

Prilog I.

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

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za jobitridol, znanstveni zaključci su sljedeći:

Nakon ocjene prijavljenih slučajeva reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, smatra se da postoji dovoljno dokaza koji opravdavaju ažuriranje dijelova 4.3, 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka uz odgovarajuće ažuriranje dijelova 2 i 4 upute o lijeku. Podaci prikupljeni nakon stavljanja lijeka u promet uz ukupno šest potkrepljujućih slučajeva služe kao dokaz koji podupire ažuriranja. Svi slučajevi su ozbiljni, ali kod nijednog od njih nije prijavljen smrtni ishod. Uzročnost je vjerojatna u jednom slučaju, moguća isto u jednom slučaju te se ne može definitivno isključiti u ostala četiri slučaja. Budući da su akutna generalizirana egzantematozna pustuloza, Stevens-Johnsonov sindrom i Lyellov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza već navedeni u dijelu 4.8, ažuriranje dijela 4.4 ujedno navodi te teške kožne nuspojave uz odgovarajuća ažuriranja upute o lijeku, prema potrebi.

Biološka mogućnost postoji jer je poznato da jodirana kontrastna sredstva uzrokuju trenutne i odgođene alergijske reakcije uglavnom povezane s njihovom osmolarnosti i/ili ionskim nabojem.

Druge teške kožne nuspojave poznat su rizik primjene jodiranih kontrastnih sredstava te su Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza već navedene za jobitridol u kontekstu odgođenih reakcija preosjetljivosti, a reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima je uvrštena u dijelove 4.4 i 4.8 drugog jodiranog kontrastnog sredstva, Optiray (joversol).

Na temelju kumulativnog pregleda bradikardije napravljenog u ovom PSUR-u preporučuje se ažuriranje informacija o lijeku kako bi uvrstile bradikardiju. Podaci prikupljeni nakon stavljanja lijeka u promet uz ukupno 17 prijavljenih slučajeva služe kao dokaz koji podupire ažuriranje. Svi slučajevi su ozbiljni i u šesnaest slučajeva je jobitridol jedini lijek na koji se sumnja da je uzrokovao prijavljenu reakciju. Uzročnost je vjerojatna u četiri slučaja i moguća u ostalih trinaest slučajeva. Opisani su patofiziološki mehanizmi za bradikardiju u vezi s kontrastnim sredstvima, uključujući preosjetljivost, vazovagalne reakcije ili inhibiciju acetilkolinesteraze, te je bradikardija navedena za niz drugih jodiranih kontrastnih sredstava unutar skupine.

Nakon ocjene podataka o bradikardiji, uključujući prijavljene slučajeve, smatra se da postoji dovoljno dokaza koji opravdavaju ažuriranje dijela 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka uz odgovarajuće ažuriranje dijela 4 upute o lijeku.

Osim toga, slično kao i kod drugih sredstava u skupini, tahikardija je poznata nuspojava Xenetixa te je prethodno bila navedena u dijelu 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka. Kako bi osigurali da su informacije o sigurnosti primjene u uputi o lijeku usklađene sa sažetkom opisa svojstava lijeka u vezi s bradikardijom (i tahikardijom) preporučuje se ažuriranje upute o lijeku kako bi se uvrstila i povećana i smanjena srčana frekvencija u dijelu 4.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za jobitridol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) jobitridol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže jobitridol trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Preporučuju se sljedeće izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže djelatnu tvar jobitridol (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~):

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.3

Prethodne značajne trenutne ili odgođene kožne reakcije na injekciju jobitridola (vidjeti dio ~~4.3~~ **4.4** i 4.8);

Dio 4.4

4.4.1.2 Mjere opreza pri uporabi

4.4.1.2.1 Nepodnošenje jodiranih kontrastnih sredstava:

Prije obavljanja pretrage:

.....

- Bolesnik mora biti informiran o mogućim odgođenim reakcijama (unutar 7 dana nakon pretrage) (vidjeti dio 4.8).

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave koje mogu ugroziti život, kao što su reakcija na lijek/osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza) i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza, prijavljene su u bolesnika koji su primali jobitridol (vidjeti dio 4.8). Na početku liječenja treba upozoriti bolesnike na znakove i simptome teških kožnih reakcija te ih pomno nadzirati radi moguće pojave istih. Potrebno je prekinuti primjenu jobitridola odmah nakon pojave sumnje na tešku reakciju preosjetljivosti. Ako se u bolesnika pojavi teška kožna nuspojava kod primjene jobitridola, jobitridol se nikad više ne smije ponovo primijeniti u tog bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ s učestalošću „nepoznato“:

reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (vidjeti dio 4.4)

Sljedeću nuspojavu treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Srčani poremećaji“ s učestalošću „rijetko“:

bradikardija

Uputa o lijeku

Dio 2:

Xenetix Vam ne smije biti primijenjen:

- **ako ste ranije imali težak kožni osip ili ljuštenje kože, mjehuriće i/ili čireve u ustima nakon primjene Xenetixa.**

.....

Upozorenja i mjere opreza

Prije početka pretrage obavezno obavijestite liječnika ukoliko se nešto od navedenog odnosi na Vas:

- ako ste ranije imali reakciju na jodirano kontrastno sredstvo tijekom pregleda

- ako ste ranije imali težak kožni osip ili ljuštenje kože, mjehuriće i/ili čireve u ustima nakon uzimanja Xenetixa ili kojeg drugog jodiranog kontrastnog sredstva.

.....

- ako bolujete od bilo koje druge bolesti.

Budite posebno oprezni sa Xenetixom:

Ozbiljne kožne reakcije koje mogu ugroziti život, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lyellov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza) i akutnu egzantematoznu pustulozu, prijavljene su kod primjene Xenetixa.

Ako dobijete ozbiljan osip ili neki drugi od navedenih kožnih simptoma, odmah se obratite svom liječniku ili potražite medicinsku pomoć.

Dio 4: Moguće nuspojave

Postoji mala opasnost (rijetko) da ćete imati alergijsku reakciju na Xenetix. Takve reakcije mogu biti teške i mogu iznimno dovesti do šoka (vrlo rijedak slučaj alergijske reakcije koji može ugroziti život). Alergija se može prepoznati prema sljedećim učincima:

- reakcije koje se vrlo brzo pojavljuju (često u roku od jednog sata) s bubuljicama na koži, crvenilom (eritem) i svrbežom (lokalizirana ili proširena urtikarija), iznenadnim oticanjem lica i vrata (angioneurotski edem)
- reakcije koje se kasnije pojavljuju na koži, tj. crvene bubuljice (makularne ili papularne erupcije) i, u iznimnim slučajevima, ozbiljne proširene kožne lezije s pojavom mjehurića na tijelu (Lyellov ili Stevens-Johnsonov sindrom), **crven, ljuskav, rasprostranjen osip s izraslinama pod kožom i mjehurićima uz vrućicu na početku liječenja (akutna generalizirana egzantematozna pustuloza) ili rasprostranjen osip, visoka temperatura tijela, povišene vrijednosti jetrenih enzima, poremećaji krvi (eozinofilija), povećani limfni čvorovi i zahvaćenost drugih tjelesnih organa (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima poznata i kao DRESS (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) ili sindrom preosjetljivosti na lijek).** Pogledajte i dio 2.

.....

Ostale moguće nuspojave:

- Učinci na srce i krvne žile, uključujući povećanu ili smanjenu srčanu frekvenciju

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u siječnju 2020. godine
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	15/03/2020
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	14/05/2020