

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af
betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for iobitridol er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Efter vurderingen af de rapporterede tilfælde af DRESS, anses det at der er tilstrækkelig evidens til at retfærdiggøre en opdatering af produktresuméets pkt. 4.3, 4.4 og 4.8 med en tilsvarende opdatering af indlægssedlens pkt. 2 og 4. Evidens til at begrunde dette stammer fra data efter markedsføring med i alt seks understøttende tilfælde. Alle tilfælde er alvorlige, men ingen rapporterede et dødeligt udfald. Årsagssammenhængen er sandsynlig i et tilfælde, mulig i et tilfælde og kan ikke udelukkes med sikkerhed i de resterende fire tilfælde. Da akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og Lyells syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse allerede er angivet i pkt. 4.8 omfatter opdateringen af 4.4 også henvisning til disse SCAR'er, med tilsvarende opdateringer til indlægssedlen som påkrævet.

Der findes biologisk sandsynlighed, da jodholdigt kontrastmedie er kendt for at forårsage øjeblikkelige og forsinkede bivirkninger overvejende relateret til deres osmolaritet og/eller ionladning.

Andre alvorlige kutane bivirkninger er en velkendt risiko ved jodholdige kontrastmedier, hvor SJS Lyells syndrom eller TEN og AGEP allerede er angivet for iobitridol mht. forsinkede overfølsomhedsreaktioner, og DRESS er medtaget i pkt. 4.4 og 4.8 for et andet jodholdigt kontrastmedie, Optiray (ioversol).

På grundlag af den samlede gennemgang af bradykardi udført i denne PSUR, anbefales det at produktinformationen opdateres til at omfatte bradykardi. Evidens til at begrunde dette stammer fra data efter markedsføring med i alt 17 understøttende tilfælde. Alle tilfælde er alvorlige tilfælde, og i seksten tilfælde er iobitridol det eneste mistænkte lægemiddel. Årsagssammenhængen er sandsynlig i fire tilfælde og mulig i de resterende tretten tilfælde. Patofysiologiske mekanismer for bradykardi i forbindelse med kontrastmidler er beskrevet, herunder overfølsomhed, vasovagale reaktioner eller hæmning af acetylcholinesterase, og bradykardi er angivet for flere andre jodholdige kontrastmidler på tværs af klassen.

Efter vurderingen af dataene for bradykardi, herunder de rapporterede tilfælde, anses det at der er tilstrækkelig evidens til at retfærdiggøre en opdatering af produktresuméets pkt. 4.8 med en tilsvarende opdatering af indlægssedlens pkt. 4.

Ligesom for andre midler i klassen er takykardi desuden en kendt bivirkning ved Xenetix og er tidligere blevet angivet i produktresuméets pkt. 4.8. For at sikre at sikkerhedsoplysningerne i indlægssedlen er afstemt med produktresuméet mht. bradykardi (og takykardi) anbefales det, at indlægssedlen opdateres til at omfatte både øget og reduceret hjerterefrekvens i pkt. 4.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for iobitridol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder iobitridol, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende iobitridol allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning):

Produktresumé

Pkt. 4.3

Anamnese for øjeblikkelig eller forsinket hudreaktion (se pkt. **4.4** og 4.8) i forbindelse med injektion af iobitridol

Pkt. 4.4

4.4.2 Forsigtighedsregler vedrørende brugen

4.4.2.1 Intolerans over for jodholdige kontrastmidler:

Før undersøgelsen:

.....

- Patienten skal informeres om muligheden for forsinkede reaktioner (i op til 7 dage) (se pkt. 4.8, Bivirkninger).

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR'er) såsom lægemiddelreaktion/udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom eller TEN) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende, er blevet rapporteret hos patienter, der har fået iobitridol (se pkt. 4.8, bivirkninger). Ved opstart af administration skal patienterne underrettes om tegn og symptomerne, og de skal monitoreres tæt for alvorlige hudreaktioner. Iobitridol skal seponeres øjeblikkeligt ved mistanke om en alvorlig overfølsomhedsreaktion. Hvis patienten har fået en alvorlig kutan bivirkning ved anvendelse af iobitridol, må iobitridol ikke administreres til denne patient igen på noget tidspunkt (se pkt. 4.3).

Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklasse 'hud og subkutane væv' med hyppighed som 'ikke kendt'.

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

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklasse 'hjerte' med hyppighed som 'sjælden'.

Bradykardi

Indlægsseddel

Pkt. 2

Brug ikke Xenetix:

- **Hvis du tidligere har oplevet et alvorligt hududslæt eller afskalning af hud, blister og/eller sår i munden, efter du har taget Xenetix.**

.....

Advarsler og forsigtighedsregler

Inden undersøgelsen skal du fortælle din læge om du er i en af følgende situationer:

- du har tidligere reageret på et jodholdigt kontrastmiddel under en undersøgelse

- du har tidligere oplevet et alvorligt hududslæt eller afskalning af hud, blister og/eller sår i munden, efter du har taget Xenetix eller andet jodholdigt kontrastmedie.

.....

- du har en anden sygdom.

Vær særlig forsigtig med Xenetix:

Alvorlige hudreaktioner, herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom eller TEN) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende, er blevet rapporteret ved anvendelse af Xenetix.

Hvis du oplever et alvorligt udslæt eller nogen af disse hudsymptomer, skal du omgående kontakte lægen eller søge lægehjælp.

Pkt. 4 Bivirkninger

Der er en lille risiko (sjældent) for at du kan have en allergisk reaktion over for Xenetix. Sådanne reaktioner kan være alvorlige og kan ekstraordinært medføre shock (meget sjældent tilfælde af allergisk reaktion, der kan være livstruende). En allergi kan genkendes på følgende virkninger:

- reaktioner, der kommer meget hurtigt (ofte inden for en time) med knopper på huden, rødmen (erytem) og kløe (lokalt eller omfattende udslæt), pludselig hævelse af ansigtet og halsen (angioneurotisk ødem)
- reaktioner, der kommer senere på huden, dvs. røde knopper (makuløst eller papuløst udslæt) og i usædvanlige tilfælde, alvorlige omfattende hudlæsioner med synlige blistre på kroppen (Lyells eller Stevens-Johnson syndrom), **rødt, skælagtigt udbredt udslæt med buler under huden og blistre ledsaget af feber ved begyndelse af behandlingen (akut generaliseret eksantematøs pustulose) eller udbredt udslæt, høj kropstemperatur, forhøjet leverenzym, blodafvigelse (eosinofili), forstørrede lymfeknuder og involvering af andre kropsorganer (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer som også kendes som DRESS eller overfølsomhed over for lægemidlet).** Se også pkt. 2.

.....

Andre bivirkninger

- Virkninger på hjertet og blodkar, **herunder øget eller reduceret hjerterefrekvens'**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde i januar 2020
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	15/03/2020
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	14/05/2020