



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19 May 2016
EMA/461826/2016
Procedure Management and Committees Support

Revised CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: iodine (131i) iobenguane

Procedure no.: PSUSA/00001764/201505



Annex I

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for iodine (131i) iobenguane, the scientific conclusions are as follows:

Cumulatively, there were 10 reports of hypertension, including hypertensive crisis. Based on the review of the reported cases, a review of the literature and taking into consideration that high-dose iodine (131i) iobenguane therapy damages the tumour cells leading to catecholamine release in some patients with pheochromocytoma or paraganglioma, the PRAC considers that an association between iodine (131i) iobenguane and the risk of hypertension including hypertensive crisis cannot be excluded and therefore should be reflected in sections 4.4 and 4.8 of the product information accordingly.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing iodine (131i) iobenguane were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for iodine (131i) iobenguane the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) iodine (131i) iobenguane is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing iodine (131i) iobenguane are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike-through~~)

Summary of Product Characteristics

- Section 4.4

A warning should be added as follows:

The uptake of iobenguane in the chromaffin granules might, though rarely, cause rapid noradrenalin secretion which can induce a transient hypertensive crisis. This necessitates constant monitoring of the patient during administration. Monitoring of both ECG and blood pressure during administration could be indicated in some patients. Prior to administration, ensure emergency cardiac antihypertensive treatments are readily available. [¹³¹I]iobenguane must be administered slowly.

- Section 4.8

The following adverse reaction should be added under the SOC Vascular disorder with a frequency common:

Hypertension including acute episodes of hypertensive crisis (observed with the therapeutic use of [¹³¹I]iobenguane).

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike-through~~)

Package Leaflet

Possible side effects

Common (may affect up to 1 in 10 people)

High blood pressure including acute episodes of high blood pressure which might be severe (observed with the therapeutic use of [¹³¹I]iobenguane).

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of revised CMDh agreement:	May 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	08 July 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	07 September 2016

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешенията за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за йод (^{131}I) йобенгван научните заключения са, както следва:

Кумулативно има 10 съобщения за хипертония, включително хипертонична криза. Въз основа на прегледа на съобщените случаи, преглед на литературата и като се взема предвид, че високодозовата терапия с йод (^{131}I) йобенгван уврежда туморните клетки, което води до освобождаване на катехоламини при някои пациенти с феохромоцитом и параганглиом, PRAC счита, че връзката между йод (^{131}I) йобенгван и риск от хипертония, включително хипертонична криза, не може да се изключи и по тази причина трябва да бъде отразена съответно в точки 4.4 и 4.8 на продуктовата информация.

Поради това, с оглед на данните, представени в прегледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация за лекарствени продукти, съдържащи йод (^{131}I) йобенгван, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за йод (^{131}I) йобенгван CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(те) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) йод (^{131}I) йобенгван, е непроменено при предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъдат изменени. В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи йод (^{131}I) йобенгван, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

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 кратката характеристика на продукта (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтрият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Трябва да се включи предупреждение, както следва:

Включването на йобенгван в хромафинните гранули може, макар и рядко, да предизвика бърза норадреналинова секреция, което може да причини преходна хипертонична криза. Това налага постоянно наблюдение на пациента по време на приложението. При някои пациенти е възможно да има показание за проследяване на ЕКГ и артериалното налягане по време на приложението. Преди приложение се уверете, че има осигурено лесно достъпно спешно кардиологично антихипертензивно лечение. [¹³¹I] йобенгван трябва да се прилага бавно.

- Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да се добави към СОК „Съдови нарушения“ с честота „чести“:

Хипертония, включваща остри епизоди на хипертонична криза (наблюдава се при терапевтичната употреба на [¹³¹I] йобенгван).

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтрият текст е задраскан)

Листовка

Възможни нежелани реакции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

Високо кръвно налягане, включително остри епизоди на високо кръвно налягане, които може да протекат тежко (наблюдава се при терапевтичната употреба на [¹³¹I] йобенгван).

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на преработеното решение от CMDh:	май 2016 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	8 юли 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	7 септември 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) jodu (^{131}I) jobenguanu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Souhrnně bylo hlášeno 10 případů hypertenze, včetně hypertenzní krize. Na základě přezkumu hlášených případů, přezkumu literatury a s přihlédnutím ke skutečnosti, že léčba vysokými dávkami jodu (^{131}I) jobenguanu ničí nádorové buňky a vede k uvolňování katecholaminů u některých pacientů s feochromocytomem nebo paragangliomem, výbor PRAC zastává názor, že nelze vyloučit souvislost mezi jodem (^{131}I) jobenguanem a rizikem hypertenze, včetně hypertenzní krize, a proto by tato skutečnost měla být uvedena v bodech 4.4 a 4.8 informací o přípravku.

Výbor PRAC proto dospěl s přihlédnutím k údajům uvedeným v přezkoumávaných zprávách PSUR k závěru, že změny informací o přípravku u léčivých přípravků obsahujících jod (^{131}I) jobenguan jsou nezbytné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se jodu (^{131}I) jobenguanu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku jod (^{131}I) jobenguan zůstává nezměněný pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem jodu (^{131}I) jobenguanu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

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

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Je třeba přidat toto upozornění:

Absorpce jobenguanu v chromafinních granulích může, ačkoli vzácně, způsobit rychlé vylučování noradrenalinu, které může vyvolat přechodnou hypertenzní krizi. To vyžaduje nepřetržité monitorování pacienta během podávání přípravku. U některých pacientů může být indikováno monitorování EKG i krevního tlaku během podávání přípravku. Před podáním přípravku je třeba zajistit okamžitou dostupnost pohotovostní kardiologické léčby hypertenze. [¹³¹I] jobenguan musí být podáván pomalu.

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Cévní poruchy“ s frekvencí „časté“ je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky:

Hypertenze včetně akutních epizod hypertenzní krize (zaznamenaná při terapeutickém použití [¹³¹I] jobenguanu).

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

Příbalová informace

Možné nežádoucí účinky

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10)

Vysoký krevní tlak včetně potenciálně závažných akutních epizod vysokého krevního tlaku (zaznamenaný při terapeutickém použití [¹³¹I] jobenguanu).

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení revidovaných závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v květnu 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	8. července 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	7. září 2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen (-tilladelserne)

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for iod (131i) iobenguan foreligger der følgende videnskabelige konklusioner:

Der var sammenlagt 10 indberetninger om hypertension, herunder hypertensiv krise. På grundlag af gennemgangen af de indberettede tilfælde og en litteraturgennemgang og i betragtning af, at behandling med høje doser iod (131i) iobenguan beskadiger tumorcellerne, hvilket medfører frigivelse af katekolaminer hos nogle patienter med fæokromocytom eller paragangliom, finder PRAC, at det ikke kan udelukkes, at der er sammenhæng mellem iod (131i) iobenguan og risikoen for hypertension, herunder hypertensiv krise, og at dette bør afspejles i produktresuméets punkt 4.4 og 4.8.

På baggrund af de data, der er fremlagt i de(n) gennemgåede PSUR(er), fandt PRAC det derfor nødvendigt at ændre produktinformationen for lægemidler indeholdende iod (131i) iobenguan.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen(-tilladelse)

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for iod (131i) iobenguan er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/lægemidler, der indeholder det aktive stof iod (131i) iobenguan, er uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne ene PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende iod (131i) iobenguan aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring af sådanne markedsføringstilladelse.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel(lægemidler)**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (tilføjelser med **fed skrift og understregning**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Afsnit 4.4

Der bør tilføjes følgende advarsel:

Optagelse af iobenguan i kromaffine granula kan i sjældne tilfælde medføre hurtig udskillelse af noradrenalin, som kan fremkalde en forbigående hypertensiv krise. Dette nødvendiggør konstant overvågning af patienten under administrationen. Hos nogle patienter bør EKG og blodtryk overvåges under administrationen. Før administration skal det sikres, at kardiale antihypertensiva er umiddelbart tilgængelige. (¹³¹I)iobenguan skal administreres langsomt.

- Afsnit 4.8

Følgende bivirkning tilføjes under systemorganklassen "Vaskulære lidelser" med hyppigheden "almindelig":

Hypertension, herunder akutte episoder med hypertensiv krise (observeret i forbindelse med terapeutisk anvendelse af [¹³¹I]iobenguan).

Ændringer, der skal indføres i de relevante afsnit i indlægssedlen (tilføjelser med **fed skrift og understregning**, slettet tekst med gennemstregning)

Indlægsseddel

Bivirkninger

Almindelige (forekommer hos indtil 1 ud af 10 personer):

Højt blodtryk, herunder akutte episoder med højt blodtryk, der kan være af svær grad (observeret i forbindelse med terapeutisk anvendelse af [¹³¹I]iobenguan).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne udtalelse

Tidsplan for implementering af aftalen

Den reviderede CMDh-aftale vedtages:	CMDh's møde i maj 2016
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de nationale kompetente myndigheder:	8. juli 2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver en ændring)	7. september 2016

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Iod (131i) Iobenguan wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Kumulativ gab es 10 Berichte über Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krise. Auf Grundlage der Überprüfung der berichteten Fälle und der Literatur sowie unter Berücksichtigung dessen, dass eine Therapie mit hochdosiertem Iod (131i) Iobenguan die Tumorzellen schädigt, was zu einer Katecholaminausschüttung bei einigen Patienten mit Phäochromozytom oder Paragangliom führt, gelangt der PRAC zu der Auffassung, dass ein Zusammenhang zwischen Iod (131i) Iobenguan und dem Risiko von Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krise, nicht ausgeschlossen werden kann und dies daher entsprechend in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Produktinformationen aufgeführt sein sollte.

Daher war der PRAC angesichts der in den bewerteten PSUR(s) vorgelegten Daten der Auffassung, dass Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln, die Iod (131i) Iobenguan enthalten, gerechtfertigt sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Iod (131i) Iobenguan der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Iod (131i) Iobenguan enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Iod (131i) Iobenguan enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Die Aufnahme von Lobenguan in die chromaffinen Granula kann, wenn auch selten, eine rasche Noradrenalinausschüttung verursachen, die eine vorübergehende hypertensive Krise induzieren kann. Dies macht eine konstante Überwachung des Patienten während der Verabreichung erforderlich. Die Überwachung von EKG und Blutdruck während der Verabreichung könnte bei einigen Patienten angezeigt sein. Vor der Verabreichung sicherstellen, dass für den Notfall kardiale antihypertone Behandlungen ohne Weiteres zur Verfügung stehen. [¹³¹I]Lobenguan muss langsam verabreicht werden:

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Gefäßerkrankungen“ mit der Häufigkeit „häufig“ hinzuzufügen:

Hypertonie, einschließlich akuter Episoden einer hypertensiven Krise (beobachtet bei der therapeutischen Anwendung von [¹³¹I]Lobenguan).

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Packungsbeilage

Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

Bluthochdruck, einschließlich akuter Episoden von Bluthochdruck, die schwerwiegend sein können (beobachtet bei der therapeutischen Anwendung von [¹³¹I]Lobenguan).

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der revidierten Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im Mai 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	8. Juli 2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	7. September 2016

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της ή των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για το ιώδιο (131i) ιωβενγουάνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Συνολικά, υπήρξαν 10 αναφορές για υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης της υπερτασικής κρίσης. Με βάση την επανεξέταση των περιπτώσεων που αναφέρθηκαν, την επανεξέταση της βιβλιογραφίας και λαμβάνοντας υπόψη ότι η θεραπεία με υψηλή δόση ιωδίου (131i) ιωβενγουάνης προκαλεί βλάβη στα κύτταρα του όγκου με αποτέλεσμα την απελευθέρωση κατεχολαμίνης σε ορισμένους ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα ή παραγαγγλίωμα, η PRAC θεωρεί ότι η συσχέτιση ανάμεσα στο ιώδιο (131i) ιωβενγουάνη και στον κίνδυνο υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένης της υπερτασικής κρίσης, δεν μπορεί να αποκλειστεί και ως εκ τούτου, θα πρέπει να αντικατοπτρίζεται στις παραγράφους 4.4 και 4.8 των πληροφοριών προϊόντος ανάλογα.

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στην (στις) αναθεωρημένη(-ες) PSUR, η PRAC έκρινε αναγκαία την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος των φαρμάκων που περιέχουν ιώδιο (131i) ιωβενγουάνη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το ιώδιο (131i) ιωβενγουάνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) την (τις) δραστική(-ές) ουσία(-ες) ιώδιο (131i) ιωβενγουάνη παραμένει αμετάβλητη υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η άδεια/οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιώδιο (131i) ιωβενγουάνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος του ή των εγκεκριμένων σε
εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (το νέο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονα γράμματα, το διαγραμμένο κείμενο επισημαίνεται με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- **Παράγραφος 4.4**

Πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση ως εξής:

Η πρόσληψη ιωβενγουάνης από τα χρωμιόφιλα κοκκία ενδέχεται, αν και σε σπάνιες περιπτώσεις, να προκαλέσει ταχεία έκκριση νοραδρεναλίνης, η οποία μπορεί να προκαλέσει παροδική υπερτασική κρίση. Αυτό καθιστά αναγκαία την παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Η παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) και της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της χορήγησης ενδέχεται να ενδείκνυται για ορισμένους ασθενείς.

Πριν από τη χορήγηση, βεβαιωθείτε ότι οι επείγουσες καρδιακές αντιυπερτασικές θεραπείες είναι άμεσα διαθέσιμες. Η [¹³¹I] ιωβενγουάνη πρέπει να χορηγείται με αργό ρυθμό.

- **Παράγραφος 4.8**

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί στην κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) «Αγγειακή διαταραχή» με ένδειξη συχνότητας «συχνή»:

Υπέρταση, συμπεριλαμβανομένων των οξέων επεισοδίων υπερτασικής κρίσης (παρατηρείται με τη θεραπευτική χρήση [¹³¹I] ιωβενγουάνης).

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (το νέο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονα γράμματα, το διαγραμμένο κείμενο επισημαίνεται με διακριτή διαγραφή)

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 10 άτομα)

Υψηλή αρτηριακή πίεση, συμπεριλαμβανομένων των οξέων επεισοδίων υψηλής αρτηριακής πίεσης, τα οποία ενδέχεται να είναι σοβαρά (παρατηρείται με τη θεραπευτική χρήση [¹³¹I] ιωβενγουάνης).

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της αναθεωρημένης συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Μάιο του 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	8 Ιουλίου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	7 Σεπτεμβρίου 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para iobenguano de iodina (131I), las conclusiones científicas son las siguientes:

En total, ha habido 10 casos de hipertensión, incluyendo crisis hipertensivas. Basándose en la revisión de los casos notificados, en una revisión de la bibliografía y teniendo en cuenta que el tratamiento con iobenguano de iodina (131I) a dosis altas daña las células tumorales, lo que da lugar a una liberación de catecolaminas en algunos pacientes con feocromocitoma o paraganglioma, el PRAC considera que no se puede excluir una relación entre iobenguano de iodina (131I) y el riesgo de hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva, y por tanto, esto se debe reflejar en las secciones 4.4 y 4.8 de la información sobre el producto, en consecuencia.

Por lo tanto, a la vista de los datos presentados en los IPSs revisados, el PRAC consideró que los cambios en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen iobenguano de iodina (131I) estaban justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para iobenguano de iodina (131I), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen el principio activo iobenguano de iodina (131I) permanece sin cambios, sujeta a los cambios propuestos en la información sobre el producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen iobenguano de iodina (131I) y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

Modificaciones de la información del producto para los medicamentos autorizados por procedimiento nacional

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto suprimido ~~tachado mediante una línea~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- **Sección 4.4**

Se debe añadir una advertencia en los siguientes términos:

La recaptación de iobenguano en los gránulos cromafines podría, aunque raramente, causar una rápida secreción de noradrenalina lo que puede provocar una crisis hipertensiva transitoria. Esto exige la monitorización constante del paciente durante la administración. En algunos pacientes podría estar indicada la monitorización tanto del ECG como de la tensión arterial durante la administración. Antes de la administración, asegúrese de que existen tratamientos antihipertensivos de emergencia disponibles. Iobenguano [¹³¹I] se debe administrar lentamente.

- **Sección 4.8**

Se debe añadir la siguiente reacción adversa al órgano y sistema «Trastornos vasculares» con una frecuencia de «frecuente»:

Hipertensión incluyendo episodios agudos de crisis hipertensiva (observado con el uso terapéutico de [¹³¹I] iobenguano).

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto suprimido ~~tachado mediante una línea~~)

Prospecto

Posibles efectos adversos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

Hipertensión arterial incluyendo episodios agudos de hipertensión arterial que pueden ser graves (observado con el uso terapéutico de [¹³¹I] iobenguano).

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh revisado:	Reunión del CMDh en mayo de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	8 de julio de 2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	7 de septiembre de 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet jood-(¹³¹I)-jobenguaani perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kumulatiivselt on teatatud 10 hüpertensiooni, sealhulgas hüpertensiivse kriisi juhust. Teatatud juhtude hindamise ja kirjandusülevaate alusel ning arvestades, et ravi jood-(¹³¹I)-jobenguaani suurte annustega kahjustab kasvajakasv, mille tulemusel vabaneb osal feokromotsütoomi või paraganglioomiga patsientidest katehoolamiini, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et jood-(¹³¹I)-jobenguaani ja hüpertensiooni (sealhulgas hüpertensiivse kriisi) riski seost ei saa välistada ning seepärast tuleb seda kajastada ravimiteabe lõikudes 4.4 ja 4.8.

Arvestades kõnealustes perioodilistes ohutusaruannetes esitatud andmeid, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee jood-(¹³¹I)-jobenguaani sisaldavate ravimite ravimiteabes muudatuste tegemist põhjendatuks.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Jood-(¹³¹I)-jobenguaani kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on koordineerimisrühm arvamusel, et toimeainet jood-(¹³¹I)-jobenguaani sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe ei ole muutunud juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele jood-(¹³¹I)-jobenguaani sisaldavatele ravimitele, soovib koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatav tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- **Lõik 4.4**

Lisada tuleb järgmine hoiatus.

Jobenguaani seondumine kromafiinigraanulites võib, kuigi harva, põhjustada kiiret noradrenaliini sekretsiooni, mis võib põhjustada mööduvat hüpertensiivset kriisi. Selle tõttu tuleb manustamise ajal patsienti pidevalt jälgida. Osal patsientidel võib manustamise ajal olla näidustatud nii EKG kui ka vererõhu jälgimine.

Veenduge enne ravimi manustamist, et käepärast on erakorralised kardiaalsed antihüpertensiivsed ravimid. [¹³¹I]-jobenguaani tuleb manustada aeglaselt.

- **Lõik 4.8**

Organsüsteemi klassi „Vaskulaarsed häired“ tuleb esinemissagedusega „sage“ lisada järgmine kõrvaltoime:

hüpertensioon, sh hüpertensiivse kriisi ägedad episoodid (tähelestatud [¹³¹I]-jobenguaani terapeutilisel kasutamisel).

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatav tekst läbi kriipsutatud)

Pakendi infoleht

Võimalikud kõrvaltoimed

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

Kõrge vererõhk, sealhulgas kõrge vererõhu ägedad episoodid, mis võivad olla rasked (tähelestatud [¹³¹I]-jobenguaani terapeutilisel kasutamisel).

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühma läbivaadatud kokkuleppe vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühma mai 2016 koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	8. juuli 2016
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	7. september 2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt jodi(131i)-iobenguaania koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Hypertensiota ja hypertensiivistä kriisiä käsitteleviä raportteja oli kaiken kaikkiaan 10. Ilmoitettujen tapausten arvioinnin ja kirjallisuuskatsauksen perusteella ja kun otetaan huomioon, että suuriannoksen jodi(131i)-iobenguaanihoito vaurioittaa kasvainsoluja, joka aiheuttaa katekolamiinin vapautumisen joillakin feokromasytoma- tai paraganglioomapotilailla, PRAC katsoo, että jodi(131i)-iobenguaanin ja hypertension sekä hypertensiivisen kriisin riskin välistä yhteyttä ei voida sulkea pois, ja tämä tieto tulee ilmoittaa valmistetietojen kohdissa 4.4 ja 4.8.

PRAC katsoi arvioitujen määräaikaisten turvallisuusraporttien sisältämien tietojen perusteella, että muutosten tekeminen jodi(131i)-iobenguaania sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin on aiheellista.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Jodi(131i)-iobenguaania koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että jodi(131i)-iobenguaania vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuisa, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin jodi(131i)-iobenguaania sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

- **Kohta 4.4**

Seuraava varoitus lisätään:

Iobenguaanin imeytyminen kromaffiiniyväsiin voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa nopeaa noradrenaliinin erittymistä, joka taas voi johtaa ohimenevään hypertensiiviseen kriisiin. Tämän vuoksi potilasta on seurattava jatkuvasti lääkkeen annon aikana. Sekä EKG:n että verenpaineen seuranta lääkkeen annon aikana voi olla aiheenmukaista joillakin potilailla. Ennen lääkkeen antoa on varmistettava, että hätätapauksissa käytettävät sydän- ja verenpainelääkkeet ovat nopeasti saatavilla. [¹³¹]Iobenguaania on annettava hitaasti.

- **Kohta 4.8.**

Elinluokkaan verisuonisto on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on yleinen:

Hypertensio ja akuutit hypertensiivisen kriisin kohtaukset (havaittu [¹³¹]Iobenguaanin hoitokäytön yhteydessä).

Pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti yliviivattu)

Pakkausseloste

Mahdolliset sivuvaikutukset

Yleiset sivuvaikutukset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

Korkea verenpaine ja akuutit korkean verenpaineen kohtaukset, jotka voivat olla vakavia (havaittu [¹³¹]Iobenguaanin hoitokäytön yhteydessä).

Liite III

Tämän kannan toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous toukokuussa 2016
Sopimuksen liitteiden käännosten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	8. heinäkuuta 2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	7. syyskuuta 2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'iode (131i) iobenguane, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Cumulativement, il y avait 10 cas d'hypertension déclarés, y compris de crises hypertensives. Sur la base de l'évaluation des cas déclarés, de l'analyse documentaire et de la prise en compte du fait que le traitement par l'iode (131i) iobenguane à dose élevée dégrade les cellules tumorales, menant à une libération de catécholamine chez certains patients qui ont un phéochromocytome ou un paragangliome, le PRAC estime qu'une association entre l'iode (131i) iobenguane et le risque d'hypertension, y compris de crises hypertensives, ne peut être exclue et qu'il doit en être tenu compte dans les rubriques 4.4 et 4.8 des informations sur le produit.

Par conséquent, au vu des données présentées dans les PSUR évalué(s), le PRAC a estimé que les modifications apportées aux informations sur le produit des médicaments contenant de l'iode (131i) iobenguane s'imposaient.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'iode (131i) iobenguane, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la/les substance(s) active(s) iode (131i) iobenguane est inchangé sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'iode (131i) iobenguane sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicaments autorisés au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit:

L'absorption de l'iobenguane dans les granules chromaffines peut, dans de rares cas, provoquer une sécrétion rapide de noradrénaline qui peut induire une crise hypertensive éphémère. Il est donc nécessaire de mettre en place un suivi constant du patient pendant l'administration. La surveillance de l'ECG et de la tension artérielle pendant l'administration pourrait être indiquée pour certains patients.

Avant l'administration, il est nécessaire de s'assurer que des traitements cardiaques antihypertenseurs d'urgence sont disponibles. [¹³¹I] iobenguane doit être administré lentement.

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant devrait être ajouté sous le système/organe (CSO) «troubles vasculaires» avec une fréquence fréquente:

Hypertension, y compris épisodes de crise hypertensive (observé lors de l'utilisation thérapeutique de [¹³¹I]iobenguane).

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Notice

Quels sont les effets indésirables éventuels?

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10)

Pression artérielle élevée y compris épisodes aigus d'hypertension artérielle pouvant être sévères (observé lors de l'utilisation thérapeutique de [¹³¹I]iobenguane).

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord révisé du CMDh:	Mai 2016 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes:	8 juillet 2016
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	7 septembre 2016

Dodatak I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za jod (^{131}I) jobengvan, znanstveni zaključci su sljedeći:

Ukupno je bilo prijavljeno deset slučajeva hipertenzije, uključujući hipertenzivnu krizu. Na temelju pregleda prijavljenih slučajeva, pregleda literature i uzimajući u obzir činjenicu da terapija visokom dozom joda (^{131}I) jobengvana oštećuje tumorske stanice što dovodi do otpuštanja katekolamina u nekih bolesnika s feokromocitomom ili paragangliomom, PRAC smatra da nije moguće isključiti povezanost između joda (^{131}I) jobengvana i rizika od pojave hipertenzije, uključujući hipertenzivnu krizu te je u skladu s tim isto potrebno navesti u dijelovima 4.4. i 4.8. informacija o lijeku.

Stoga, s obzirom na podatke navedene u pregledanim PSUR-evima, PRAC je zaključio da su promjene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadržavaju jod (^{131}I) jobengvan bile opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je dopnio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za jod (^{131}I) jobengvan, CMDh smatra da omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadržavaju djelatnu tvar/djelatne tvari jod (^{131}I) jobengvan ostaje nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže jod (^{131}I) jobengvan.

Dodatak II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka/lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst je podcrtan i podebljan, a obrisani tekst ~~prekrižen~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4.

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Unos jobengvana u obliku granula kromafina mogao bi, iako rijetko, prouzročiti brzo izlučivanje noradrenalina što može inducirati prolaznu hipertenzivnu krizu. Stoga je tijekom primjene lijeka potreban neprekidan nadzor bolesnika. U nekih bolesnika tijekom primjene lijeka može biti indicirano praćenje EKG-a i krvnog tlaka.

Prije primjene lijeka potrebno je osigurati dostupnost hitnog srčanog antihipertenzivnog liječenja. [¹³¹I]jobengvan se mora sporo primjenjivati.

- Dio 4.8.

Sljedeću nuspojavu treba dodati pod klasifikaciju organskih sustava (od engl. *System organ class* – SOC) krvožilni poremećaji s učestalošću često:

Hipertenzija, uključujući akutne epizode hipertenzivne krize (uočene kod terapijske primjene [¹³¹I]jobengvana).

Izmjene koje treba dodati u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, a obrisani tekst je ~~prekrižen~~)

Uputa o lijeku

Moguće nuspojave

Česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

Visoki krvni tlak, uključujući akutne epizode visokog krvnog tlaka koje mogu biti teške (uočene kod terapijske primjene [¹³¹I]jobengvana).

Dodatak III.

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje izmijenjenog sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u svibnju 2016.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nacionalnim nadležnim tijelima:	8. srpnja 2016.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	7. rujna 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilanciái kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a jód (131I) jobenguánra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Összesen 10 jelentés szólt hipertenzióról, beleértve a hipertenzív krízist is. A jelentett esetek áttekintése és a szakirodalom tanulmányozása alapján, valamint annak figyelembevételével, hogy a nagy dózisu jód (131I) jobenguán kezelés károsítja a tumorsejteket, ami egyes, pheochromacytómás vagy paragangliómás betegeknél katekolamin felszabaduláshoz vezet, a PRAC úgy véli, hogy a jód (131I) jobenguán, valamint - a hipertenzív krízist is magába foglalva - a hipertenzió kockázata közötti összefüggés nem zárható ki, és ezért a kísérőirat 4.4 és 4.8 pontjában ennek megfelelően jelezni kell azt.

Ezért az áttekintett időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)ben bemutatott adatok tükrében a PRAC úgy vélte, hogy a jód (131I) jobenguán tartalmú gyógyszerek kísérőiratainak módosításai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A jód (131I) jobenguánra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a jód (131I) jobenguán hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, jód (131I) jobenguánt tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás megfelelő szakaszainak módosításai (új szöveg aláhúzva, félkövéren, törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

További figyelmeztetés szükséges az alábbiak szerint:

A jobenguán felvétele a krómaffin granulumokba ritkán, de okozhat gyors noradrenalin szekréciót, ami átmeneti hipertenzív krízist válthat ki. Ez a gyógyszer alkalmazása közben a beteg állandó monitorozását teszi szükségessé. Egyes betegeknél az EKG és a vérnyomás ellenőrzése lehet indokolt a gyógyszer beadása közben.

A beadást megelőzően győződjön meg arról, hogy a sürgősségi kardiális antihipertenzív kezelés rendelkezésre áll. A [¹³¹I]jobenguánt lassan kell beadni.

- 4.8 pont

Az „Érbetegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatást kell beilleszteni „gyakori” gyakorisággal:

Hipertenzió, beleértve a hipertenzív krízis akut epizódjait is (a [¹³¹I]jobenguán terápiás alkalmazása esetén megfigyelve).

A betegtájékoztató megfelelő szakaszainak módosításai (új szöveg aláhúzva, félkövéren, törölt szöveg áthúzva)

Betegtájékoztató

Lehetséges mellékhatások

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 személynél jelentkezhet):

Magas vérnyomás, beleértve a magas vérnyomás akut epizódjait, amelyek súlyosak lehetnek (a [¹³¹I]jobenguán terápiás alkalmazása esetén megfigyelve).

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A módosított CMDh megállapodás elfogadása:	2016. májusi CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. július 8.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. szeptember 7.

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/e
autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della Relazione di Valutazione del PRAC sui PSURs per iodio (131i) iobengvano, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Complessivamente, ci sono state 10 segnalazioni di ipertensione, inclusa una crisi ipertensiva. Sulla base dell'analisi dei casi segnalati, di una revisione della letteratura e tenuto conto che una terapia ad alto dosaggio con iodio (131i) iobengvano danneggia le cellule tumorali provocando il rilascio di catecolamina in alcuni pazienti affetti da feocromocitoma o paraganglioma, il PRAC ritiene che una associazione tra iodio (131i) iobengvano e il rischio di ipertensione compresa crisi ipertensiva non possa essere escluso e pertanto di conseguenza deve essere menzionato nelle sezioni 4.4 e 4.8 delle informazioni sul prodotto.

Pertanto, alla luce dei dati presentati nei PSUR riesaminati, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti iodio (131i) iobengvano fossero giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivi della variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su iodio (131i) iobengvano il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i il/i principio/i attivo/i iodio (131i) iobengvano sia immutato rispetto alle modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CMDh è giunto alla conclusione che l'autorizzazione/le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali nell'ambito di questa singola valutazione dello PSUR deve/devono essere modificata/e. Nella misura in cui ulteriori medicinali contenenti iodio (131i) iobengvano siano attualmente autorizzati nell'UE o siano sottoposti a future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda che tali autorizzazioni all'immissione in commercio vengano variate di conseguenza.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto del medicinale/dei medicinali autorizzato/i a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- **Paragrafo 4.4**

Un'avvertenza deve essere aggiunta come segue:

L'assunzione di iobenguano nei granuli cromaffini, anche se raramente, può causare una rapida secrezione di noradrenalina che può indurre una crisi ipertensiva transitoria. E' necessario un costante monitoraggio del paziente durante la somministrazione. Per alcuni pazienti potrebbe essere indicato il monitoraggio dello ECG e della pressione sanguigna durante la somministrazione.

Prima della somministrazione, assicurarsi che siano prontamente disponibili trattamenti cardiaci antipertensivi di emergenza. [¹³¹I] iobenguano deve essere somministrato lentamente.

- **Paragrafo 4.8**

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito del SOC dei disturbi vascolari con frequenza "comune":

Ipertensione inclusi episodi acuti di crisi ipertensiva (osservati con l'uso terapeutico di [¹³¹I] iobenguano).

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo (nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Foglio illustrativo

Possibili effetti indesiderati

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

Pressione sanguigna alta inclusi episodi acuti di pressione sanguigna alta che possono essere gravi (osservati con l'uso terapeutico di [¹³¹I] iobenguano).

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere rivisto del CMDh:	Maggio 2016 riunione del CMDh
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	8 luglio 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	7 settembre 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto jodo (131i) jobenguano periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Iš viso gauta 10 pranešimų apie hipertenzijos, įskaitant hipertenzinę krizę, atvejus. Remdamasis įregistruotų atvejų peržiūra, mokslinės literatūros apžvalga ir atsižvelgdamas į tai, kad, taikant didelių jodo (131i) jobenguano dozių terapiją, pažeidžiamos naviko ląstelės ir dėl to kai kurių feochromocitoma arba paraganglioma sergančių pacientų organizme išsiskiria katecholaminas, PRAC laikosi nuomonės, kad jodo (131i) jobenguano sąsajos su hipertenzijos, įskaitant hipertenzinę krizę, pavojumi galimybės negalima atmesti, todėl į preparato informacinių dokumentų 4.4 ir 4.8 skyrius reikia įtraukti atitinkamą informaciją.

Todėl, atsižvelgdamas į peržiūrėtuose periodiškai atnaujinamuose saugumo protokoluose pateiktus duomenis, PRAC laikėsi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra jodo (131i) jobenguano, informacinių dokumentų pakeitimai yra pagrįsti.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl jodo (131i) jobenguano, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios medžiagos jodo (131i) jobenguano, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra jodo (131i) jobenguano, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir išryškintas, išbrauktas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Tekstą reikia papildyti tokiu įspėjimu:

Jobengvano įsisavinimas chromatiniuose grūdeliuose (nors ir retai, bet) gali sukelti staigų noradrenalino išsiskyrimą, o tai gali sukelti trumpalaikę hipertenzinę krizę. Dėl šios priežasties, vartojant šį vaistą, būtina stebėti paciento būklę. Gali reikėti tikrinti kai kurių pacientų elektrokardiogramos rodiklius ir kraujospūdį. Prieš suleidžiant šį vaistą, reikia užtikrinti galimybę nedelsiant suleisti vaistų nuo arterinės hipertenzijos. [¹³¹I] jobenguanas turi būti leidžiamas iš lėto .

- 4.8 skyrius

Organų sistemos klasės (OSK) „Kraujagyslių sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodyta nepageidaujama reakcija, nurodant dažnį „dažna“:

Hipertenzija, įskaitant ūmius hipertenzinės krizės epizodus (nustatyta [¹³¹I]jobenguaną skiriant terapiniam gydymui).

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

Pakuotės lapelis

Galimas šalutinis poveikis

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

Padidėjęs kraujospūdis, įskaitant ūmius padidėjusio kraujospūdžio epizodus, kurie gali būti sunkios formos (nustatyta [¹³¹I]jobenguaną skiriant terapiniam gydymui).

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Patikslinto sutarimo priėmimas CMD(h)	2016 m. gegužės mėn. CMD(h) posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. liepos 8 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. rugsėjo 7 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par joda (131i) jobenguāna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Kopā tika saņemti 10 ziņojumi par hipertensiju, tostarp par hipertensīvo krīzi. Balstoties uz ziņoto gadījumu pārskatu, pārlūkoto literatūru, un ņemot vērā, ka intensīva joda (131i) jobenguāna terapija bojā audzēja šūnas, kas dažiem pacientiem ar feohromocitomu vai paragangliomu izraisa kateholamīna atbrīvošanos, PRAC uzskata, ka nevar izslēgt saistību starp joda (131i) jobenguānu un hipertensijas risku, tostarp hipertensīvo krīzi, un tāpēc tā būtu attiecīgi jāatspoguļo zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunktos.

Tāpēc, ņemot vērā PADZ pieejamos datus, PRAC secināja, ka izmaiņas joda (131i) jobenguāna saturošu zāļu informācijā ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt PRAC sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par joda (131i) jobenguānu, CMDh uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu joda (131i) jobenguānu, paliek nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur joda (131i) jobenguānu.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos (jaunais teksts **ir pasvītrots un izcelts**, dzēstais teksts ~~pasvītrots~~)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums.

Jobenguāna uzņemšana hromafina granulās var retos gadījumos radīt strauju noradrenalīna sekrēciju, kas var izraisīt pārejošu hipertensīvo krīzi. Tāpēc zāļu lietošanas laikā pacienti ir pastāvīgi jānovēro. Atsevišķiem pacientiem var būt indicēta EKG un asinsspiediena kontrole. Pirms zāļu ievadīšanas jāpārliedzinās, vai ir viegli pieejama neatliekamā sirds antihipertensīvā ārstēšana. [¹³¹I]jobenguāns ir jāievada lēnām.

- 4.8. apakšpunkts

Sistēmas orgānu klasifikācijā "Asinsvadu sistēmas traucējumi" jāpievieno šāda nevēlama blakusparādība ar biežumu "bieži".

Hipertensija, tostarp akūtas hipertensīvās krīzes epizodes (novēroja, lietojot [¹³¹I]jobenguānu terapeitiskās devās).

Grozījumi, kas jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos (jaunais teksts **ir pasvītrots un izcelts**, dzēstais teksts ~~pasvītrots~~)

Lietošanas instrukcija

Iespējamās blakusparādības

Bieži (var ietekmēt līdz 1 lietotājam no 10)

Augsts asinsspiediens, tostarp akūtas augsta asinsspiediena epizodes, kas var būt smagas (novēroja, lietojot [¹³¹I]jobenguānu terapeitiskās devās).

III pielikums

Šīs nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	<i>CMDh</i> sanāksmē 2016. gada maijā.
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 8. jūlijā.
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 7. septembrī.

Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal iodine (131i) iobenguane, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

B'kolloxx, kien hemm 10 rapporti ta' pressjoni għolja, inkluż kriżi ta' pressjoni għolja. Abbażi tar-reviżjoni tal-każi rrapportati, reviżjoni tal-letteratura u filwaqt li jitqies li terapija ta' iodine (131i) iobenguane b'doża għolja tagħmel ħsara liċ-ċelluli tat-tumur li twassal għal rilaxx ta' catecholamine f'xi pazjenti b'pheochromacytoma jew b'paraganglioma, il-PRAC qies li assoċjazzjoni bejn iodine (131i) iobenguane u r-riskju ta' pressjoni għolja inkluż kriżi ta' pressjoni għolja ma jistgħux jiġu esklużi u għaldaqstant dan għandu jkun rifless fis-sezzjonijiet 4.4 u 4.8 tal-informazzjoni tal-prodott kif meħtieġ.

Għalhekk, fid-dawl tad-data ppreżentata fil-PSURs riveduti, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom iodine (131i) iobenguane kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal iodine (131i) iobenguane, is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza/sustanzi attiva/attivi iodine (131i) iobenguane ma jinbidilx soġġett għall-bidliet proposti f-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt il-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom iodine (131i) iobenguane huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzati fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-thassir bl-ingassar)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

Għandha tiżdied twissija kif ġej:

It-teħid ta' iobenguane fil-granuli ta' chromaffin jista', għalkemm rari, jikkawża sekrezzjoni malajr tan-noradrenalina li tista' tinduċi kriżi ta' pressjoni għolja temporanja. Dan ikun jeħtieġ monitoraġġ kostanti tal-pazjent waqt l-għoti. Monitoraġġ kemm tal-ECG kif ukoll tal-pressjoni tad-demem waqt l-għoti jista' jkun indikat f'xi pazjenti.

Qabel l-għoti, kun żgur li l-kuri kardijaċi kontra l-pressjoni għolja huma disponibbli mill-ewwel. [¹³¹I]iobenguane għandu jingħata bil-mod.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied taħt Disturbi vaskulari fis-SOC bi frekwenza komuni:

Pressjoni għolja inklużi episodji akuti ta' kriżi ta' pressjoni għolja (osservati bl-użu terapewtiku ta' [¹³¹I]iobenguane).

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-thassir bl-ingassar)

Fuljett ta' Tagħrif

Effetti sekondarji possibbli

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

Pressjoni għolja tad-demem inklużi episodji akuti ta' kriżi ta' pressjoni għolja tad-demem li jistgħu jkunu severi (osservati bl-użu terapewtiku ta' [¹³¹I]iobenguane).

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim rivedut tas-CMDh:	Mejju 2016 laqgħa tas-CMDh
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	8 ta' Lulju 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	7 ta' Settembru 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor jodium (131i)-jobenguaan, heeft de CMD(h) de wetenschappelijke conclusies getrokken:

Er waren cumulatief tien meldingen van hypertensie, waaronder hypertensieve crisis. Op basis van de beoordeling van de gemelde gevallen, een bestudering van de literatuur en in overweging nemend dat therapie met een hoge dosis jodium (131i)-jobenguaan de tumorcellen beschadigt wat leidt tot afgifte van catecholamine bij sommige patiënten met feochromocytoom of paraganglioom, is het PRAC van mening dat een verband tussen jodium (131i)-jobenguaan en het risico op hypertensie, waaronder hypertensieve crisis, niet kan worden uitgesloten en daarom dienovereenkomstig zou moeten worden weergegeven in de rubrieken 4.4 en 4.8 van de productinformatie.

Derhalve was het PRAC, gezien de gepresenteerde gegevens in de beoordeelde PSUR('s), van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die jodium (131i)-jobenguaan bevatten, gerechtvaardigd waren.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor jodium (131i)-jobenguaan is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof jodium (131i)-jobenguaan bevat(ten) onveranderd is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die jodium (131i)-jobenguaan bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

De opname van jobenguaan in chromaffien granulaat kan, hoewel zelden, snelle secretie van noradrenaline veroorzaken wat een voorbijgaande hypertensieve crisis kan induceren. Dit vereist continue controle van de patiënt tijdens de toediening. Controle van zowel ECG als bloeddruk tijdens de toediening zou bij sommige patiënten geïndiceerd kunnen zijn. Voorafgaand aan de toediening dient ervoor te worden gezorgd dat spoedbehandelingen met antihypertensiva voor het hart onmiddellijk beschikbaar zijn. (131i)-jobenguaan dient langzaam te worden toegediend.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOC 'Bloedvataandoeningen' met de frequentie 'vaak':

Hypertensie, waaronder acute episoden van hypertensieve crisis (waargenomen bij het therapeutisch gebruik van (131i)-jobenguaan).

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiter (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Bijsluiter

Mogelijke bijwerkingen

Vaak (kan bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen)

Hoge bloeddruk, waaronder acute episoden van hoge bloeddruk, die ernstig van aard kunnen zijn (waargenomen bij het therapeutisch gebruik van (131i)-jobenguaan).

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de herziene CMD(h)-overeenkomst:	Mei 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	8 juli 2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	7 september 2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę raport oceniający komitetu PRAC dotyczący raportów PSUR dla [¹³¹I]metajodobenzyloguanidyny, wnioski naukowe są następujące:

Łącznie zgłoszono 10 przypadków wystąpienia nadciśnienia tętniczego, w tym przełomu nadciśnieniowego. Na podstawie analizy zgłoszonych przypadków i przeglądu literatury przedmiotu oraz uwzględniając fakt, iż leczenie dużymi dawkami [¹³¹I]metajodobenzyloguanidyny powoduje uszkodzenie komórek nowotworowych, prowadząc do uwolnienia katecholaminy u niektórych pacjentów z guzem chromochłonnym lub przyzwojakiem, komitet PRAC uznał, że nie można wykluczyć związku między stosowaniem [¹³¹I]metajodobenzyloguanidyny a ryzykiem nadciśnienia tętniczego, w tym przełomu nadciśnieniowego i dlatego informację taką należy zamieścić odpowiednio w punkcie 4.4 i 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W świetle danych przedstawionych w raportach PSUR, komitet PRAC uznał wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających [¹³¹I]metajodobenzyloguanidynę za uzasadnione.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących [¹³¹I]metajodobenzyloguanidyny CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną [¹³¹I]metajodobenzyloguanidynę nie zmienił się, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR powinno zostać zmienione. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające [¹³¹I]metajodobenzyloguanidynę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

Zmiany w informacji o produkcie dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w drodze procedur krajowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, a tekst usunięty jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Wchłanianie metajodobenzyloguanidyny w ziarnistościach chromochłonnych może, choć rzadko, powodować szybkie wydzielanie noradrenaliny, co może wywołać przemijający przełom nadciśnieniowy. W trakcie podawania leku konieczna jest stała obserwacja pacjenta. U niektórych pacjentów w trakcie podawania leku może być wskazane monitorowanie zarówno EKG, jak i ciśnienia tętniczego.

Przed podaniem należy upewnić się, że dostęp do ratunkowego kardiologicznego leczenia hipotensyjnego jest szybki. [¹³¹I]Metajodobenzyloguanidynę należy podawać powoli.

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia naczyniowe” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością „często”:

Nadciśnienie tętnicze, w tym ostre incydenty przełomu nadciśnieniowego (obserwowane przy zastosowaniu terapeutycznym [¹³¹I]metajodobenzyloguanidyny).

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, a tekst usunięty jest ~~przekreślony~~)

Ulotka dla pacjenta

Możliwe działania niepożądane

Częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

Podwyższone ciśnienie tętnicze, w tym ostre incydenty podwyższenia ciśnienia tętniczego, mogące mieć ciężki przebieg (obserwowane przy zastosowaniu terapeutycznym [¹³¹I]metajodobenzyloguanidyny).

Załącznik III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wprowadzania postanowienia w życie

Przyjęcie zmienionego postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDh w maju 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	8 lipca 2016 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	7 września 2016 r.

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da(s)
Autorização(ões) de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o iobenguano com iodo (131i), as conclusões científicas são as seguintes:

Cumulativamente, verificaram-se 10 notificações de hipertensão, incluindo crise hipertensiva. Com base na análise dos casos notificados, numa revisão da literatura e tendo em consideração que o tratamento com doses elevadas de iobenguano com iodo (131i) danifica as células tumorais levando à libertação de catecolaminas em alguns doentes com feocromocitoma ou paraganglioma, o PRAC considera que não se pode excluir a existência de uma associação entre o iobenguano com iodo (131i) e o risco de hipertensão, incluindo crise hipertensiva, e, por conseguinte, isso deverá ser refletido em conformidade nas secções 4.4 e 4.8 da informação do medicamento.

Por conseguinte, tendo em conta os dados apresentados no(s) RPS revisto(s), o PRAC considerou serem necessárias alterações à informação dos medicamentos que contêm iobenguano com iodo (131i).

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao iobenguano com iodo (131i), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) iobenguano com iodo (131i) não é alterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo iobenguano com iodo (131i) estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (novo texto **sublinhado e em negrito**, texto suprimido ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- **Secção 4.4**

Deve ser adicionada uma advertência nos seguintes termos:

A captação de iobenguano nos grânulos cromafins poderá, embora raramente, provocar uma rápida secreção de noradrenalina que pode induzir uma crise hipertensiva transitória. Isto torna necessário uma monitorização constante do doente durante a administração. A monitorização quer do ECG quer da pressão arterial durante a administração poderá ser indicada em alguns doentes.

Antes da administração, é necessário assegurar que estão prontamente disponíveis tratamentos cardíacos anti-hipertensivos de emergência. O iobenguano com [¹³¹I] deve ser administrado lentamente.

- **Secção 4.8**

Deve ser acrescentada a seguinte reação adversa na SOC Vasculopatias, com a frequência considerada frequente:

Hipertensão incluindo episódios agudos de crise hipertensiva (observado com o uso terapêutico de iobenguano com [¹³¹I]).

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e em negrito**, texto suprimido ~~rasurado~~)

Folheto Informativo

Efeitos secundários possíveis

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

Pressão arterial alta incluindo episódios agudos que poderão ser graves (observado com o uso terapêutico de iobenguano com [¹³¹I]).

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo revisto do CMDh:	Reunião do CMDh em maio de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	8 de julho de 2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	7 de setembro de 2016

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru iod (^{131}I) iobenguan, concluziile științifice sunt următoarele:

În total, există 10 raportări de hipertensiune arterială, care includ și crize hipertensive. În urma evaluării cazurilor raportate și a analizării literaturii de specialitate, dar și ținând cont de faptul că terapia cu doză mare de iod (^{131}I) iobenguan deteriorează celulele tumorale, conducând la eliberarea de catecolamine la unii pacienți cu feocromocitoame sau paraganglioame, PRAC consideră că nu poate fi exclusă asocierea dintre iod (^{131}I) iobenguan și riscul de hipertensiune, inclusiv de criză hipertensivă, și că, prin urmare, acest risc trebuie să fie reflectat în mod corespunzător la punctele 4.4 și 4.8 din informațiile referitoare la produs.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-urile evaluate, PRAC a considerat că modificările informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin iod (^{131}I) iobenguan sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru iod (^{131}I) iobenguan, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active iod (^{131}I) iobenguan este favorabil sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin iod (^{131}I) iobenguan sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la produs pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (textul nou a fost **subliniat și îngrosat**, iar textul șters a fost tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- **Punctul 4.4**

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Absorbția iobenguanului în granulele celulelor cromafine poate cauza, rareori, secreția rapidă de noradrenalină, care poate induce o criză hipertensivă tranzitorie. Acest lucru impune monitorizarea constantă a pacientului în timpul administrării. La unii pacienți ar putea fi indicată atât monitorizarea ECG, cât și monitorizarea tensiunii arteriale în timpul administrării.

Înainte de administrare, trebuie să se asigure disponibilitatea imediată a tratamentelor cardiace antihipertensive de urgență. Iodul [¹³¹I] iobenguan trebuie administrat lent.

- **Punctul 4.8**

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată în secțiunea Aparate, sisteme și organe, la Tulburări vasculare, ca frecventă:

Hipertensiune, inclusiv episoade acute de criză hipertensivă (observate la utilizarea terapeutică a iodului [¹³¹I] iobenguan).

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect (textul nou a fost **subliniat și îngrosat**, iar textul șters a fost tăiat)

Prospectul

Reacții adverse posibile

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

Tensiune arterială crescută, inclusiv episoade acute de creștere a tensiunii arteriale care pot fi severe (observate la utilizarea terapeutică a iodului [¹³¹I] iobenguan).

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh revizuit:	reuniunea CMDh din mai 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	08 iulie 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IA _{IN} de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	07 septembrie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre iód (131i) jobenguán sú vedecké závery nasledovné:

Celkovo bolo hlásených 10 prípadov hypertenzie vrátane hypertenznej krízy. Na základe preskúmania hlásených prípadov, prehľadu literatúry a vzhľadom na to, že liečba iód (131i) jobenguánom vo vysokých dávkach poškodzuje nádorové bunky, čo vedie u niektorých pacientov s feochromocytómom alebo paragangliómom k uvoľňovaniu katecholamínu, výbor PRAC usudzuje, že súvislosť medzi iód (131i) jobenguánom a rizikom hypertenzie vrátane hypertenznej krízy sa nemôže vylúčiť, a preto má byť uvedené v informáciách o lieku, v častiach 4.4 a 4.8.

Vzhľadom na údaje uvedené v preskúmanej správe (správach) PSUR výbor PRAC usúdil, že sú potrebné zmeny v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce iód (131i) jobenguán.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre iód (131i) jobenguán je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) účinnú látku iód (131i) jobenguán je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce iód (131i) jobenguán, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek
(lieky)**

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text je **podčiarknutý a uvedený tučným písmom**, vypustený text je ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- **Časť 4.4**

Má sa pridať toto upozornenie:

Absorpcia jobenguánu v chromatinových granulách môže v zriedkavých prípadoch zapríčiniť rýchlu sekréciu noradrenalínu, čo môže vyvolať prechodnú hypertenznú krízu. To si vyžaduje nepretržité monitorovanie pacienta počas podávania lieku. U niektorých pacientov môže byť počas podávania lieku indikované monitorovanie EKG aj krvného tlaku.

Pred podaním lieku sa uistite, že je ľahko dostupná núdzová antihypertenzívna liečba.

[¹³¹I]jobenguán sa musí podávať pomaly.

- **Časť 4.8**

Do triedy orgánových systémov Poruchy ciev s frekvenciou „časté“ sa má pridať táto nežiaduca reakcia:

Hypertenzia vrátane akútnych epizód hypertenznej krízy (pozorovaná pri terapeutickom použití [¹³¹I] jobenguánu).

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text je **podčiarknutý a uvedený tučným písmom**, vypustený text je ~~prečiarknutý~~)

Písomná informácia pre používateľa

Možné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihnúť až 1 osobu z 10)

Vysoký krvný tlak vrátane akútnych epizód vysokého krvného tlaku, ktoré by mohli byť závažné (pozorovaný pri terapeutickom použití [¹³¹I] jobenguánu).

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie revidovanej dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh v máji 2016
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	8. júla 2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	7. septembra 2016

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za jod (131i) jobengvan so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Skupno je bilo deset poročil o hipertenziji, vključno s hipertenzivno krizo. Na podlagi pregleda primerov, o katerih so poročali, in literature ter ob upoštevanju dejstva, da zdravljenje z visokim odmerkom jod (131i) jobengvana poškoduje tumorske celice, kar povzroči sproščanje kateholamina pri nekaterih bolnikih s feokromocitomom ali paragangliomom, odbor PRAC meni, da povezave med jod (131i) jobengvanom in tveganjem hipertenzije, vključno s hipertenzivno krizo, ni mogoče izključiti, zato je to treba ustrezno izraziti v poglavjih 4.4 in 4.8 informacij o zdravilu.

Odbor PRAC je zato na podlagi podatkov iz pregledanih poročil PSUR menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo jod (131i) jobengvan.

Skupina CMDh se je strinjala z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za jod (131i) jobengvan skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) učinkovino(-e) jod (131i) jobengvan, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj(-a) za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo jod (131i) jobengvan, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- **Poglavje 4.4**

Treba je dodati naslednje opozorilo:

Privzem jobengvana v kromafinih granulah lahko, čeprav redko, povzroči hitro izločanje noradrenalina, kar lahko povzroči začasno hipertenzivno krizo. Zaradi tega je treba med dajanjem zdravila stalno spremljati bolnika. Pri nekaterih bolnikih je lahko med dajanjem zdravila indicirano spremljanje EKG in krvnega tlaka.

Pred dajanjem zdravila se prepričajte, da so v nujnem primeru razpoložljiva antihipertenzivna zdravila za srce. [¹³¹I] jobengvan je treba dajati počasi.

- **Poglavje 4.8**

Organskemu sistemu „Žilne bolezni“ je treba dodati naslednje neželene učinke s pogosto pogostnostjo:

Hipertenzija, vključno z akutnimi epizodami hipertenzivne krize (opaženo pri terapevtski uporabi [¹³¹I]jobengvana).

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Navodilo za uporabo

Možni neželeni učinki

Pogosti (prizadenejo lahko največ 1 osebo od 10)

Visok krvni tlak, vključno z akutnimi epizodami visokega krvnega tlaka, ki so lahko resne (opaženo pri terapevtski uporabi [¹³¹I]jobengvana).

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Popravljen odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh maja 2016
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	8. julij 2016
Uveljavitev odločitve s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	7. september 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för jod (131I) jobenguan dras följande vetenskapliga slutsatser:

Sammanlagt har tio rapporter om hypertoni inkommit, även hypertensiv kris. Baserat på granskningen av de rapporterade fallen, en litteraturgranskning, samt med beaktande av att högdosbehandling med jod (131I) jobenguan skadar tumörcellerna, vilket leder till frisättning av katekolaminer hos vissa patienter med feokromocytom eller paragangliom, anser PRAC att ett samband mellan jod (131I) jobenguan och risken för hypertoni, även hypertensiv kris, inte kan uteslutas och därför bör framgå av avsnitt 4.4 och 4.8 i produktinformationen.

Mot bakgrund av de uppgifter som presenterats i de granskade periodiska säkerhetsuppdateringarna ansåg PRAC att ändringar behövs i produktinformationen för läkemedel som innehåller jod (131I) jobenguan.

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

Skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för jod (131I) jobenguan anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen de aktiva substanserna jod (131I) jobenguan 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 jod (131I) jobenguan för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

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

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén (ny text understruken och i fet stil, raderad text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Följande varning ska läggas till:

Upptag av jobenguan i kromaffina granulat kan i sällsynta fall orsaka en snabb utsöndring av noradrenalin, vilket kan framkalla en övergående hypertensiv kris. Detta nödvändiggör konstant observation av patienten under administreringen. Övervakning av både EKG och blodtryck kan vara indicerat hos vissa patienter.

Se till att akut hjärt-/antihypertensiv behandling finns lättillgänglig inför administreringen. Jod (¹³¹I) jobenguan måste administreras långsamt.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet "blodkärll" med frekvensen vanlig:

Hypertoni inklusive akuta episoder av hypertensiv kris (observerat i samband med terapeutisk användning av jod [¹³¹I] jobenguan).

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln (ny text understruken och i fet stil, raderad text genomstruken)

Bipacksedel

Eventuella biverkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

Högt blodtryck, även akuta episoder av högt blodtryck som kan vara allvarliga (observerat i samband med terapeutisk användning av jod [¹³¹I] jobenguan).

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s reviderade överenskommelse:	Maj 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	8 juli 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	7 september 2016