

I priedas

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

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atliko jobitridolio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Įvertinus praneštus *DRESS* atvejus, manoma, kad yra pakankamai įrodymų, kad reikia atnaujinti vaistinio preparato charakteristikų santraukos 4.3, 4.4 ir 4.8 skyrius, atitinkamai atnaujinant pakuotės lapelio 2 ir 4 skyrius. Tai pagrindžiantys įrodymai, gauti po vaistinio preparato pateikimo į rinką, remiantis iš viso šešiais atvejais. Visi atvejai yra sunkūs, tačiau nei vienu atveju nepranešta apie mirtinas komplikacijas. Priežastinis ryšys yra tikėtinas vienu atveju, galimas vienu atveju ir negali būti visiškai atmestas likusiais keturiais atvejais. Kadangi ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (*AGEP*), Stivenso-Džonsono sindromas (*SJS*) ir Lyelio sindromas arba toksinė epidermio nekrolizė (*TEN*) jau yra išvardytos 4.8 skyriuje, 4.4 skyriaus atnaujinimas taip pat apima nuorodą į šias sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (*SCAR*), atitinkamai atnaujinant pakuotės lapelį kaip reikalaujama.

Biologinis patikimumas egzistuoja, nes žinoma, kad kontrastinės medžiagos, kurių sudėtyje yra jodo, sukelia ūmines ir uždelstas alergines reakcijas, daugiausia susijusias su jų osmolingumu ir (arba) jonų krūviu.

Kitos sunkios nepageidaujamos odos reakcijos yra gerai žinoma kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra jodo, rizika, įskaitant *SJS*, Lyelio sindromą arba *TEN* ir *AGEP* reakcijas, jau išvardytas jobitridoliui kaip uždelstas padidėjusio jautrumo reakcijas, o *DRESS* yra įtraukta į kito kontrastinio preparato, kurio sudėtyje yra jodo, *Optiray* (*ioversol*), 4.4 ir 4.8 skyrius.

Remiantis šiame *PASP* atlikta kaupiamąja bradikardijos apžvalga, rekomenduojama, kad informacija apie vaistinį preparatą būtų atnaujinta įtraukiant bradikardiją. Tai pagrindžiantys įrodymai, gauti po vaistinio preparato pateikimo į rinką, remiantis iš viso 17 praneštų atvejų. Visi atvejai yra sunkūs atvejai, o šešiolika atvejų jobitridolis yra vienintelis įtariamas vaistinis preparatas. Priežastinis ryšys yra tikėtinas keturiais atvejais, o galimas likusiais trylika atvejų. Aprašyti patofiziologiniai bradikardijos, susijusios su kontrastinėmis medžiagomis, mechanizmai, įskaitant padidėjusį jautrumą, vazovagalinės reakcijos ar acetilcholinesterazės slopinimą, o daugelio kitų kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra jodo, atveju nurodyta bradikardija.

Įvertinus duomenis apie bradikardiją, įskaitant praneštus atvejus, manoma, kad yra pakankamai įrodymų, leidžiančių atnaujinti vaistinio preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrių ir atitinkamai atnaujinti pakuotės lapelio 4 skyrių.

Be to, tachikardija, kaip ir kiti šios klasės vaistiniai preparatai, yra žinomas *Xenetix* nepageidaujamas reiškinys ir anksčiau buvo įtrauktas į preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrių. Siekiant užtikrinti, kad pakuotės lapelyje pacientui informacija apie bradikardiją (ir tachikardiją) būtų suderinta su *PCS*, rekomenduojama atnaujinti pakuotės lapelį pacientui, į 4 skyrių įtraukiant širdies ritmo pagreitėjimą ar sulėtėjimą.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl jobitridolio, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio preparato (-ų), kurio sudėtyje yra jobitridolio, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs, su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti 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 jobitridolio, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl CMD(h) rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį CMD(h) sutarimą.

II priedas

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, išbrauktas tekstas – ~~perbrauktas~~):

Preparatų charakteristikų santrauka

4.3 skyrius:

Pagrindinės greito tipo ar uždelstos odos reakcijos (žr. **4.4** ir 4.8 skyrius) į **jobitridolio** injekciją anamnezė;

4.4 skyrius:

4.4.2 Atsargumo priemonės naudojant vaistinį preparatą

4.4.2.1 Kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra jodo, netoleravimas:

Prieš apžiūrą:

.....

- Pacientas turi būti informuotas apie uždelstą reakciją (iki 7 dienų) (žr. 4.8 skyrių, Nepageidaujamas poveikis).

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SCAR), tokios kaip reakcija į vaistinį preparatą / išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS), Stivenso ir Džonsono sindromas (SJS), toksinė epidermio nekrolizė (Lyelio sindromas arba TEN) ir ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (AGEP), kurios gali būti pavojingos gyvybei, buvo užregistruotos pacientams, kuriems buvo skirta jobitridolio (žr. 4.8 skyrių, nepageidaujamas poveikis). Gydomo pradžioje pacientai turi būti informuojami apie požymius ir simptomus bei atidžiai stebimi, ar nėra sunkių odos reakcijų. Įtarus sunkią padidėjusio jautrumo reakciją, jobitridolio vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. Jei pacientui pasireiškė sunki odos nepageidaujama reakcija, vartojant jobitridolį, jo vartoti jokių būdu negalima (žr. 4.3 skyrių).

4.8 skyrius:

Prie SOC „odos ir poodinių sutrikimų“ turėtų būti įtraukta tokia nepageidaujama reakcija, nurodant dažnumą „nežinoma“:

Nepageidaujama reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) (žr. 4.4 skyrių).

Prie SOC „širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai“ turėtų būti įtraukta tokia nepageidaujama reakcija, nurodant dažnį „retai“:

Bradikardija

Pakuotės lapelis

2 skyrius:

Nenaudokite Xenetix:

- **Jei išgėrus Xenetix, anksčiau pasireiškė stiprus odos išbėrimas ar odos lupimasis, pūslių susidarymas ir (arba) burnos opos.**

.....

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš apžiūrą turėtumėte pranešti gydytojui, jei esate patyrę bet kurią iš šių situacijų:

- anksčiau atliekant tyrimą Jums pasireiškė reakcija kontrastinei medžiagai, kurios sudėtyje yra jodo;

- paskyrus Xenetix ar kitą kontrastinę medžiagą, kurios sudėtyje yra jodo, anksčiau pasireiškė stiprus odos išbėrimas ar odos lupimasis, pūslių susidarymas ir (arba) burnos opos.

.....

- Sergate kokia nors kita liga.

Specialių atsargumo priemonių vartojant Xenetic reikia:

Vartojant Xenetic buvo pranešta apie sunkias odos reakcijas, įskaitant nepageidaujamas reakcijas į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS), Stivenso ir Džonsono sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (Lyelio sindromas arba TEN) ir ūmią egzantematine pustuliozę (AGEP), kuri gali būti pavojinga gyvybei.

Jei sunkiai išberia ar pasireiškia kitas iš šių odos simptomų, nedelsdami susisiekitė su gydytoju ar kreipkitės į medikus.

4 skyrius: Galimas šalutinis poveikis

„Yra nedidelis pavojus (retas), kad Jums gali pasireikšti Xenetix sukelta alerginė reakcija. Tokios reakcijos gali būti sunkios ir išskirtiniais atvejais gali sukelti šoką (labai retai pasitaikantis alerginės reakcijos tipas, galintis kelti pavojų gyvybei). Alergiją galima atpažinti pagal šiuos padarinius:

- reakcijos, pasireiškiančios labai greitai (dažnai per valandą) spuogais ant odos, paraudimu (eritema) ir niežuliu (lokali ar gausi dilgėlinė), staigiu veido ir kaklo patinimu (angioneurozine edema);
- reakcijos, ant odos pasireiškiančios vėliau, t. y., raudoni spuogai (geltonosios dėmės ar mazgeliniai išsiveržimai) ir išimtiniais atvejais rimti dideli odos pažeidimai, pasireiškiantys pūslelėmis ant kūno (Lyelio ar Stivenso-Džonsono sindromas), **raudonas, pleiskanojantis platus išbėrimas su iškilimais po oda ir pūslelės, lydimos karščiavimo pradėjus gydymą (ūmi generalizuota egzanteminė pustuliozė) arba išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra, padidėjęs kepenų fermentų kiekis, kraujo anomalijos (eozinofilija), padidėję limfmazgiai ir kiti kūno organai (nepageidaujama reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, dar vadinami DRESS arba padidėjusio jautrumo vaistams sindromu). Taip pat žr. 2 skyrių.**

.....

Kitas galimas šalutinis poveikis:

- Poveikis širdžiai ir kraujagyslėms, **įskaitant širdies ritmo pagreitėjimą arba sulėtėjimą**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2020 m. sausio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2020 m. kovo 15 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2020 gegužės 14 d.