

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for jobitridol er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Etter vurderingen av de rapporterte tilfellene av DRESS vurderes det at det foreligger tilstrekkelig bevis for å oppdatere pkt. 4.3, 4.4 og 4.8 i preparatomtalen med en tilsvarende oppdatering i avsnitt 2 og 4 i pakningsvedlegget. Bevis for å underbygge dette er hentet fra data etter markedsføring med totalt seks støttende tilfeller. Alle tilfellene var alvorlige, men det var ingen rapporterte tilfeller med dødelig utfall. En årsakssammenheng er sannsynlig i ett tilfelle, mulig i ett tilfelle og kan ikke definitivt utelukkes i de resterende fire tilfellene. Siden akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og Lyells syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse allerede er listet opp i pkt. 4.8, inkluderer oppdateringen for pkt. 4.4 også henvisning til disse alvorlige kutane bivirkningene, med tilsvarende oppdateringer i pakningsvedlegget etter behov.

Det er biologisk plausibelt, ettersom det er kjent at joderte kontrastmidler kan forårsake umiddelbare og forsinkede allergiske reaksjoner som i stor grad er knyttet til deres osmolaritet og/eller ioneladning.

Andre alvorlige kutane bivirkninger er en kjent risiko for joderte kontrastmidler, og SJS, Lyells syndrom eller TEN og AGEP, som allerede er listet opp for jobitridol i forbindelse med forsinkede overfølsomhetsreaksjoner og DRESS, er inkludert i pkt. 4.4 og 4.8 for et annet jodert kontrastmiddel, Optiray (ioversol).

På grunnlag av den kumulative gjennomgangen av bradykardi utført i denne PSUR-en anbefales det at produktinformasjonen oppdateres slik at den inkluderer bradykardi. Bevis for å underbygge dette er hentet fra data etter markedsføring med totalt 17 rapporterte tilfeller. Alle tilfellene var alvorlige, og i 16 tilfeller er jobitridol det eneste mistenkte stoffet. En årsakssammenheng er sannsynlig i fire tilfeller og mulig i de resterende 13 tilfellene. Patofysiologiske mekanismer for bradykardi i forbindelse med kontrastmidler er beskrevet, inkludert overfølsomhet, vasovagale reaksjoner eller acetylkolinesterasehemming, og bradykardi er listet opp for en rekke andre joderte kontrastmidler i denne legemiddelklassen.

Etter vurdering av bradykardidataene, inkludert de rapporterte tilfellene, er innstillingen at det foreligger tilstrekkelig bevis for å oppdatere pkt. 4.8 i preparatomtalen, med en tilsvarende oppdatering i avsnitt 4 i pakningsvedlegget.

Som for andre midler i denne legemiddelklassen er takykardi en kjent bivirkning av Xenetix, og dette har tidligere blitt listet opp i pkt. 4.8 i preparatomtalen. For å sikre at sikkerhetsinformasjonen i pakningsvedlegget stemmer overens med preparatomtalen når det gjelder bradykardi (og takykardi), anbefales det at pakningsvedlegget oppdateres for å inkludere både økt og redusert hjerterefrekvens i avsnitt 4.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for jobiditrol mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder jobiditrol er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder jobitridol er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e)
legemiddel(legemidler)**

Følgende endringer i produktinformasjon for legemidler som inneholder virkestoffet jobitridol, anbefales (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er gjennomstreket):

Preparatomtale

Pkt. 4.3

Forhistorie med en alvorlig straksreaksjon eller forsinket hudreaksjon (se pkt. **4.4** og **4.8**) på en jobitridol-injeksjon.

Pkt. 4.4

4.4.2 Forsiktighetsregler

4.4.2.1 Intoleranse overfor joderte kontrastmidler:

Før undersøkelsen:

.....

- Pasienten må informeres om muligheten for forsinkede reaksjoner (opptil sju dager) (se pkt. 4.8, Bivirkninger).

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR-er), som legemiddelreaksjon/-utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom eller TEN) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende, har blitt rapportert hos pasienter som har fått administrert jobitridol (se pkt. 4.8, Bivirkninger). Ved behandlingsstart bør pasienter informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for alvorlige hudreaksjoner. Jobitridol skal seponeres umiddelbart hvis det er mistanke om en alvorlig overfølsomhetsreaksjon. Hvis pasienten tidligere har utviklet en alvorlig kutan bivirkning ved bruk av jobitridol, skal jobitridol aldri administreres på nytt til denne pasienten (se pkt. 4.3).

Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal tilføyes under organklasserens kategori hud- og underhudssykdommer med frekvens ikke kjent:

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkning skal tilføyes under organklasserens kategori kardiovaskulære sykdommer med frekvens sjelden:

Bradykardi

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2:

Bruk ikke Xenetix:

- **Hvis du tidligere har fått alvorlig hudutslett eller flassende hud, blemmer og/eller munnsår etter å ha tatt Xenetix.**

.....

Advarsler og forsiktighetsregler

Før undersøkelsen må du informere legen din dersom noe av det følgende gjelder deg:

- Du har tidligere reagert på et jodert kontrastmiddel under en undersøkelse.

- Du har tidligere fått alvorlig hudutslett eller flassende hud, blemmer og/eller munnsår etter å ha tatt Xenetix eller andre joderte kontrastmidler.

.....

- Du har annen sykdom.

Vær spesielt forsiktig med Xenetix:

Det har vært rapportert om alvorlige hudreaksjoner, inkludert legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom eller TEN) og akutt eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende, med bruk av Xenetix.

Hvis du får alvorlig utslett eller et annet av disse hudsymptomene, må du umiddelbart kontakte eller oppsøke lege.

Avsnitt 4: Mulige bivirkninger

«Det er en liten risiko (sjelden) for at du kan få en allergisk reaksjon på Xenetix. Slike reaksjoner kan være alvorlige og kan unntaksvis resultere i sjokk (en svært sjelden allergisk reaksjon som kan være livstruende). Allergi kan gjenkjennes ved følgende:

- Reaksjoner som opptrer svært raskt (ofte i løpet av en time) med kviser i huden, rødhet (erytem) og kløe (lokal eller utbredt elveblest), plutselig hevelse i ansiktet og halsen (angionevrotisk ødem).
- Reaksjoner som opptrer på huden senere, dvs. røde kviser (makuløst eller papuløst utslett) og i sjeldne tilfeller alvorlige, utbredte hudskader med blemmer på kroppen (Lyells eller Stevens-Johnsons syndrom), **rødt, skjellete, utbredt utslett med kuler under huden og blemmer sammen med feber ved igangsetting av behandlingen (akutt generalisert eksantematøs pustulose) eller utbredt utslett, høy kroppstemperatur, forhøvede leverenzymverdier, avvikende blodverdier (eosinofili), hovne lymfeknuter og affeksjon av andre kroppsorganer (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, også kalt DRESS eller immunologisk overfølsomhetsreaksjon).** Se også avsnitt 2.

.....

Andre mulige bivirkninger:

- Symptomer i hjerte og blodårer, **inkludert økt eller redusert hjerterefrekvens»**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Januar 2020 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	15/03/2020
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	14/05/2020