

## **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 dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

### **Poruchy srdeční funkce (jako reakce způsobené hypersenzitivitou)**

Vzhledem k dostupným údajům z literatury o poruše srdeční funkce (jako reakce způsobené hypersenzitivitou), včetně sedmi případů s úzkou časovou souvislostí, pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi azathioprinem a poruchou srdeční funkce (jako reakce způsobené hypersenzitivitou) přinejmenším za přiměřeně možnou. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku k přípravkům obsahujícím azathioprin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

### **Těhotenská cholestáza**

Vzhledem k dostupným údajům z literatury o cholestáze v těhotenství, spontánním hlášením zahrnujícím v osmi případech úzkou časovou souvislost a pozitivní dechallenge a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi azathioprinem a cholestázou v těhotenství za přinejmenším přiměřeně možnou. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku k přípravkům obsahujícím azathioprin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

### **Pellagra / nedostatek kyseliny nikotinové**

Vzhledem k dostupným údajům z literatury o pellagře, včetně 8 případů popsaných v literatuře s úzkou časovou souvislostí a pozitivní dechallenge a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi azathioprinem a pellagrou za přinejmenším přiměřeně možnou. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku k přípravkům obsahujícím azathioprin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

### **Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES)**

Vzhledem k dostupným údajům z literatury o syndromu reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci, spontánním hlášením zahrnujícím v některých případech úzkou časovou souvislost a pozitivní dechallenge a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi azathioprinem a syndromem reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci za přinejmenším přiměřeně možnou. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku k přípravkům obsahujícím azathioprin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

### **Sialoadenitida**

Vzhledem k dostupným údajům z literatury o sialoadenitidě, včetně 5 případů s úzkou časovou souvislostí a pozitivní dechallenge a rechallenge považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi azathioprinem a sialoadenitidou za přinejmenším přiměřeně možnou. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku k přípravkům obsahujícím azathioprin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

### **Tremor**

Vzhledem k dostupným údajům o třesu z literatury a ze spontánních hlášení, včetně několika případů s úzkou časovou souvislostí a pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi azathioprinem a třesem za přinejmenším přiměřeně možnou. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku k přípravkům obsahujícím azathioprin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

### **Meziléková interakce mezi azathioprinem a alopurinolem**

Vzhledem k dostupným údajům o interakci mezi azathioprinem a alopurinolem ze spontánních hlášení považuje výbor PRAC změnu stávajícího znění za nezbytnou. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku k přípravkům obsahujícím azathioprin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

### **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se azathioprinu výbor CHMP 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.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.

## **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 souhrnu údajů o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text přeškrtnutý)**

### **1. Poruchy srdeční funkce (jako reakce způsobené hypersenzitivitou)**

- Bod 4.8

Do bodu s popisem vybraných nežádoucích reakcí má být doplněna následující nežádoucí reakce:

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Poruchy imunitního systému

Občas bylo po podání azathioprinu popisováno několik různých klinických syndromů, které se zdají být idiosynkratickými projevy hypersenzitivity. Klinické znaky zahrnují celkovou malátnost, závrat', nauzea, zvracení, průjem, horečku, zimnici, exantém, erythema nodosum, vaskulitidu, myalgie, artralgie, hypotenzi, **poruchy srdeční činnosti**, dysfunkci ledvin, dysfunkci jater a cholestázu. V mnoha případech potvrdilo opětovné nasazení léčiva spojitost s azathioprinem.

### **2. Těhotenská cholestáza**

*Pokud je v bodě 4.6 souhrnu údajů o přípravku už zahrnuto podobné nebo přísnější znění, má být zachováno stávající znění. Pokud je v bodě 4.8 stávajícího souhrnu údajů o přípravku uvedena „Těhotenská cholestáza“, má být zachováno znění obou těchto bodů.*

- Bod 4.4

Následující upozornění má být odstraněno:

~~V souvislosti s léčbou azathioprinem byla příležitostně hlášena těhotenská cholestáza (viz bod 4.6). Pokud se během těhotenství vyskytne cholestáza, je třeba každý případ posoudit individuálně s přihlédnutím k profilu rizik a přínosů léčiva (možnost přerušení léčby / snížení dávky).~~

- Bod 4.6

Mají být doplněny následující nové informace týkající se rizika přípravku, je-li podáván v těhotenství:

Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

**V souvislosti s léčbou azathioprinem byla příležitostně hlášena těhotenská cholestáza. Včasná diagnóza a přerušení léčby azathioprinem může minimalizovat vliv na plod. Pokud se však těhotenská cholestáza potvrdí, je třeba pečlivě posoudit přínos pro matku a vliv na plod.**

### **3. Pellagra / nedostatek kyseliny nikotinové**

*Pokud je v souhrnu údajů o přípravku už zahrnuto podobné nebo přísnější znění, má být zachováno stávající znění.*

- Bod 4.4

Má být doplněno následující upozornění:

#### **Poruchy metabolismu a výživy**

**Analogy purinů (azathioprinu a merkaptopurinu) mohou interferovat s dráhou niacinu, což může vést k nedostatku kyseliny nikotinové (pelagře). Případy pellagry byly hlášeny při užívání azathioprinu, zejména u pacientů s chronickým zánětlivým onemocněním střev. Diagnóza pelagry má být zvážena u pacientů s lokalizovanou pigmentovanou vyrážkou, gastroenteritidou a rozsáhlým neurologickým deficitem včetně zhoršení kognitivních funkcí. Musí být zahájena vhodná léčba doplňky niacinu/nikotinamidu a zváženo snížení dávky nebo přerušení léčby azathioprinem.**

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů Poruchy metabolismu a výživy má být doplněna tato nežádoucí reakce s neznámou četností:

#### **Pelagra**

### **4. Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome)**

- Bod 4.4

Má být doplněno následující upozornění:

#### **Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES)**

**U pacientů, jimž byl podáván azathioprin, byly hlášeny případy syndromu reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES). Budou-li pacienti užívající azathioprin vykazovat příznaky syndromu PRES, jako je bolest hlavy, změny duševního stavu, epileptické záchvaty, hypertenze a poruchy zraku, je třeba provést diagnostické snímkování. Jestliže bude stanovena diagnóza syndromu PRES, doporučuje se vhodná léčba krevního tlaku a záchvatů a okamžité ukončení léčby azathioprinem. Po vysazení azathioprinu a odpovídající léčbě byla ve většině případů hlášena úprava stavu.**

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů Poruchy nervového systému má být doplněna tato nežádoucí reakce s neznámou četností:

#### **Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES)**

## 5. Sialoadenitida

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů Gastrointestinální má být doplněna tato nežádoucí reakce s neznámou četností:

### Sialoadenitida

## 6. Tremor

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů Poruchy nervového systému má být doplněna tato nežádoucí reakce s neznámou četností:

### Tremor

## 7. Meziléková interakce mezi azathioprinem a alopurinolem

- Bod 4.5

Jedna z interakcí má být upravena takto:

Alopurinol, oxypurinol a thiopurinol inhibují aktivitu xanthinoxidázy, což vede ke snížené přeměně biologicky aktivní 6-thioinosinové kyseliny na biologicky neaktivní kyselinu 6-thiomočovou. Když se alopurinol, oxypurinol a/nebo thiopurinol podávají souběžně s 6-merkaptopurinem nebo azathioprinem, je nutné dávku 6-merkaptopurinu a azathioprinu snížit na jednu čtvrtinu původní dávky (viz bod 4.2). **U pacientů léčených souběžně azathioprinem a alopurinolem byly hlášeny fatální případy.**

Na základě neklinických údajů mohou jiné inhibitory xanthinoxidázy, jako je febuxostat, prodlužovat aktivitu azathioprinu, což může vést ke zvýšené supresi kostní dřeně. Souběžné podávání se nedoporučuje, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje ke stanovení náležitého snížení dávky azathioprinu.

- Bod 4.8

Popis vybrané nežádoucí reakce

Poruchy krve a lymfatického systému

Azathioprin může být spojován s obecně reverzibilním útlumem funkce kostní dřeně související s dávkou, nejčastěji se manifestující jako leukopenie, avšak někdy rovněž jako anémie a trombocytopenie a vzácně jako agranulocytóza, pancytopenie a aplastická anémie. Dochází k nim zejména u pacientů predisponovaných k myelotoxicitě, jako jsou pacienti s deficitem TPMT a nedostatečnou funkcí ledvin nebo jater a u pacientů, kteří nesníží dávku azathioprinu při souběžné léčbě alopurinolem (**viz body 4.2 a 4.5**).

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text podtržený a tučně, vymazaný text přeškrtnutý)**

### **1. Poruchy srdeční funkce (jako reakce způsobené hypersenzitivitou)**

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, ukončete užívání přípravku [smyšlený název] a sdělte to ihned svému lékaři nebo jděte do nemocnice:

- alergická reakce, jejíž známky mohou zahrnovat: celkovou únavu, závrať, pocit na zvracení (nauzea), zvracení nebo průjem, vysokou teplotu (horečka), třesavku nebo zimnici, zčervenání kůže, kožní uzlíky nebo kožní vyrážku, bolest svalů nebo kloubů, změny barvy moči (problémy s ledvinami), **bolest na hrudi, dušnost nebo otok dolních končetin (problémy se srdcem)**, zmatenost, pocit točení hlavy nebo slabost (způsobené nízkým krevním tlakem).

### **2. Těhotenská cholestáza**

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [smyšlený název] užívat**

#### **Těhotenství, kojení a plodnost**

**Okamžitě se obraťte na svého lékaře, pokud se u Vás během těhotenství vyskytne intenzivní svědění bez vyrážky. Spolu se svěděním se u Vás může vyskytnout také pocit na zvracení a ztráta chuti k jídlu, což ukazuje na stav zvaný těhotenská cholestáza (stav postihující játra během těhotenství). Tento stav by mohl Vašemu nenarozenému dítěti ublížit.**

### **3. Pellagra / nedostatek kyseliny nikotinové**

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [smyšlený název] užívat**

Upozornění a opatření

#### **Nedostatek vitamínu B3 (pelagra)**

**Okamžitě se obraťte na svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne průjem, lokalizovaná pigmentovaná vyrážka, zhoršení paměti, úsudku nebo jiných myšlenkových schopností, jelikož tyto příznaky mohou naznačovat nedostatek vitamínu B3 (deficit kyseliny nikotinové / pelagra).**

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- **Nedostatek vitamínu B3 (pelagra) spojený s lokalizovanou pigmentovanou kožní vyrážkou, průjmem a zhoršením paměti, úsudku nebo jiných myšlenkových schopností.**



#### **4. Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES)**

##### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, ukončete užívání přípravku [smyslený název] a sdělte to ihned svému lékaři nebo jděte do nemocnice:

- **otok mozku, který je možné odvrátit, s příznaky, jako je mimo jiné těžká bolest hlavy, změna vidění, epileptické záchvaty, zmatenost a snížené vědomí; tento stav může, ale nemusí být doprovázen vysokým krevním tlakem (syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci neboli PRES).**

#### **5. Sialoadenitida**

##### **4. Možné nežádoucí účinky**

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- **Zánět slinné žlázy (sialoadenitida).**

#### **6. Tremor**

##### **4. Možné nežádoucí účinky**

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- **Tremor (třes).**