

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
αδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ιοβιτριδόλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Μετά την αξιολόγηση των περιστατικών DRESS που αναφέρθηκαν, κρίνεται ότι υπάρχουν επαρκή στοιχεία που δικαιολογούν την ενημέρωση των παραγράφων 4.3, 4.4 και 4.8 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος με αντίστοιχη ενημέρωση των παραγράφων 2 και 4 του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης. Τα στοιχεία που τεκμηριώνουν αυτή την ενημέρωση παρέχονται από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, με συνολικά έξι υποστηρικτικά περιστατικά. Όλα τα περιστατικά είναι σοβαρά, αλλά σε κανένα δεν αναφέρθηκε θανατηφόρα έκβαση. Η αιτιολογική συσχέτιση είναι πιθανή σε ένα περιστατικό, δυνατή σε ένα περιστατικό και δεν μπορεί να αποκλειστεί οριστικά στα υπόλοιπα τέσσερα περιστατικά. Καθώς η Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP), το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και το σύνδρομο Lyell ή η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση αναφέρονται ήδη στην παράγραφο 4.8, η ενημέρωση της παραγράφου 4.4 περιλαμβάνει επίσης αναφορά σε αυτές τις Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Ενέργειες (SCAR), με αντίστοιχες ενημερώσεις του φύλλου οδηγιών χρήσης, όπως απαιτείται.

Υπάρχει βιολογική ευλογοφάνεια, καθώς τα ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα είναι γνωστό ότι προκαλούν άμεσες και καθυστερημένες αλλεργικές αντιδράσεις που σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με την ωσμομοριακότητα ή/και το ιοντικό τους φορτίο.

Άλλες σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν γνωστό κίνδυνο των ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων, με το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), το σύνδρομο Lyell ή την Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) και την Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) να αναφέρονται ήδη για την ιοβιτριδόλη στο πλαίσιο των καθυστερημένων αντιδράσεων υπερευαισθησίας, και με το DRESS να περιλαμβάνεται στην παράγραφο 4.4 και 4.8 ενός άλλου ιωδιούχου σκιαγραφικού παράγοντα, του Optiray (ιοβερσόλη).

Με βάση τη συνολική εξέταση της βραδυκαρδίας που διενεργήθηκε σε αυτήν την ΕΠΠΑ, συνιστάται η ενημέρωση των πληροφοριών του προϊόντος, ώστε να συμπεριληφθεί η βραδυκαρδία. Τα στοιχεία για την τεκμηρίωση αυτής της ενημέρωσης παρέχονται από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, με συνολικά 17 αναφερθέντα περιστατικά. Όλα τα περιστατικά είναι σοβαρά και σε δεκαέξι περιστατικά η ιοβιτριδόλη είναι το μόνο πιθανολογούμενο φάρμακο. Η αιτιολογική συσχέτιση είναι πιθανή σε τέσσερα περιστατικά και δυνατή στα υπόλοιπα δεκατρία περιστατικά. Έχουν περιγραφεί οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της σχετιζόμενης με τους σκιαγραφικούς παράγοντες βραδυκαρδίας και περιλαμβάνουν υπερευαισθησία, βαγοτονικές αντιδράσεις ή αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης, ενώ η βραδυκαρδία αναφέρεται σε έναν αριθμό άλλων ιωδιούχων σκιαγραφικών παραγόντων της κατηγορίας αυτής.

Μετά την αξιολόγηση των δεδομένων που σχετίζονται με τη βραδυκαρδία, συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών που αναφέρθηκαν, κρίνεται ότι υπάρχουν επαρκή στοιχεία που δικαιολογούν την ενημέρωση της παραγράφου 4.8 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος με αντίστοιχη ενημέρωση της παραγράφου 4 του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Επιπρόσθετα, όπως ισχύει και με άλλους παράγοντες της κατηγορίας αυτής, η ταχυκαρδία είναι μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου για το Xenetix και αναφέρεται ήδη στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ. Για να διασφαλιστεί ότι οι πληροφορίες ασφάλειας που περιλαμβάνονται στο ΦΟΧ ευθυγραμμίζονται με την ΠΧΠ όσον αφορά τη βραδυκαρδία (και την ταχυκαρδία), συνιστάται η ενημέρωση του ΦΟΧ, ώστε να περιλαμβάνει τόσο την αύξηση όσο και τη μείωση της καρδιακής συχνότητας στην Παράγραφο 4.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ιοβιτριδόλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ιοβιτριδόλη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιοβιτριδόλη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Συνιστώνται οι παρακάτω αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τη δραστική ουσία ιοβιτριδόλη (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή):

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.3

Ιστορικό μείζονος άμεσης ή καθυστερημένης δερματικής αντίδρασης (βλ. παραγράφους **4.4** και 4.8) στην ένεση ιοβιτριδόλης.

Παράγραφος 4.4

4.4.2. Προφυλάξεις κατά τη χρήση

4.4.2.1 Δυσανεξία σε ιωδιούχους σκιαγραφικούς παράγοντες:

Πριν από την εξέταση:

.....

- Ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για την πιθανότητα εμφάνισης καθυστερημένων αντιδράσεων (για έως και 7 ημέρες) (βλ. παράγραφο 4.8, Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCAR), όπως η αντίδραση στο φάρμακο/εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell ή TEN) και η οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP), που μπορούν να είναι απειλητικές για τη ζωή, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ιοβιτριδόλη (βλ. παράγραφο 4.8, Ανεπιθύμητες ενέργειες). Κατά το χρόνο έναρξης οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σοβαρές δερματικές αντιδράσεις. Η ιοβιτριδόλη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως όταν πιθανολογείται μια σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας. Εάν ο ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια μετά από χρήση ιοβιτριδόλης, η ιοβιτριδόλη δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί στον συγκεκριμένο ασθενή σε καμία χρονική στιγμή (βλ. παράγραφο 4.3).

Παράγραφος 4.8

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στην κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού» με συχνότητα «μη γνωστή».

Αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στην κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) «Καρδιαγγειακές διαταραχές» με συχνότητα «σπάνια».

Βραδυκαρδία

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2

Μην χρησιμοποιήσετε το Xenetix:

- **Εάν έχετε παρουσιάσει στο παρελθόν σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή ξεφλούδισμα του δέρματος, σχηματισμό φυσαλίδων ή/και έλκη του στόματος μετά τη λήψη του Xenetix.**

.....

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν την εξέταση, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν βρίσκεστε σε κάποια από τις ακόλουθες καταστάσεις:

- Είχατε εμφανίσει αντίδραση στο παρελθόν σε ένα ιωδιούχο σκιαγραφικό μέσο κατά τη διάρκεια εξέτασης.

- έχετε παρουσιάσει στο παρελθόν σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή ξεφλούδισμα του δέρματος, σχηματισμό φυσαλίδων ή/και έλκη του στόματος μετά τη λήψη του Xenetix ή άλλου ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου.

.....

- Έχετε κάποια άλλη νόσο.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Xenetix:

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με τη χρήση του Xenetix, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell ή TEN) και οξεία εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP), που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.

Εάν παρουσιάσετε σοβαρό εξάνθημα ή οποιοδήποτε άλλο από αυτά τα δερματικά συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Παράγραφος 4: Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

«Υπάρχει μικρός κίνδυνος (σπάνια) να εμφανίσετε αλλεργική αντίδραση στο Xenetix. Τέτοιες αντιδράσεις μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί σε εξαιρετικές περιπτώσεις να οδηγήσουν σε καταπληξία (σοκ) (πολύ σπάνια περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης που θα μπορούσε να θέσει τη ζωή σας σε κίνδυνο). Η αλλεργία μπορεί να αναγνωριστεί από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- αντιδράσεις που εμφανίζονται πολύ γρήγορα (συνήθως εντός μίας ώρας) με εξανθήματα στο δέρμα, ερυθρότητα (ερύθημα) και κνησμό (τοπικά ή εκτεταμένα εξανθήματα), αιφνίδιο οίδημα του προσώπου και του αυχένα (αγγειονευρωτικό οίδημα)
- αντιδράσεις που εμφανίζονται αργότερα στο δέρμα, δηλαδή κόκκινα σπυράκια (κηλιδώδη ή βλατιδώδη εξανθήματα) και σε εξαιρετικές περιπτώσεις, σοβαρές εκτεταμένες δερματικές βλάβες με εμφάνιση φυσαλίδων στο σώμα (σύνδρομο Lyell ή Stevens-Johnson), **ερυθρό, εκτεταμένο εξάνθημα με απολέπιση και μικρά εξογκώματα κάτω από το δέρμα και φυσαλίδες που συνοδεύεται από πυρετό κατά την έναρξη της θεραπείας (οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση) ή εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος, αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, ανωμαλίες του αίματος (ηωσινοφιλία), διόγκωση των λεμφαδένων και**

προσβολή άλλων οργάνων του σώματος (αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, το οποίο είναι γνωστό επίσης ως σύνδρομο DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας σε φάρμακο). Βλ. επίσης παράγραφο 2.

.....

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Επιδράσεις στην καρδιά και στα αιμοφόρα αγγεία, **συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης ή της μειωμένης καρδιακής συχνότητας»**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Ιανουάριος 2020
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	15 Μαρτίου 2020
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	14 Μαΐου 2020