

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni PSUR-ov) za jobitridol, so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na podlagi ocene primerov DRESS, o katerih so poročali, menimo, da obstajajo zadostni dokazi, ki upravičujejo posodobitev poglavij 4.3, 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila in ustrezno posodobitev poglavij 2 in 4 navodila za uporabo. Dokazi, ki to utemeljujejo, izhajajo iz podatkov iz obdobja trženja, ki zajemajo skupaj šest dokaznih primerov. Vsi primeri so bili resni, vendar pri nobenem niso poročali o smrtnem izidu. Vzročnost je verjetna v enem primeru, v enem je mogoča, v preostalih štirih primerih pa je ni mogoče dokončno izključiti. Akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in Lyellov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza (TEN) so že navedeni v poglavju 4.8, zato posodobitev poglavja 4.4 vključuje tudi skic na te hude kožne neželene učinke, posodobitve pa so vključene tudi v navodilo za uporabo, kot je ustrezno.

Biološka verodostojnost obstaja, saj je znano, da jodirana kontrastna sredstva povzročajo takojšnje in zapoznele alergijske reakcije, ki so v veliki meri povezane z njihovo osmolarnostjo in/ali ionskim nabojem.

Drugi hudi kožni neželeni učinki so znana tveganja pri uporabi jodiranih kontrastnih sredstev pri SJS, Lyellovem sindromu ali TEN in AGEP, ki so za jobitridol že navedena v povezavi z zapoznelimi preobčutljivostnimi reakcijami, DRESS pa je vključen v poglavji 4.4 in 4.8 drugega jodiranega kontrastnega sredstva Optiray (joversol).

Na podlagi kumulativnega pregleda za bradikardijo, opravljenega v tem PSUR, je priporočljiva posodobitev informacij o zdravilu z vključitvijo bradikardije. Dokazi, ki to utemeljujejo, izhajajo iz podatkov iz obdobja po začetku trženja, ki zajemajo skupaj 17 opisanih primerov. Vsi primeri so resni, v šestnajstih pa je jobitridol edino sumljivo zdravilo. Vzročnost je verjetna v štirih primerih, v preostalih trinajstih primerih pa je mogoča. Opisani so bili patofiziološki mehanizmi za bradikardijo v povezavi s kontrastnimi sredstvi, vključno s preobčutljivostjo, vazovagalnimi reakcijami ali zaviranjem acetilholinesteraze, bradikardija pa je navedena za številna druga jodirana kontrastna sredstva te skupine.

Na podlagi ocene podatkov o bradikardiji, vključno s primeri, o katerih so poročali, obstajajo zadostni dokazi, ki upravičujejo posodobitev poglavja 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila in ustrezno posodobitev poglavja 4 navodila za uporabo.

Poleg tega je tahikardija znan neželen učinek zdravila Xenetix, podobno kot pri drugih sredstvih iz te skupine, in je že navedena v poglavju 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila. Priporočljivo je, da se varnostne informacije o bradikardiji (in tahikardiji) v navodilu za uporabo uskladijo s tistimi v povzetku glavnih značilnosti zdravila, zato je priporočljiva posodobitev navodila za uporabo glede zvišanega ali znižanega srčnega utripa v poglavju 4.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za jobitridol skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) jobitridol nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo jobitridol, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje
(-a) za promet po nacionalnem postopku**

Priporočamo, da se v informacije o zdravilih, ki vsebujejo zdravilno učinkovino jobitridol, vključijo naslednje spremembe (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~):

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.3

Večja takojšnja ali zapoznela kožna reakcija na injekcijo **j**obitridola v anamnezi (glejte poglavji **4.4** in 4.8);

Poglavje 4.4

4.4.2 Previdnostni ukrepi

4.4.2.1 Intoleranca za jodirana kontrastna sredstva:

Pred preiskavo:

.....

- Bolnika morate opozoriti na možnost zapoznelih reakcij (v 7 dneh) (glejte poglavje 4.8).

Hudi kožni neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli jobitridol, so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, kot so reakcija na zdravila/izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom ali TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), ki so lahko življenjsko ogrožajoči (glejte poglavje 4.8). Ob uvedbi zdravila je treba bolnike opozoriti na znake in simptome ter jih skrbno spremljati glede pojava hudih kožnih reakcij. Ob sumu na hudo preobčutljivostno reakcijo je treba jobitridol takoj ukiniti. Če se je pri bolniku z uporabo jobitridola razvil hud kožni neželeni učinek, se jobitridola temu bolniku ne sme dati nikoli več (glejte poglavje 4.3).

Poglavje 4.8

V razpredelnico organskih sistemov je treba pod »Bolezni kože in podkožja« dodati naslednji neželeni učinek s pogostnostjo »neznana«:

Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

V razpredelnico organskih sistemov je treba pod »Srčno-žilne bolezni« dodati naslednji neželeni učinek s pogostnostjo »redki«:

bradikardija

Navodilo za uporabo

Poglavje 2:

Ne uporabljajte zdravila Xenetix:

- **če se vam je v preteklosti po prejetju zdravila Xenetix pojavil hud kožni izpuščaj ali luščenje kože, mehurji in/ali razjede v ustih.**

.....

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred pregledom zdravniku povejte, ali za vas velja karkoli od naštetega:

- če ste v preteklosti med preiskavo že imeli reakcijo na jodirano kontrastno sredstvo,
- **če se vam je v preteklosti po prejetju zdravila Xenetix ali drugega jodiranega kontrastnega sredstva pojavil hud kožni izpuščaj ali luščenje kože, mehurji in/ali razjede v ustih.**

.....

- Če imate katerokoli drugo bolezen.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Xenetix:

Pri uporabi zdravila Xenetix so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, kot so reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom ali TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), ki so lahko življenjsko ogrožajoči.

Če se pri vas pojavi resen izpuščaj ali kateri koli teh kožnih simptomov, se takoj obrnite na svojega zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč.

Poglavje 4: Možni neželeni učinki

»Obstaja majhno tveganje (redko), da boste na zdravilo Xenetix imeli alergijsko reakcijo. Takšne reakcije so lahko hude in izjemoma povzročijo šok (zelo redek primer alergijske reakcije, ki bi lahko ogrozila vaše življenje). Alergijo je mogoče prepoznati po naslednjih znakih:

- reakcije, ki se pojavijo zelo hitro (pogosto v eni uri) z mozolji na koži, rdečico (eritem) in srbenjem (lokalizirana ali obsežna koprivnica), nenadnim otekanjem obraza in vratu (angionevrotični edem);
- reakcije na koži, ki se pojavijo pozneje, tj. rdeči mozolji (makulozni ali papulozni izpuščaj) in v izjemnih primerih resne obsežne kožne poškodbe s pojavom mehurjev po telesu (Lyellov ali Stevens-Johnsonov sindrom), **razširjen rdeč luskast izpuščaj z izboklinami pod kožo in mehurji, ki jih spremlja vročina ob začetku zdravljenja (akutna generalizirana eksantemska pustuloza) ali razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura, zvišanje jetrnih encimov, nenormalna krvna slika (eozinofilija), povečane bezgavke in posledice za druge telesne organe (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, ki je znana tudi kot DRESS ali sindrom preobčutljivosti na zdravilo).** Glejte tudi poglavje 2.

.....

Drugi možni neželeni učinki:

- Učinki na srce in ožilje, **vključno z zvečanim ali zmanjšanim srčnim utripom**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januarja 2020
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	15/03/2020
Uveljavitev stališča v državah članicah (vložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	14/05/2020