

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за йобитридол научните заключения са, както следва:

Въз основа на оценката за съобщените случаи на лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) се счита, че са налице достатъчно доказателства, които да обосноват актуализацията на точки 4.3, 4.4 и 4.8 от Кратката характеристика на продукта със съответното актуализиране на точки 2 и 4 от листовката. Обосновани доказателства за това се предоставят от постмаркетингови данни от общо шест подкрепящи случая. Всички случаи са сериозни, но в нито един не се съобщава за летален изход. Причинно-следствената връзка е вероятна в един случай, възможна в един случай и не може да бъде категорично изключена в останалите четири случая. Тъй като остра генерализирана екзантематозна пустулоза (Acute Generalised Exanthematous Pustulosis, AGEP), синдром на Stevens-Johnson (SJS) и синдром на Lyell или токсична епидермална некролиза вече са описани в точка 4.8, актуализирането на точка 4.4 включва също позоваване на тези сериозни кожни нежелани реакции (Serious Cutaneous Adverse Reaction, SCARs) със съответно актуализиране на листовката.

Биологична правдоподобност съществува, тъй като е известно, че йодираните контрастни вещества причиняват незабавна алергични реакции (от бърз тип) и забавена алергична реакция (от забавен тип), до голяма степен свързани с тяхния осмоларитет и/или йонен заряд.

Други тежки кожни нежелани реакции са добре известен риск при употребата на йодирани контрастни вещества със SJS, синдром на Lyell или TEN (токсична епидермална некролиза) и AGEP, които вече са описани за йобитридол в контекста на забавени реакции на свръхчувствителност, и DRESS е включен в точка 4.4 и 4.8 на друго йодирано контрастно вещество, Optiray (ioversol).

Въз основа на кумулативния преглед за брадикардия, извършен в този ПАДБ, се препоръчва продуктовата информация да се актуализира, като се включи брадикардия. Обосновани доказателства за това се предоставят от постмаркетингови данни от общо седемнадесет съобщени случая. Всички случаи са сериозни и в шестнадесет случая йобитридолът е единственото подозрително лекарство. Причинно-следствената връзка е вероятна в четири случая и е възможна в останалите тринадесет случая. Описани са патофизиологични механизми за брадикардия във връзка с контрастни вещества, включително свръхчувствителност, вазовагални реакции или инхибиране на ацетилхолинестераза, а брадикардия е посочена за редица други йодирани контрастни вещества от целия клас.

Въз основа на оценката от данните за брадикардия, включително съобщените случаи, се счита, че са налице достатъчно доказателства, които да обосноват актуализацията на точка 4.8 от Кратката характеристика на продукта със съответното актуализиране на точка 4 от листовката.

В допълнение, подобно на други средства от този клас, тахикардията е известна нежелана лекарствена реакция при Xenetix и преди това е била описана в точка 4.8 от КХП. За да се гарантира, че информацията за безопасността в листовката е приведена в съответствие с КХП във връзка с брадикардия (и тахикардия), се препоръчва листовката да се актуализира, така че да включва както повишена, така и забавена сърдечна честота в точка 4.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за йобитридол CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) йобитридол, е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи йобитридол, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и)
продукт(и), разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст **е подчертан и удебелен**, изтритият текст е задраскан):

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.3

Анамнеза за обширна незабавна или забавена реакция (вж. точки **4.4** и 4.8) при инжектиране на **йобитридол**;

Точка 4.4

4.4.2 Предпазни мерки при употреба

4.4.2.1 Непоносимост към йодирани контрастни вещества:

Преди проверката:

.....

- Пациентът трябва да бъде информиран за възможността за забавени реакции (до 7 дни) (вж. точка 4.8, Нежелани лекарствени реакции).

Тежки кожни нежелани реакции

Има съобщения за пациенти, приемали йобитридол, с тежки кожни нежелани реакции (Serious Cutaneous Adverse Reaction, SCARs), като например лекарствена реакция/обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell или TEN) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), които може да са животозастрашаващи (вж. точка 4.8, Нежелани лекарствени реакции). В началото пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да се проследяват внимателно за тежки кожни реакции. Йобитридол трябва да се преустанови незабавно при съмнение за реакция на тежка свръхчувствителност. Ако пациентът развие тежко протичаща кожна нежелана реакция при употребата на йобитридол, йобитридол не трябва да се прилага отново на този пациент.(вж. точка 4.3).

Точка 4.8

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени към системо-органен клас (СОК): „кожни и подкожни нарушения“ с „неизвестна“ честота:

Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4).

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени към системо-органен клас (СОК): „сърдечно-съдови заболявания“ с категория по честота „редки“:

Брадикардия

Листовка

Точка 2:

Не използвайте Xenetix:

- **ако преди това сте развили кожен обрив в тежка форма или лющене на кожата, мехури и/или рани в устата след приема на Xenetix.**

.....

Предупреждения и предпазни мерки

Преди прегледа трябва да информирате Вашия лекар, ако сте в някоя от следните ситуации:

- преди това сте имали реакция към йодирано контрастно вещество по време на изследване

- преди това сте развили кожен обрив в тежка форма или лющене на кожата, мехури и/или рани в устата след приема на Xenetix или други йодирани контрастни вещества.

.....

- имате друга болест.

При прилагане на Xenetix обърнете специално внимание на:

Сериозни кожни реакции, включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), синдром на Стивънс-Джонсън (SJS), токсична епидермална некролиза (синдром на Лайл или TEN) и остра екзантематозна пустулоза (AGEP), които може да са животозастрашаващи при употреба на Xenetix.

Ако развиете сериозен обрив или друг от тези кожни симптоми, свържете се с Вашия лекар или незабавно потърсете медицинска помощ.

Точка 4: Възможни нежелани реакции

„Има малък риск (рядко) да получите алергична реакция към Xenetix. Подобни реакции могат да бъдат тежки и по изключение могат да доведат до шок (много рядък случай на алергична реакция, която би могла да застраши живота Ви). Алергията може да бъде разпозната по следните:

- реакции, които се появяват много бързо (често в рамките на един час) с пъпки по кожата, зачервяване (еритем) и сърбеж (локализирана или обширна уртикария), внезапно подуване на лицето и шията (ангионевротичен оток)
- реакции, които се появяват със закъснение върху кожата, т.е. червени пъпки (макулозни или папулозни ерупции) и в изключителни случаи сериозни обширни кожни лезии с появата на мехури по тялото (синдром на Лайл или Стивънс-Джонсън), **червен, люспест обширен обрив с неравности под кожата и мехури, придружени от повишена температура в началото на лечението (остра генерализирана екзантематозна пустулоза) или обширен обрив, висока телесна температура, повишаване на чернодробните ензими, кръвни нарушения (еозинофилия), увеличени лимфни възли и други органи в тялото (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, известна още като DRESS или синдром на свръхчувствителност към лекарството).** Вижте също **точка 2.**

.....

Други възможни нежелани реакции:

- Ефекти върху сърцето и кръвоносните съдове, **включително повишена или забавена сърдечна честота**

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището от CMDh:	януари 2020 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	15 март 2020 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	14 май 2020 г.