

I priedas

Mokslinēs išvados ir registrācijas pažymējimo (-u) sālygu keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą azatioprino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Širdies funkcijos sutrikimas (susijęs su padidėjusio jautrumo reakcijomis)

Atsižvelgdamas į literatūroje skelbiamus duomenis apie širdies funkcijos sutrikimą (susijusį su padidėjusio jautrumo reakcijomis), įskaitant septynis atvejus, kai buvo nustatytas glaudus ryšys laiko atžvilgiu, kai reakcija išnyko nustojus gydyti vaistiniu preparatu ir (arba) pasikartojė atnaujinus gydymą, taip pat atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp azatioprino ir širdies funkcijos sutrikimo (susijusio su padidėjusio jautrumo reakcijomis) yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azatioprino, informacinius dokumentus.

Nėštumo cholestazė

Atsižvelgdamas į literatūroje skelbiamus duomenis apie nėštumo cholestazę, turimus spontaninių pranešimų duomenis, įskaitant aštuonis atvejus, kai buvo nustatytas glaudus ryšys laiko atžvilgiu ir kai reakcija išnyko nustojus gydyti vaistiniu preparatu, taip pat atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp azatioprino ir nėštumo cholestazės yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azatioprino, informacinius dokumentus.

Pelagra (nikotino rūgšties trūkumas)

Atsižvelgdamas į literatūroje skelbiamus duomenis apie pelagrą, įskaitant 8 literatūroje aprašytus atvejus, kai buvo nustatytas glaudus ryšys laiko atžvilgiu ir kai reakcija išnyko nustojus gydyti vaistiniu preparatu, taip pat atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp azatioprino ir pelagros yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azatioprino, informacinius dokumentus.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

Atsižvelgdamas į literatūroje skelbiamus duomenis apie užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromą, turimus spontaninių pranešimų duomenis, įskaitant kai kuriuos atvejus, kai buvo nustatytas glaudus ryšys laiko atžvilgiu ir kai reakcija išnyko nustojus gydyti vaistiniu preparatu, taip pat atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp azatioprino ir užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromo yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azatioprino, informacinius dokumentus.

Sialoadenitas

Atsižvelgdamas į literatūroje skelbiamus duomenis apie sialoadenitą, įskaitant 5 atvejus, kai buvo nustatytas glaudus ryšys laiko atžvilgiu ir kai reakcija išnyko nustojus gydyti vaistiniu preparatu ir pasikartojė atnaujinus gydymą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp azatioprino ir sialoadenito yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azatioprino, informacinius dokumentus.

Tremoras

Atsižvelgdamas į literatūroje skelbiamus ir spontaninių pranešimų duomenis apie tremorą, įskaitant kai kuriuos atvejus, kai buvo nustatytas glaudus ryšys laiko atžvilgiu ir kai reakcija išnyko nustojus gydyti vaistiniu preparatu ir (arba) pasikartoję atnaujinus gydymą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp azatioprino ir tremoro yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azatioprino, informacinius dokumentus.

Vaistinių preparatų azatioprino ir alopurinolio sąveika

Atsižvelgdamas į turimus spontaninių pranešimų duomenis apie azatioprino sąveiką su alopurinoliu, *PRAC* mano, kad reikia pakeisti šiuo metu pateikiamos informacijos formuluotę. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra azatioprino, informacinius dokumentus.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl azatioprino, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra azatioprino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato charakteristikų santraukos skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

1. Širdies funkcijos sutrikimas (susijęs su padidėjusio jautrumo reakcijomis)

- 4.8 skyrius

Toliau nurodyta nepageidaujama reakcija turi būti įtraukta į skirsnį „Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas“:

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Imuninės sistemos sutrikimai

Retkarčiais gauta pranešimų apie pavartojus azatioprino pasireiškiančius kelis skirtingus klinikinius sindromus, kurie, atrodo, yra idiosinkrazinės padidėjusio jautrumo apraiškos. Jie pasireiškia šiais klinikiniais požymiais: bendru negalavimu, galvos svaigimu, pykinimu, vėmimu, viduriavimu, karščiavimu, sustingimu, egzantema, mazgine eritema, vaskulitu, mialgija, artralgija, hipotenzija, **širdies funkcijos sutrikimu**, inkstų disfunkcija, kepenų disfunkcija ir cholestaze. Daugeliu atveju atnaujintas gydymas azatioprinu patvirtino jų sąsają su šiuo vaistu.

2. Nėštumo cholestazė

Jeigu į PCS 4.6 skyrių jau yra įtrauktas panašus arba griežtesnis įspėjimas, esama jo formuluotė turi būti palikta. Jei „Nėštumo cholestazė“ yra įtaukta į esamos PCS 4.8 skyrių, tuose poskyriuose pateiktą tekstą reikia palikti.

- 4.4 skyrius

Toliau nurodytas įspėjimas turi būti išbrauktas:

~~Buvo gauta pranešimų apie nėštumo cholestazę, susijusią su gydymu azatioprinu (žr. 4.6 skyrių). Jei pasireiškia nėštumo cholestazė, būtina įvertinti kiekvieną atvejį atskirai, atsižvelgiant į vaisto rizikos ir naudos santykį (galimas nutraukimas ir (arba) dozės sumažinimas).~~

- 4.6 skyrius

Tekstą reikia papildyti toliau nurodyta nauja informacija apie nėštumo metu vartojamo vaistinio preparato keliamą riziką:

Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Buvo gauta pranešimų apie kartais pasitaikančią nėštumo cholestazę, susijusią su gydymu azatioprinu. Ankstyva diagnozė ir azatioprino vartojimo nutraukimas gali sumažinti nepalankų poveikį vaisiui. Jei patvirtinama nėštumo cholestazė, reikia atidžiai įvertinti gydymo naudą motinai ir nepalankų poveikį vaisiui.

3. Pelagra (nikotino rūgšties trūkumas)

Jeigu į vaistinio preparato informacinius dokumentus jau yra įtrauktas panašus arba griežtesnis įspėjimas, esama jo formuluotė turi būti palikta.

- 4.4 skyrius

Turi būti įtrauktas toliau nurodytas įspėjimas:

Medžiagų apykaitos ir mitybos sutrikimai

Purinų analogai (azatioprinas ir merkaptopurinas) gali sutrikdyti niacino kelią, todėl gali atsirasti nikotino rūgšties trūkumas (pelagra). Pranešta apie pelagros atvejus vartojant azatioprina, ypač pacientams, sergantiems lėtine uždegimine žarnyno liga. Pelagros diagnozė turėtų būti svarstoma pacientams, kuriems yra lokalus pigmentinis bėrimas, gastroenteritas ir didelis neurologinis sutrikimas, įskaitant pažinimo funkcijų pablogėjimą. Reikia pradėti tinkamą gydymą niacino ir (arba) nikotinamido papildais ir apsvarstyti galimybę mažinti azatioprino dozę arba nutraukti jo vartojimą.

- 4.8 skyrius

Toliau nurodyta nepageidaujama reakcija turi būti įtraukta į OSK skyrių „Metabolizmo ir mitybos sutrikimai“ nurodant, kad dažnis nežinomas:

Pelagra

4. Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

- 4.4 skyrius

Turi būti įtrauktas toliau nurodytas įspėjimas:

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

Gauta pranešimų apie užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromo (UGES) atvejus, pasireiškusius azatioprina vartojantiems pacientams. Jeigu azatioprina <geriantiems><vartojantiems> pacientams išsivysto UGES rodančių simptomų, kaip antai galvos skausmas, psichikos būklės pakitimai, traukulių priepuoliai, hipertenzija ir regėjimo sutrikimai, reikia atlikti vaizdinius diagnostinius tyrimus. Diagnozavus UGES rekomenduojama taikyti tinkamus kraujospūdžio bei traukulių priepuolių valdymo metodus ir nedelsiant nutraukti azatioprino vartojimą. Dauguma atveju, apie kuriuos pranešta, simptomai išnyko nutraukus azatioprino vartojimą ir skyrus tinkamą gydymą.

- 4.8 skyrius

Toliau nurodyta nepageidaujama reakcija turi būti įtraukta į OSK skyrių „Nervų sistemos sutrikimai“ nurodant, kad dažnis nežinomas:

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

5. Sialoadenitas

- 4.8 skyrius

Toliau nurodyta nepageidaujama reakcija turi būti įtraukta į OSK skyrių „Virškinimo trakto sutrikimai“ nurodant, kad dažnis nežinomas:

Sialoadenitas

6. Tremoras

- 4.8 skyrius

Toliau nurodyta nepageidaujama reakcija turi būti įtraukta į OSK skyrių „Nervų sistemos sutrikimai“ nurodant, kad dažnis nežinomas:

Tremoras

7. Vaistinių preparatų azatioprino ir alopurinolio sąveika

- 4.5 skyrius

Sąveikos teiginių formuluotę reikia pakeisti taip:

Alopurinolis, oksipurinolis, tiopurinolis ir kiti ksantino oksidazės inhibitoriai

Alopurinolis, oksipurinolis ir tiopurinolis slopina ksantino oksidazės aktyvumą, todėl biologiškai aktyvi 6-tioinozino rūgštis silpniau konvertuojama į biologiškai neaktyvią 6-tiouro rūgštį. Kai alopurinolis, oksipurinolis ir (arba) tiopurinolis skiriami kartu su 6-merkaptopurinu arba azatioprinu, 6-merkaptopurino ir azatioprino dozę reikėtų sumažinti iki ketvirtadalio pirminės dozės (žr. 4.2 skyrių). **Gauta pranešimų apie mirties atvejus pacientams, kurie buvo gydyti azatioprinu kartu su alopurinoliu.**

Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, kiti ksantino oksidazės inhibitoriai, kaip antai febeksostatas, gali pailginti azatioprino poveikį, o tai gali lemti stipresnį kaulų čiulpų slopinimą. Kartu skirti šių vaistinių preparatų nerekomenduojama, nes nepakanka duomenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti, kiek reikėtų sumažinti azatioprino dozę.

- 4.8 skyrius

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Azatioprino vartojimas gali sąlygoti su doze susijusį, paprastai grįžtamą kaulų čiulpų funkcijos slopinimą, kuris dažniausiai pasireiškia kaip leukopenija, taip pat kartais kaip anemija ir trombocitopenija, ir retais atvejais – kaip agranulocitozė, pancitopenija ir aplazinė anemija. Šios nepageidaujamos reakcijos visų pirma pasireiškia pacientams, turintiems polinkį į mielotoksiškumą, pvz., pacientams, kuriems nustatytas TPMT trūkumas ir inkstų arba kepenų nepakankamumas, ir alopurinolį vartojantiems pacientams, kuriems nebuvo sumažinta azatioprino dozė (**žr. 4.2 ir 4.5 skyrius**).

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir parvyškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

1. Širdies funkcijos sutrikimas (susijęs su padidėjusio jautrumo reakcijomis)

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų sunkaus šalutinio poveikio reiškinių, nebevertokite [vaistinio preparato pavadinimas] ir nedelsdami pasitarkite su gydytoju arba vykite į ligoninę:

- alerginė reakcija, kuri gali pasireikšti šiais požymiais: bendru nuovargiu, galvos svaigimu, šleikštuliu (pykinimu), vėmimu arba viduriavimu, pakilusią temperatūrą (karščiavimu), drebuliu arba šaltkrėčiu, odos paraudimu, mazgeliais arba išbėrimu, raumenų arba sąnarių skausmu, šlapimo spalvos pakitimais (inkstų veiklos sutrikimai), **krūtinės skausmu, dusuliu arba kojų patinimu (širdies veiklos sutrikimais)**, sumišimu, sukimosi pojūčiu arba silpnumu (jį sukelia sumažėjęs kraujospūdis).

2. Nėštumo cholestazė

2. Kas žinotina prieš vartojant [vaistinio preparato pavadinimas]

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jei nėštumo metu jaučiate stiprų niežulį be bėrimo. Taip pat gali pasireikšti pykinimas, apetito praradimas ir niežulys, o tai rodo, kad Jums yra nėštumo cholestazė (kepenų liga nėštumo metu). Šis sutrikimas gali pakenkti negimusiam vaikui.

3. Pelagra (nikotino rūgšties trūkumas)

2. Kas žinotina prieš vartojant [vaistinio preparato pavadinimas]

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vitamino B3 trūkumas (pelagra)

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei viduriuojate, atsiranda vietinis pigmentinis bėrimas, pablogėja atmintis, protavimas ir mąstymas, nes šie simptomai gali rodyti vitamino B3 trūkumą (nikotino rūgšties trūkumas (pelagra)).

4. Galimas šalutinis poveikis

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai:

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- **vitamino B3 trūkumas (pelagra), susijęs su vietiniu pigmentiniu odos bėrimu, viduriavimu ir atminties, protavimo ar kitų mąstymo įgūdžių susilpnėjimu.**

4. Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jeigu Jums pasireiškėtų bent vienas iš toliau nurodytų sunkaus šalutinio poveikio reiškinių, nebevartokite [vaistinio preparato pavadinimas] ir nedelsdami pasitarkite su gydytoju arba vykite į ligoninę:

- **grįžtamas galvos smegenų patinimas, apimantis tokius simptomus, kaip stiprų galvos skausmą, regėjimo pakitimus, traukulių priepuolius, sumišimą ir sąmonės pritemimą kartu su kraujospūdžio pakilimu arba be jo (užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)).**

5. Sialoadenitas

4. Galimas šalutinis poveikis

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai:

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- **seilių liaukos uždegimas (sialoadenitas).**

6. Tremoras

4. Galimas šalutinis poveikis

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai:

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- **nevalingas raumenų drebulys (tremoras).**