

I lisa

**Teaduslikud järeldused ja müügiloo (müügilubade) tingimuste
muutmise alused**

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet jobitridooli perioodilise ohutusuaruande (perioodiliste ohutusuaruannete) kohta, on komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsiooni (DRESS) teatatud juhtude hindamise tulemusena leitakse, et on piisavalt tõendeid, mis õigustavad muudatuste tegemist ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.3, 4.4 ja 4.8 ning pakendi infolehe vastavatesse lõikudesse 2 ja 4. Tõendeid selle õigustuseks pakuvad turuletulekujärgsed andmed, mille seas on kokku kuus toetavat juhtumit. Kõik juhtumid on tõsised, kuid ükski teatatud juhtudest ei olnud surmlõppega. Põhjuslik seos on ühel juhul tõenäoline, ühel juhul võimalik ja ülejäänud neljal juhul ei saa seda kindlalt välistada. Kuna äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja Lyelli sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs on juba loetletud lõigus 4.8, sisaldab muudetud versioon lõigus 4.4 ka viidet nendele rasketele kutaansetele kõrvaltoimetele, koos vastavate muudatustega pakendi infolehel, nagu nõutud.

Bioloogiline usutavus on olemas, kuna joodi sisaldavad kontrastained põhjustavad teadaolevalt koheseid ja hilinenud allergilisi reaktsioone, mis on suuresti seotud nende osmolaarsuse ja/või ioonlaenguga.

Muud rasked kutaansed kõrvaltoimed on hästi teada risk joodi sisaldavate kontrastainete kasutamisel, millest SJS, Lyelli sündroom ning TEN ja AGEP on juba loetletud jobitridooli puhul hilinenud ülitundlikkusreaktsioonide kontekstis, ja DRESS-sündroom on lisatud ühe teise joodi sisaldava kontrastaine, Optiray (joversool) lõikudesse 4.4 ja 4.8.

Selles perioodilises ohutusuaruandes toodud bradükardia kumulatiivse ülevaate põhjal on soovitatav ravimiteavet muuta nii, et see sisaldaks ka bradükardiat. Tõendeid selle õigustuseks pakuvad turuletulekujärgsed andmed, kus on kokku 17 teatatud juhtu. Kõik juhud on tõsised ja kuueteistkümnel juhul on jobitridool ainus kahtlusalune ravim. Põhjuslik seos on tõenäoline neljal juhul ja ülejäänud kolmeteistkümnel juhul võimalik. Kirjeldatud on bradükardia patofüsioloogilisi mehhanisme seoses kontrastainetega, sealhulgas ülitundlikkust, vasovagaalseid reaktsioone või atsetüülkoliini esteraasi pärssivat toimet ning bradükardiat on loetletud paljude teiste joodi sisaldavate kontrastainete puhul seoses selle rühma ravimitega.

Pärast bradükardiat, sealhulgas teatatud juhtumeid, puudutavate andmete hindamist leitakse, et on piisavalt tõendeid ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.8 muutmiseks koos pakendi infolehe lõigu 4 vastava muutmisega.

Lisaks on tahhükardia sarnaselt teiste selle rühma ainetega Xenetix'i teadaolev kõrvaltoime ja see on varem loetletud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8. Tagamaks, et pakendi infolehes sisalduv ohutusteave on bradükardia (ja tahhükardia) osas kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttega, soovitatakse pakendi infolehte muuta, lisades lõiku 4 nii südame löögisageduse suurenemise ja vähenemise.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Jobitridooli kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm arvamusel, et jobitridooli sisaldava(te) ravimi(te) kasu ja riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse kavandatud muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostöörühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kuivõrd Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele jobitridooli sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostöörühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te)
ravimiteabes**

Toimeainet jobitridooli sisaldavate ravimite ravimiteabesse soovitatakse teha järgmised muudatused (uus tekst **on alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst on läbi kriipsutatud):

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.3

Anamneesis **jobitridooli** süstimisel ilmnenud oluline naha kohene või hilinenud reaktsioon (vt lõigud **4.4** ja 4.8);

Lõik 4.4

4.4.2 Ettevaatusabinõud kasutamisel

4.4.2.1 Joodi sisaldavate kontrastainete talumatus:

Enne uuringut:

.....

- Patsienti tuleb teavitada hilinenud reaktsioonide (kuni 7 päeva) võimalikkusest (vt lõik 4.8 „Kõrvaltoimed“).

Rasked nahareaktsioonid

Jobitridooli saanud patsientidel on teatatud rasketest nahareaktsioonidest (SCAR), näiteks eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsioon/lööve (DRESS), Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom või TEN) ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), mis võivad olla eluohtlikud (vt lõik 4.8 „Kõrvaltoimed“). Uuringu alustamisel tuleb patsiente teavitada nähtudest ja sümptomitest ning neid tuleb jälgida hoolikalt raskete nahareaktsioonide suhtes. Raske ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse korral tuleb jobitridooli kasutamine kohe katkestada. Kui patsiendil on jobitridooli kasutamisel tekkinud raske nahareaktsioon, ei tohi sellele patsiendile jobitridooli enam mitte kunagi uuesti manustada (vt lõik 4.3).

Lõik 4.8

Jaotise „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ alla tuleb lisada järgmine kõrvaltoime sagedusega „teadmata“:

Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsioon (DRESS) (vt lõik 4.4).

Jaotise „Südame ja veresoonehaigused“ alla tuleb lisada järgmine kõrvaltoime sagedusega „harv“:

Bradükardia

Pakendi infoleht

Lõik 2:

Ärge kasutage Xenetix'i:

- **kui teil on pärast Xenetix'i võtmist tekkinud varasemalt tugev nahalööve või naha ketendamine, villid ja/või suuhaavandid.**

.....

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne uuringut peate oma arsti teavitama, kui teil on mõni järgmistest olukordadest:

-teil on varem tekkinud uuringu ajal reaktsioon joodi sisaldava kontrastaine vastu;

-teil on pärast Xenetix'i või mõne muu joodi sisaldava kontrastaine varasemat kasutamist tekkinud raske nahalööve või naha ketendamine, villid ja/või suuhaavandid.

.....

-Teil on mõni muu haigus.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Xenetix:

Xenetix'i kasutamisega seoses teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, sealhulgas eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsioonist (DRESS), Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (Lyelli sündroom või TEN) ja ägedast eksantematoosist pustuloosist (AGEP), mis võib olla eluohtlik.

Kui teil tekib tõsine lööve või mõni nimetatud nahasümptomitest, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse.

Lõik 4: Võimalikud kõrvaltoimed

„On olemas väike risk (harv), et teil tekib Xenetix'i suhtes allergiline reaktsioon. Sellised reaktsioonid võivad olla rasked ja erandjuhtudel põhjustada šoki (väga harv allergilise reaktsiooni juhtum, mis võib teie elu ohtu seada). Allergia võib ära tunda järgmiste nähtude järgi:

- väga kiiresti (sageli tunni aja jooksul) ilmnevad reaktsioonid nagu naha vistrikud, punetus (erüteem) ja sügelus (lokaalne või ulatuslik nõgestõbi), näo ja kaela järsk turse (angioneurootiline turse);
- hiljem nahal ilmnevad reaktsioonid, nt punased vistrikud (makulaarsed või papulaarsed lööbed) ja erandjuhtudel rasked ulatuslikud nahakahjustused koos villide ilmnemisega kehal (Lyelli või Stevensi-Johnsoni sündroom), **punane, ketendav ulatuslik lööve koos nahaaluste muhkude ja villidega, millega kaasneb ravi alguses palavik (äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos) või ulatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur, maksaensüümide aktiivsuse tõus, kõrvalekalded verenäituses (eosinofiilia), suurenenud lümfisõlmed ja muude keha organite kaasatus (eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsioon, mida tuntakse ka kui DRESS-sündroomi või ravimite ülitundlikkuse sündroomi).** Vt ka lõik 2.

.....

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

- Mõju südamele ja veresoontele, **sealhulgas südame löögisageduse suurenemine või vähenemine**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma koosolek jaanuaris 2020
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	15. märts 2020
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	14. mai 2020