

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för azatioprin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos):

Baserat på litteraturgenomgång och data från fallrapporter och säkerhetsdatabaser anser PRAC att en positiv korrelation mellan "Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos)" och azatioprin inte kan uteslutas och rekommenderar därför att det läggs till som en biverkning med "Ingen känd frekvens" i avsnitt 4.8 i produktresumén. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

Interaktion mellan azatioprin och febuxostat:

Baserat på litteraturgenomgång och data från fallrapporter samt ytterligare datakällor anser PRAC att det inte kan uteslutas att det förekommer läkemedelsinteraktion mellan azatioprin och febuxostat och rekommenderar därför att en text läggs i avsnitt 4.5 i produktresumén. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

Interaktioner med neuromuskulära blockerare:

Baserat på litteraturgenomgång och data från andra källor anser PRAC att det inte kan uteslutas att det förekommer läkemedelsinteraktion mellan azatioprin och neuromuskulära läkemedel och rekommenderar därför att en text läggs i avsnitt 4.5 med en korsreferens/varning i avsnitt 4.4 i produktresumén. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för azatioprin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller azatioprin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller azatioprin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

För produktresuméer som inte redan har denna information ska varningar läggas till enligt följande:

- Avsnitt 4.4

Neuromuskulära blockerare

Särskild försiktighet är nödvändig när azatioprin ges samtidigt med neuromuskulära blockerare som atrakurium, rokuronium, cisatrakurium eller suxametonium (annat namn succinylkolin) (se avsnitt 4.5). Före kirurgiska ingrepp bör anestesiloger kontrollera om deras patienter behandlas med azatioprin.

- Avsnitt 4.5

Neuromuskulära blockerare

Det finns klinisk evidens för att azatioprin motverkar effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel. Experimentella data bekräftar att azatioprin vänder den neuromuskulära blockaden som framkallas av icke-depolariserande medel och visar att azatioprin förstärker den neuromuskulära blockad som framkallas av depolariserande medel (se avsnitt 4.4).

För produktresuméer som inte redan har denna information ska en varning läggas till enligt följande:

- Avsnitt 4.5

Allopurinol/oxipurinol/tiopurinol **och andra xantinoxidashämmare**

Baserat på icke-kliniska data kan andra xantinoxidashämmare, däribland febuxostat, förlänga aktiviteten för azatioprin vilket kan leda till förstärkt benmärgssuppression. Samtidig administrering rekommenderas inte eftersom det saknas tillräckliga data för att fastställa en adekvat dosreduktion av azatioprin.

Innehavare av godkännande för försäljning som redan har nedanstående text i produktinformationen i avsnitt 4.8 ska behålla sin beräknade frekvens:

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet Hud och subkutan vävnad med "Ingen känd frekvens": **Akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom):**

Bipacksedel

- 2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Andra läkemedel och [produktnamn]

[....]

- metotrexat (används främst för behandling av cancer)
- allopurinol, oxipurinol, eller tiopurinol **eller andra xantinoxidashämmare, såsom febuxostat** (används främst för behandling av gikt)
- penicillamin (används främst för behandling av reumatoid artrit)
- [...]
- infliximab (används främst för behandling av ulcerös kolit och Crohns sjukdom)
- **Innan du genomgår en operation ska du tala om för narkosläkaren att du behandlas med azatioprin, eftersom de muskelavslappnande medel som används vid narkos kan påverka eller påverkas av azatioprin.**

- 4. Eventuella biverkningar

Om du får någon av följande allvarliga biverkningar, tala omedelbart med läkare eller specialist, du kan behöva brådskande medicinsk behandling:

[....]

- olika cancertyper inräknat blod-, lymf- och hudcancer (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet") (dessa kan vara sällsynta biverkningar som kan påverka upp till 1 av 1 000 personer)
- **Du kan få utslag (röda, ljusröda eller lila förhöjningar som är ömma när man vidrör dem), särskilt på armarna, händerna, fingrarna, ansiktet och nacken och som också kan åtföljas av feber (Sweets syndrom, kallas även akut febril neutrofil dermatos). Det är inte känt hur vanliga dessa biverkningar är (det går inte att beräkna från tillgängliga data).**
- en särskild typ av lymfom (hepatospleniskt T-cellslymfom) ...

[...]

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juli 2019 CMDh-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	08/09/2019
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	07/11/2019