje potvrdzujú, že azatioprín ruší neuromuskulárnu blokádu vyvolanú nedepolarizujúcimi myorelaxanciami a ukazujú, že azatioprín zosilňuje neuromuskulárnu blokádu vyvolanú depolarizujúcimi myorelaxanciami (pozri časť 4.4).

Do súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý v súčasnosti neobsahuje túto informáciu sa má pridať nasledujúce upozornenie:

- Časť 4.5

Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol a iné inhibítory xantínoxidázy

Na základe predklinických údajov, ďalšie inhibítory xantínoxidázy, ako je febuxostát, môžu predĺžiť účinok azatioprínu, čo môže mať za následok výraznejší útlm kostnej drene. Súbežné podávanie sa neodporúča, pretože nie sú k dispozícii dostatočné údaje na určenie primeraného zníženia dávky azatioprínu.

Držiteľia rozhodnutí o registrácii, ktorý majú v informáciách o liekoch v časti 4.8 uvedenú informáciu nižšie, majú zachovať určenú frekvenciu:

- Časť 4.8

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má pridať do triedy orgánových systémov Poruchy kože a podkožného tkaniva s frekvenciou výskytu "neznáme": Akútna febrilná neutrofilová dermatóza (Sweetov syndróm)

Písomná informácia pre používateľa

- 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <názov lieku>

Iné lieky a <názov lieku>

[....]

- metotrexát (používaný hlavne na liečbu rakoviny)
 - alopurinol, oxipurinol tiopurinol **alebo iné inhibítory xantínoxidázy, ako je febuxostát** (používané hlavne na liečbu dny)
 - penicilamím (používaný hlavne na liečbu reumatoidnej artritídy)
 - [...]
 - infliximab (používaný hlavne na liečbu ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby)
 - **Pred chirurgickým zákrokom povedzte anesteziológovi, že užívate azatioprín, pretože lieky používané na uvoľnenie svalstva môžu v priebehu anestézie vzájomne pôsobiť s azatioprínom.**
- 4. Možné vedľajšie účinky

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite vyhľadajte svojho lekára alebo odborného lekára. Je možné, že budete potrebovať bezodkladnú liečbu:

[....]

- rôzne druhy nádorových ochorení vrátane rakoviny krvi, lymfatických a kožných nádorov (pozri časť 2 Upozornenia a opatrenia) (tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé a môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb).
- **môže sa u vás vyskytnúť vyrážka (vyvýšené červené, ružové alebo fialové hrčky, ktoré sú na dotyk bolestivé), predovšetkým na ramenách, rukách, prstoch, tvári a krku, a ktoré môžu byť tiež sprevádzané horúčkou (Sweetov syndróm, známy tiež ako akútna febrilná neutrofilová dermatóza). Časť s akou sa tieto vedľajšie účinky vyskytujú nie je známa (neznáme - časť výskytu sa nedá odhadnúť s dostupných údajov)**
- určité typy lymfómov (hepatosplenický T-bunkový lymfóm)

[....]

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh júl 2019
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	08/09/2019
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	07/11/2019