

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za azatioprin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza):

Na podlagi pregleda literature in podatkov iz poročil o primerih in zbirk podatkov o varnosti je odbor PRAC ocenil, da ni mogoče izključiti pozitivne korelacije med »Sweetovim sindromom (akutno febrilno nevtrofilno dermatitozo)« in azatioprinom, zato priporoča, da se ta doda kot neželeni učinek zdravila s pogostnostjo »neznana« v poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila. Skladno s tem se posodobi navodilo za uporabo.

Medsebojno delovanje med azatioprinom in febeksostatom:

Na podlagi pregleda literature in podatkov iz poročil o primerih in drugih virov podatkov je odbor PRAC ocenil, da ni mogoče izključiti medsebojnega delovanja med azatioprinom in febeksostatom, zato priporoča, da se doda besedilo v poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila. Skladno s tem se posodobi navodilo za uporabo.

Medsebojna delovanja z mišičnimi relaksanti:

Na podlagi pregleda literature in podatkov iz drugih virov je odbor PRAC ocenil, da ni mogoče izključiti obstoja medsebojnega delovanja med azatioprinom in mišičnimi relaksanti, zato priporoča, da se doda besedilo v poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila z navzkrižnim sklicem na opozorilo v poglavju 4.4. Skladno s tem se posodobi navodilo za uporabo.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za azatioprin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) azatioprin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo azatioprin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

V povzetke glavnih značilnosti zdravila, ki še ne vsebujejo teh informacij, je treba dodati naslednja opozorila:

- Poglavlje 4.4

Mišični relaksanti

Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi azatioprina in mišičnih relaksantov, kot so atrakurij, rokuronij, cisatrakurij ali suksametonij (znan tudi kot sukcinilholin) (glejte poglavje 4.5). Anesteziologi morajo pred kirurškim posegom preveriti, ali njihovi bolniki prejemajo azatioprin.

- Poglavlje 4.5

Mišični relaksanti

Obstajajo klinični dokazi, da azatioprin nasprotuje učinkom ne-depolarizirajočih mišičnih relaksantov. Eksperimentalni podatki potrjujejo, da azatioprin odpravi živčnomišično blokado, ki jo povzročajo ne-depolarizirajoča zdravila, in kažejo, da azatioprin okrepi živčnomišično blokado, ki jo povzročajo depolarizirajoča zdravila (glejte poglavje 4.4).

V povzetke glavnih značilnosti zdravila, ki še ne vsebujejo teh informacij, je treba dodati naslednje opozorilo:

- Poglavlje 4.5

Alopurinol/oksipurinol/tiopurinol **in drugi zaviralci ksantin-oksidade**

Na podlagi predkliničnih podatkov lahko drugi zaviralci ksantin-oksidade, kot je febuksostat, podaljšajo delovanje azatioprina, kar bi lahko okrepilo supresijo kostnega mozga. Sočasna uporaba ni priporočljiva, ker podatki ne zadostujejo za določitev ustreznega zmanjšanja odmerka azatioprina.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, ki so spodnji izraz že vključili v poglavje 4.8 informacij o zdravilu, naj ohranijo svojo izračunano pogostnost:

- Poglavlje 4.8

Naslednji(-e) neželeni(-e) učinek(-nke) se doda k organskemu sistemu Bolezni kože in podkožja s pogostnostjo »neznana«: **Akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza (Sweetov sindrom)**

Navodilo za uporabo

- 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Druga zdravila in zdravilo [ime zdravila]

[....]

- metotreksat (večinoma se uporablja za zdravljenje raka),
- alopurinol, oksipurinol, ali tiopurinol **ali drugi zaviralci ksantin-oksidade, kot je febuksostat** (večinoma se uporablja za zdravljenje protina),
- penicilamin (večinoma se uporablja pri zdravljenju revmatoidnega artritisa),
- [...]
- infliksimab (večinoma se uporablja pri zdravljenju ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni).
- **Pred kirurškim posegom obvestite anesteziologa, da jemljete azatioprin, saj lahko pride do medsebojnega delovanja med azatioprinom in mišičnimi relaksanti, ki se uporabljajo med anestezijo.**

- 4. Možni neželeni učinki

Če opazite katerega koli izmed naslednjih resnih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom ali zdravnikom specialistom, saj boste morda potrebovali nujno medicinsko pomoč:

[....]

- različne vrste rakov, vključno z raki krvi, limfnega sistema in kože (glejte poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi) (to so lahko redki neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri največ 1 osebi od 1000 oseb.
- **Pri vas se lahko pojavi izpuščaj (izbočene rdeče, rožnate ali vijoličaste kožne vzbrsti, ki so boleče na dotik), še posebej na rokah, dlaneh, prstih, obrazu in vratu, ki ga lahko spremlja tudi zvišana telesna temperatura (Sweetov sindrom, ki mu pravimo tudi akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza). Pogostnost pojavljanja teh neželenih učinkov je neznana (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).**
- določena vrsta limfomov (hepatosplenični T-celični limfom) ...

[...]

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh julija 2019
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	08/09/2019
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	07/11/2019