

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par jobitridola periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi:

Pēc reģistrēto gadījumu par *DRESS* izvērtēšanas tiek uzskatīts, ka pierādījumi ir pietiekami, lai pamatotu izmaiņas zāļu apraksta 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā un attiecīgi lietošanas instrukcijas 2. un 4. punktā. Šie pierādījumi ir pamatoti ar pēcreģistrācijas periodā iegūtajiem datiem par sešiem gadījumiem, kas to apstiprina. Visi gadījumi ir nopietni, bet par letālu iznākumu nav ziņots. Cēloņsakarība ir ticama vienā gadījumā, iespējama otrā gadījumā un to nevar viennozīmīgi izslēgt pārējos četros gadījumos. Tā kā akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP), Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS) un Laiela sindroms jeb toksiskā epidermālā nekrolīze jau ir minēti 4.8. apakšpunktā, atjaunotajā 4.4. apakšpunktā ir iekļauta atsauce uz šīm SCARs, kā arī ir nepieciešams papildināt lietošanas instrukciju.

Bioloģiskā ticamība pastāv, jo ir zināms, ka jodu saturošas kontrastvielas izraisa tūlītējas un aizkavētas alerģiskas reakcijas, kuras lielākoties saistītas ar to osmolaritāti un/vai jonu lādiņu.

Citas smagas ādas alerģiskas reakcijas ir ļoti labi zināms jodu saturošu kontrastvielu risks, un jobitridolam kā aizkavētas paaugstinātas jutības reakcijas jau ir minētas SDŽS, Laiela sindroms vai TEN un AĢEP, bet *DRESS* ir iekļauts citas jodu saturošas kontrastvielas Optiray (joversols) 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

Pamatojoties uz šajā PADZ veikto bradikardijas kumulatīvo pārskatu, zāļu informācijā ir ieteicams iekļaut bradikardiju. To apliecina pierādījumi no pēcreģistrācijas periodā iegūtajiem datiem par 17 ziņotajiem gadījumiem, kas to apstiprina. Visi gadījumi ir nopietni un sešpadsmit gadījumos jobitridols ir vienīgās zāles, par kurām ir aizdomas. Cēloņsakarība ir ticama četros gadījumos un iespējama pārējos trīspadsmit gadījumos. Aprakstītie bradikardijas patofizioloģiskie mehānismi saistībā ar kontrastvielām ietver paaugstinātu jutību, vazovagālas reakcijas vai acetilholīnesterāzes nomākumu un bradikardija ir minēta vairākām citām šīs klases jodu saturošām kontrastvielām.

Pēc datu, tostarp, ziņoto gadījumu par bradikardiju novērtēšanas, tiek uzskatīts, ka pierādījumi ir pietiekami, lai pamatotu zāļu apraksta 4.8. apakšpunkta atjaunināšanu un attiecīgi lietošanas instrukcijas 4. punkta atjaunināšanu.

Turklāt, līdzīgi kā citām vielām šajā klasē, tahikardija ir zināma Xenetix blakusparādība un jau ir iekļauta zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā. Lai nodrošinātu, ka informācija par drošumu lietošanas instrukcijā atbilst zāļu aprakstam attiecībā uz bradikardiju (un tahikardiju), ir ieteicams atjaunināt lietošanas instrukciju, iekļaujot 4. punktā gan paātrinātu, gan palēninātu sirdsdarbību.

Reģistrācijas apliecības(-u) nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par jobitridolu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu jobitridolu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur jobitridolu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**):

Zāļu apraksts

4.3. apakšpunkts

Smaga tūlītēja vai aizkavēta ādas reakcija (skatīt **4.4.** un 4.8. apakšpunktu) uz **jobitridola** injekciju anamnēzē;

4.4. apakšpunkts

4.4.2. Piesardzības pasākumi lietošanā

4.4.2.1 Jodu saturošo kontrastvielu nepanesamība:

Pirms izmeklējuma:

.....

- Pacients jāinformē par aizkavēto reakciju iespējamību (līdz 7 dienām) (skatīt 4.8. apakšpunktu “Nevēlamās blakusparādības”).

Smagas ādas nevēlamās blakusparādības

Pacientiem, kuriem tika ievadīts jobitridols, tika ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (SCARs), piemēram, zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), Stīvensa-Džonsona sindromu (SDzS), toksisko epidermālo nekrolīzi (Laiela sindroms vai TEN) un akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP), kas var apdraudēt dzīvību (skatīt 4.8. apakšpunktu “Nevēlamās blakusparādības”). Uzsākot ārstēšanu, pacienti ir jāinformē par pazīmēm un simptomiem un rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas smagas ādas reakcijas. Jobitridola lietošana jāpārtrauc nekavējoties, ja rodas aizdomas par smagu paaugstinātas jutības reakciju. Ja, lietojot jobitridolu, pacientam rodas smaga ādas nevēlamā blakusparādība, šim pacientam nedrīkst ievadīt jobitridolu atkārtoti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.8. apakšpunkts

OSK “Ādas un zemādas audu bojājumi” jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība ar “nezināmu” biežumu:

Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

OSK “Sirds un asinsvadu traucējumi” jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība ar biežumu “reti”:

Bradikardija

Lietošanas instrukcija

2. punkts:

Nelietojiet Xenetix:

- **Ja Jums iepriekš ir bijuši smagi ādas izsitumi vai ādas lobīšanās, čūlas un/vai mutes iekaisums pēc Xenetix lietošanas.**

.....

Brīdinājumi un piesardzības pasākumi

Pirms izmeklējuma Jums jāpaziņo ārstam par šādām situācijām:

- Jums iepriekš ir bijusi reakcija uz jodu saturošu kontrastvielu izmeklēšanas laikā.

- Jums iepriekš ir bijuši smagi ādas izsitumi vai ādas lobīšanās, čūlas un/vai mutes iekaisums pēc Xenetix vai citas jodu saturošas kontrastvielas lietošanas.

.....

- Jums ir kāda cita slimība.

Īpaša piesardzība, lietojot Xenetix, nepieciešama šādos gadījumos:

Lietojo Xenetix, tika ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tostarp zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), toksisko epidermālo nekrolīzi (Laiela sindroms vai TEN) un akūtu eksantematozu pustulozi (AGEP), kas var apdraudēt dzīvību.

Ja Jums parādās nopietni izsitumi vai citi ādas simptomi, nekavējoties sazinieties ar ārstu un meklējiet medicīnisko palīdzību.

4. punkts: Iespējamās blakusparādības

„Pastāv neliels (rets) risks, ka Jums var rasties alerģiska reakcija uz Xenetix. Šādas reakcijas var būt smagas un izņēmuma gadījumos var izraisīt šoka iestāšanos (ļoti reta alerģiska reakcija, kas var apdraudēt dzīvību). Alerģiju var atpazīt pēc šādiem simptomiem:

- Reakcijas, kas parādās ļoti ātri (bieži stundas laikā) ar pūslīšiem uz ādas, apsārtumu (eritēmu) un niezi (lokalizēta vai plaši izplatīta nātrene), pēkšņs sejas un kakla pietūkums (angioedēma).
- Reakcijas, kas parādās uz ādas vēlāk, t.i., sarkani pūslīši (makulāri vai papulozi izsitumi) un izņēmuma gadījumos nopietni plaši ādas bojājumi ar čūlu parādīšanos uz ķermeņa (Laiela vai Stīvensa-Džonsona sindroms), **sarkani, zvīnaini plaši izplatīti izsitumi ar pietūkumu zem ādas un pūšļiem kopā ar drudzi ārstēšanas sākumā (akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze) vai plaši izplatīti izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, patoloģiska asins aina (eozinofilija), palielināti limfmezgli un citu ķermeņa orgānu iesaistīšanās (zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, kas zināma arī kā DRESS, vai zāļu hipersensitivitātes sindroms).** Skatīt arī **2. punktu.**

.....

Citas iespējamās blakusparādības:

- Ietekme uz sirdi un asinsvadiem, **tostarp paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība**

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana:	2020. gada janvāra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	2020. gada 15. marts
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2020. gada 14. maijs