

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) azathioprinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilní dermatóza):

Na základě přehledu literatury a údajů z hlášení jednotlivých případů a bezpečnostních databází výbor PRAC dospěl k závěru, že pozitivní korelace mezi Sweetovým syndromem (akutní febrilní neutrofilní dermatózou) a azathioprinem nemůže být vyloučena, proto doporučuje, aby byla přidána jako nežádoucí reakce s četností výskytu "není známo" do bodu 4.8 Souhrnu údajů o přípravku. Příbalová informace je aktualizována odpovídajícím způsobem.

Interakce mezi azathioprinem a febuxostatem:

Na základě přehledu literatury a údajů z hlášení jednotlivých případů a dalších zdrojů výbor PRAC dospěl k závěru, že nelze vyloučit, že existuje léková interakce mezi azathioprinem a febuxostatem, proto doporučuje, aby byl přidán text do bodu 4.5 Souhrnu údajů o přípravku. Příbalová informace je aktualizována odpovídajícím způsobem.

Interakce s neuromuskulárními blokátory (blokátory nervosvalového přenosu):

Na základě přehledu literatury a údajů z dalších zdrojů výbor PRAC dospěl k závěru, že nelze vyloučit lékovou interakci mezi azathioprinem a neuromuskulárními blokátory a proto doporučuje, aby byl přidán text do bodu 4.5 a křížově odkazující upozornění do bodu 4.4 Souhrnu údajů o přípravku. Příbalová informace je aktualizována odpovídajícím způsobem.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se azathioprinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících azathioprin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem azathioprinu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

Do Souhrnu údajů o přípravku, který dosud neobsahuje tuto informaci, má být přidáno následující varování:

- Bod 4.4

Neuromuskulární blokátory

Zvýšená opatrnost je nezbytná při současném podávání azathioprinu s neuromuskulárními blokátory jako je atrakurium, rokuronium, cisatrakurium nebo suxamethonium (jiné označení pro succinylcholin) (viz bod 4.5). Anesteziologové mají ověřit, zda jejich pacientům nebyl před operací podán azathioprin.

- Bod 4.5

Neuromuskulární blokátory

Existují klinické důkazy, že azathioprin antagonizuje účinek nedepolarizujících myorelaxancií. Experimentální údaje potvrzují, že azathioprin ruší neuromuskulární blokádu vyvolanou nedepolarizujícími látkami a ukazují, že azathioprin potencuje neuromuskulární blokádu vyvolanou depolarizujícími látkami (viz bod 4.4).

Do Souhrnu údajů o přípravku, který dosud neobsahuje tuto informaci, má být přidáno následující varování:

- Bod 4.5

Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol **a další inhibitory xantinoxidázy**

Na základě neklinických údajů mohou další inhibitory xantinoxidázy jako je febuxostat prodloužit aktivitu azathioprinu, což může mít za následek výraznější útlum kostní dřeně. Současné podávání se nedoporučuje, protože dostupné údaje nejsou dostatečné pro stanovení odpovídajícího snížení dávky azathioprinu.

Držitelé rozhodnutí o registraci, kteří mají níže uvedený termín již uvedený v informacích o přípravku v bodě 4.8 mají ponechat jimi vypočítanou frekvenci:

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů Poruchy kůže a podkožní tkáně s frekvencí "není známo": **Akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom)**

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X <užívat> <používat>

Další léčivé přípravky a <přípravek >X

[....]

- methotrexát (užívaný především k léčbě nádorů)
- allopurinol, oxipurinol, thiopurinol **nebo jiné inhibitory xantinoxidázy, jako je febuxostat** (užívané především k léčbě dny)
- penicilamin (užívaný především k léčbě revmatoidní artritidy)
- [...]
- infliximab (užívaný především k léčbě ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby)
- **před chirurgickým výkonem oznamte anesteziologovi, že užíváte azathioprin, protože myorelaxancia (přípravky uvolňující kosterní svalstvo) používaná během anestezie se mohou s azathioprinem vzájemně ovlivňovat.**

4. Možné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne některý z následujících závažných nežádoucích účinků, poradte se okamžitě se svým lékařem nebo odborným lékařem, možná budete potřebovat okamžitou lékařskou péči:

[....]

- různé druhy nádorů včetně nádorů krve, lymfy a kůže (viz bod 2 Upozornění a opatření) (může jít o vzácný nežádoucí účinek, který může postihnout až 1 pacienta z 1000)
- **může se u Vás rozvinout vyrážka (vystouplé tmavě červené, růžové nebo fialové bulky, které jsou na dotek bolestivé), především na pažích, rukou, prstech, obličeji a krku, které mohou být doprovázeny horečkou (Sweetův syndrom, také známý jako akutní febrilní neutrofilní dermatóza). Frekvence výskytu těchto nežádoucích účinků není známa (z dostupných údajů nelze určit).**
- určité druhy lymfomů (hepatosplenický T-buněčný lymfom)....

[...]

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červenci 2019
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	08/09/2019
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	07/11/2019