

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a jobitridolra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A bejelentett DRESS- (eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció) esetek kiértékelését követően úgy gondolják, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján indokolt az alkalmazási előírás 4.3, 4.4 és 4.8 pontjának, valamint ennek megfelelően a betegájékoztató 2. és 4. pontjának módosítása. Az ezt alátámasztó bizonyítékok forgalomba hozatal utáni adatokból származnak, összesen hat esettel. Mindegyik eset súlyos, de egyiknél sem számoltak be halálos kimenetelről. Az ok-okozati összefüggés egy esetben valószínű, egy esetben lehetséges, a fennmaradó négy esetben pedig nem zárható ki bizonyossággal. Mivel az akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP), a Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és a Lyell-szindróma vagy toxikus epidermális necrolysis (TEN) már szerepel a 4.8 pontban, a 4.4 pont módosításának része az utalás ezekre a súlyos nemkívánatos bőrreakciókra, összhangban frissítve a betegájékoztatóban az előírtak szerint.

A biológiai valószínűség magyarázata, hogy a jódtartalmú kontrasztanyagok ismertén azonnali és késleltetett allergiás reakciókat okoznak, nagyrészt ozmolaritásukkal és/vagy ionos töltésükkel összefüggésben.

A jódtartalmú kontrasztanyagok jól ismert kockázatát képezik egyéb súlyos nemkívánatos bőrreakciók: a SJS, a Lyell-szindróma vagy TEN, valamint az AGEP már szerepel a jobitridol alkalmazási előírásában a késleltetett túlérzékenységi reakciók vonatkozásában, a DRESS-t pedig egy másik jódtartalmú kontrasztanyag, az Optiray (joverzol) alkalmazási előírásának 4.4 és 4.8 pontja tartalmazza.

A bradycardia ezen PSUR keretében végzett kumulatív vizsgálata alapján javasolt a kísérőiratok kiegészítése a bradycardiával. Az ezt indokló bizonyítékok forgalomba hozatal utáni adatokból származnak, összesen 17 jelentett esettel. Mindegyik eset súlyos, és tizenhat esetben a jobitridol az egyetlen összefüggésbe hozható gyógyszer. Az ok-okozati összefüggés négy esetben valószínű, a további tizenhárom esetben pedig lehetséges. A kontrasztanyagokkal összefüggő bradycardia kórélettani mechanizmusai között leírtak túlérzékenységet, vasovagalis reakciókat, illetve acetil-kolinészteráz-gátlást, és a bradycardia szerepel számos más jódtartalmú kontrasztanyagnál ebben a gyógyszercsoportban.

A bradycardiával kapcsolatos adatok, köztük a bejelentett esetek, kiértékelését követően úgy tekinthető, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján indokolt az alkalmazási előírás 4.8 pontjának, valamint ennek megfelelően a betegájékoztató 4. pontjának módosítása.

Ezenkívül, hasonlóan, mint a gyógyszercsoport más készítményeinél, a tachycardia a Xenetix ismert gyógyszer mellékhatása, és már korábban bekerült az alkalmazási előírás 4.8 pontjába. Annak érdekében, hogy a betegájékoztató bradycardiára (és tachycardiára) vonatkozó biztonságossági tájékoztatása megfeleljen az alkalmazási előírásban szereplő információnak, javasolt a betegájékoztatót úgy módosítani, hogy mind a felgyorsult, mind a lelassult szívverés szerepeljen a 4. pontban.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A jobitridolra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a jobitridol hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) 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, jobitridolt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

**A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak
módosításai**

A jobitridol hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőirataiban a következő módosítások végzése javasolt (az új szöveg **aláhúzva és vastag betűvel kiemelve**, a törölt szöveg ~~áthúzva~~):

Alkalmazási előírás

4.3 pont

A ~~j~~obitridol injekcióval szemben súlyos azonnali vagy késleltetett bőrreakció a kórelőzményben (lásd **4.4 és** 4.8 pont).

4.4 pont

4.4.2 Az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

4.4.2.1 Jódtartalmú kontrasztanyagokkal szembeni intolerancia:

A vizsgálat előtt:

.....

- A beteget tájékoztatni kell az (akár 7 nap múlva jelentkező) késleltetett reakciók lehetőségéről (lásd 4.8 pont, Nemkívánatos hatások, mellékhatások).

Súlyos nemkívánatos bőrreakciók

Súlyos nemkívánatos bőrreakciókról (SCAR) számoltak be olyan betegeknél, akiknek jobitridolt adtak be, például DRESS-ről (eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció), Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxikus epidermalis necrolysisről (Lyell-szindróma vagy TEN) és akut generalizált exanthematosus pustulosisról (AGEP), amelyek életveszélyesek lehetnek (lásd 4.8 pont, Nemkívánatos hatások, mellékhatások). A beadás kezdetekor fel kell hívni a betegek figyelmét a jelekre és a tünetekre, és szorosan figyelni kell a súlyos bőrreakciók jelentkezését. Súlyos túlérzékenységi reakció gyanúja esetén azonnal le kell állítani a jobitridol alkalmazását. Ha a betegnél jobitridol alkalmazása mellett súlyos nemkívánatos bőrreakció alakul ki, a jobitridol a betegnél soha többé nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

4.8 pont

A következőt kell feltüntetni „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” sorban „Nem ismert” gyakoriságú mellékhatásként:

DRESS (eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció) (lásd 4.4 pont).

A következőt kell feltüntetni a „Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek” sorban „Ritka” gyakoriságú mellékhatásként:

Bradycardia

Betegtájékoztató

2. pont:

Ne alkalmazza a Xenetix-et:

- **ha a Xenetix alkalmazása után korábban már jelentkezett Önnél súlyos bőrkiütés vagy bőrhámlás, bőrhólyagosodás és/vagy szájkisebesedés.**

.....

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A vizsgálat előtt tájékoztassa az orvost, ha a következők bármelyike igaz Önre:

- Önnél már fordult elő allergiás reakció jódtartalmú kontrasztanyaggal szemben vizsgálat közben.

- Ha a Xenetix vagy más jódtartalmú kontrasztanyag alkalmazása után korábban már jelentkezett Önnél súlyos bőrkiütés vagy bőrhámlás, bőrhólyagosodás és/vagy szájkisebesedés.

.....

- Bármilyen más betegsége van.

Legyen különösen körültekintő a Xenetix-szel:

A Xenetix alkalmazása mellett súlyos bőrreakciókról, például eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS-ről), Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxikus epidermális nekrolízisről (Lyell-szindróma vagy TEN) és akut generalizált exantematózus pustulózisról (AGEP), számoltak be, amelyek életveszélyesek lehetnek.

Ha súlyos kiütés vagy ezen bőrtünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy kérjen orvosi segítséget.

4. pont: Lehetséges mellékhatások

„Fennáll annak a csekély kockázata (ritka), hogy allergiás reakciója alakul ki a Xenetix-re. Ezek a reakciók súlyosak lehetnek, és kivételes esetben sokkos állapotot eredményezhetnek (ez egy nagyon ritka életveszélyes allergiás reakció). Az allergia a következőkről ismerhető fel:

- nagyon gyorsan (gyakran egy órán belül) jelentkező reakciók – kidudorodások a bőrön, bőrpír (eritéma) és viszketés (adott helyen vagy kiterjedt csalánkiütés), az arc és a nyak hirtelen bedagadása (angioneurotikus ödéma);
- a bőrön később jelentkező reakciók, vagyis vörös kidudorodások (makuláris vagy papuláris eruptiók) és kivételes esetben súlyos, kiterjedt bőrelváltozások, testszerte hólyagképződéssel (Lyell- vagy Stevens–Johnson-szindróma), **a kezelés kezdetekor vörös, hámló, kiterjedt kiütés bőr alatti dudorokkal, valamint hólyagokkal, amit láz kísér (akut generalizált exantematózus pustulózis), illetve kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet, megemelkedett májenzimszintek, vérképtérítés (eozinofília – az egyik fehérvérsejt-típus megemelkedett szintje), megnagyobbodott nyirokcsomók, valamint más szervek érintettsége (eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, más néven DRESS vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma). Lásd még a 2. pontot.**

.....

Egyéb lehetséges mellékhatások:

- A szívre és az erekre kifejtett hatás, **ideértve a felgyorsult, illetve lelassult szívverést**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2020. januári CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2020.03.15
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2020.05.14