

Załącznik I

**Wnioski naukowe i uzasadnienie zmiany warunków pozwolenia
(pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących jobitridolu, wnioski naukowe są następujące:

Po dokonaniu oceny zgłoszonych przypadków zespołu DRESS uznaje się za wystarczające dowody uzasadniające aktualizację punktów 4.3, 4.4 i 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego wraz z odpowiednią aktualizacją punktu 2 i 4 Ulotki dla pacjenta. Dowodami są dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu, obejmujące łącznie sześć potwierdzających przypadków. Wszystkie przypadki są ciężkie, ale w żadnym nie doszło do zgonu. Związek przyczynowy jest prawdopodobny w jednym przypadku, możliwy w jednym przypadku i nie można go ostatecznie wykluczyć w pozostałych czterech przypadkach. Ponieważ ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i zespół Lyella lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka zostały już wymienione w punkcie 4.8, aktualizacja punktu 4.4 zawiera również odniesienie do tych ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), wraz z odpowiednimi aktualizacjami Ulotki dla pacjenta.

Występuje tu biologiczna wiarygodność, ponieważ wiadomo, że jodowe środki cieniujące powodują natychmiastowe i opóźnione reakcje alergiczne, związane głównie z ich osmolarnością i (lub) ładunkiem jonowym.

Inne ciężkie skórne działania niepożądane, jak SJS, zespół Lyella lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) i AGEP, stanowią dobrze znane ryzyko związane z podawaniem jodowych środków cieniujących i zostały już uwzględnione dla jobitridolu w kontekście opóźnionych reakcji nadwrażliwości, a DRESS wymieniono w punktach 4.4 i 4.8 dla innego jodowego środka cieniującego, Optiray (jowersol).

Na podstawie skumulowanej oceny bradykardii, przeprowadzonej w niniejszym raporcie PSUR, zaleca się aktualizację druków informacyjnych produktu i uwzględnienie bradykardii. Dowodem na to są dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu, obejmujące łącznie 17 zgłoszonych przypadków. Wszystkie przypadki są ciężkie, a w szesnastu z nich jobitridol jest jedynym podejrzanym lekiem. Związek przyczynowy jest prawdopodobny w czterech przypadkach i możliwy w pozostałych trzynastu. Opisano patofizjologiczne mechanizmy bradykardii w powiązaniu ze środkami cieniującymi, w tym nadwrażliwość, reakcje wazowagalne lub hamowanie aktywności acetylocholinoesterazy, a bradykardia jest wymieniana w wielu innych produktach z grupy jodowych środków cieniujących.

Po dokonaniu oceny danych dotyczących bradykardii, w tym zgłoszonych przypadków, uznaje się, że istnieją wystarczające dowody uzasadniające aktualizację punktu 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego wraz z odpowiednią aktualizacją punktu 4 Ulotki dla pacjenta.

Ponadto, podobnie jak w innych lekach z tej grupy, tachykardia jest znanym działaniem niepożądanym produktu Xenetix i była wcześniej wymieniona w punkcie 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego. W celu zapewnienia zgodności informacji dotyczących bezpieczeństwa w ulotce pacjenta w odniesieniu do bradykardii (i tachykardii) zaleca się aktualizację części w ulotce pacjenta w celu uwzględnienia zarówno zwiększonej, jak i zmniejszonej częstości pracy serca w punkcie 4.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących jobitridolu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego jobitridol pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające iobitridol są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane państwa członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Załącznik II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zaleca się wprowadzenie następujących zmian w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną jobitridol (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~):

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.3

Stwierdzenie w wywiadzie istotnej natychmiastowej lub opóźnionej reakcji skórnej (patrz punkty **4.4** i 4.8) na wstrzyknięcie **jobitridolu**;

Punkt 4.4

4.4.2 Środki ostrożności dotyczące stosowania

4.4.2.1 Nietolerancja jodowych środków cieniujących

Przed badaniem:

.....

- Pacjenta należy poinformować o możliwości wystąpienia reakcji opóźnionej (do siedmiu dni) (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

Cieężkie skórne działania niepożądane

U pacjentów, którym podano jobitridol, notowano ciężkie skórne objawy niepożądane (SCAR), takie jak reakcja polekowa - wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella lub TEN) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), mogące zagrażać życiu (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane). Przed podaniem środka należy pacjenta poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować, czy nie pojawiają się ciężkie reakcje skórne. Podawanie jobitridolu należy natychmiast przerwać, jeśli podejrzewa się wystąpienie ciężkiej reakcji związanej z nadwrażliwością. Jeśli po zastosowaniu jobitridolu u pacjenta wystąpiła ciężka skórna reakcja niepożądana, nigdy nie należy ponownie podawać temu pacjentowi jobitridolu (patrz punkt 4.3).

Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „częstość nieznana”.

Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) (patrz punkt 4.4).

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „zaburzenia sercowo-naczyniowe” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „rzadko”:

Bradykardia

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2.

Nie używać leku Xenetix:

- **jeśli po poprzednim zastosowaniu leku Xenetix wystąpiła silna wysypka lub łuszczenie się skóry, pęcherze i (lub) rany w jamie ustnej.**

.....

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed badaniem należy poinformować lekarza, czy pacjenta dotyczy którakolwiek z poniższych sytuacji:

- u pacjenta wystąpiła w przeszłości podczas badania reakcja na jodowy środek cieniujący,

- jeśli po poprzednim zastosowaniu leku Xenetix lub innego jodowego środka cieniującego wystąpiła silna wysypka lub łuszczenie się skóry, pęcherze i (lub) rany w ustach/jamie ustnej.

.....

- jeśli pacjent ma jakąkolwiek inną chorobę.

Należy zachować szczególną ostrożność w podczas podawania leku Xenetix:

u pacjentów, którym podano Xenetix, zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane, takie jak eozynofilia i objawy układowe (DRESS), zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella lub TEN) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), które mogą zagrażać życiu.

Jeśli wystąpi ciężka wysypka lub inny z wymienionych objawów skórnych, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub zwrócić się o pomoc medyczną.

Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

„Występuje niewielkie ryzyko (rzadko), że u pacjenta może wystąpić reakcja alergiczna na lek Xenetix. Takie reakcje mogą być ciężkie i prowadzić do wstrząsu (bardzo rzadkiej reakcji alergicznej zagrażającej życiu). Alergię można rozpoznać po następujących objawach:

- reakcje, które pojawiają się bardzo szybko (często w ciągu godziny) z wypryskami na skórze, zaczerwienieniem (rumień) i swędzeniem (miejscowa lub rozległa pokrzywka), nagłym obrzękiem twarzy i szyi (obrzęk naczynioruchowy),
- reakcje, które pojawiają się później na skórze, tj. czerwone krosty (wykwity plamiste lub grudkowe), a w wyjątkowych przypadkach poważne rozległe zmiany skórne z pojawieniem się pęcherzy na ciele (zespół Lyella lub Stevensa-Johnsona), **czerwona, łuszcząca się, rozległa wysypka z guzkami pod skórą i pęcherzami, z jednoczesną gorączką po rozpoczęciu leczenia (ostra uogólniona osutka krostkowa) lub rozległa wysypka, podwyższona temperatura ciała, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, nieprawidłowości w obrazie krwi (eozynofilia), powiększone węzły chłonne i zaburzenia czynności innych narządów (reakcja polekowa z eozynofilią i objawy ogólnoustrojowe, które są również znane jako DRESS lub zespół nadwrażliwości na leki).** Patrz także punkt 2.

.....

Inne możliwe działania niepożądane:

- Wpływ na serce i naczynia krwionośne, **w tym zwiększona lub zmniejszona częstość pracy serca**”.

Załącznik III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w styczniu 2020 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	15. marca 2020 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	14. maja 2020 r.