

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 iopromid, er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Set i lyset af tilgængelige data om svære kutane bivirkninger (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) fra litteraturen og spontane rapporter, herunder i nogle tilfælde et tæt tidsmæssigt forhold og/eller en positiv *re-challenge*, og set i lyset af en plausibel klassevirkning og virkningsmekanisme, anser PRAC det for at være en i det mindste rimelig mulighed, at der er et kausalt forhold mellem iopromid og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) og en lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). PRAC konkluderede, at produktinformationerne for præparater, der indeholder iopromid, skal ændres i henhold hertil.

Set i lyset af tilgængelige data om kontrastinduceret encefalopati fra litteraturen og spontane rapporter, herunder i nogle tilfælde et tæt tidsmæssigt forhold, og set i lyset af klassevirkningen, anser PRAC det for at være en i det mindste rimelig mulighed, at der er et kausalt forhold mellem iopromid og kontrastinduceret encefalopati. PRAC konkluderede, at produktinformationerne for præparater, der indeholder iopromid, skal ændres i henhold hertil.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for iopromid er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder iopromid, 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 iopromid allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøgere/indehavere 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. 4.4

En advarsel skal tilføjes på følgende måde:

Svære kutane bivirkninger (SCARs)

Der er blevet rapporteret svære kutane bivirkninger (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelige, med hyppigheden "ikke kendt" i forbindelse med administration af iopromid.

Patienterne skal informeres om tegn og symptomer, og overvåges nøje for hudreaktioner.

Hos børn kan den første forekomst af udslæt fejlfortolkes som en infektion, og lægerne skal overveje muligheden for en reaktion over for iopromid hos børn, der udvikler tegn på udslæt og feber.

De fleste af disse reaktioner opstod inden for 8 uger (AGEP 1-12 dage, DRESS 2-8 uger, SJS/TEN 5 dage op til 8 uger).

Hvis patienten har udviklet en alvorlig reaktion, såsom SJS, TEN, AGEP eller DRESS ved anvendelsen af iopromid, må iopromid ikke på noget tidspunkt administreres igen til denne patient.

En advarsel skal tilføjes på følgende måde:

CNS-forstyrrelser

Patienter med CNS-forstyrrelser kan have en øget risiko for neurologiske komplikationer i forbindelse med administration af iopromid. Neurologiske komplikationer er hyppigere ved cerebral angiografi og relaterede procedurer.

Der er blevet rapporteret encefalopati ved anvendelsen af iopromid (se pkt. 4.8).

Kontrastencefalopati kan vise sig som symptomer og tegn på neurologisk dysfunktion, såsom hovedpine, synsforstyrrelser, kortikal blindhed, forvirring, krampeanfald, nedsat koordinationsevne, hæmiparese, afasi, bevidstløshed, koma og cerebralt ødem. Symptomerne opstår sædvanligvis i løbet af minutter til timer efter administration af iopromid, og går normalt væk i løbet af nogle dage.

Faktorer, som øger permeabilitet af blod-hjerne-barrieren, gør det nemmere for kontrastmediet at nå ind i det cerebrale væv, hvilket muligvis kan føre til CNS-reaktioner, for eksempel encefalopati.

Hvis der er mistanke om kontrastencefalopati, skal der iværksættes passende medicinsk behandling, og administrationen af iopromid må ikke gentages.

- Pkt. 4.8

Den/de følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutan
e væv med hyppigheden ”ikke kendt”:

- **Akut generaliseret eksantematøs pustulose**
- **Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer**

Den/de følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen Nervesystemet med
hyppigheden ”ikke kendt”:

- **Kontrastencefalopati**

Indlægsseddel

- Pkt. 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du tager X:

- **Hvis du nogensinde har fået alvorligt hududslæt eller -afskalning, blisterdannelse
og/eller sår i munden efter at have brugt X.**

Vær ekstra forsigtig med at bruge <lægemiddel>:

**Der er blevet rapporteret alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS),
toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer
(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) og akut generaliseret
eksantematøs pustulose (AGEP) i forbindelse med brug af <lægemiddel>. Søg straks lægehjælp,
hvis du bemærker nogle af de symptomer, der beskrives i punkt 4.**

Forstyrrelser i nervesystemet

**Under eller kort efter billeddannelsesproceduren kan du opleve en kortvarig hjerneforstyrrelse,
der kaldes encefalopati. Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker nogen af de tegn og
symptomer, der er forbundet med denne tilstand, beskrevet i punkt 4.**

- Pkt. 4

**Søg straks lægehjælp, hvis du bemærker et eller flere af de følgende tegn eller symptomer (med
hyppigheden ”ikke kendt”):**

- **Rødlige pletter på kroppen, der ligner skydeskiver eller er runde, ofte med blærer i midten,
hudafskalning, sår i mund, hals, næse, på kønsorganerne og i øjnene. Disse alvorlige
hududslæt kan opstå efter feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons
syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).**
- **Udbredt udslæt, høj kropstemperatur og forstørrede lymfekirtler (DRESS-syndrom eller
lægemiddelloverfølsomhedssyndrom).**
- **Et rødt, skællende, udbredt udslæt med knopper under huden og blærer, ledsaget af feber
efter billeddannelsesproceduren (akut generaliseret eksantematøs pustulose).**

- Kortvarig hjerneforstyrrelse (encefalopati) som kan forårsage hukommelsestab, forvirring, hallucinationer, synsbesvær, synstab, krampeanfald, nedsat koordinationsevne, manglende evne til at bevæge den ene side af kroppen, talebesvær og bevidsthedstab.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	Februar 2021 CMDh-møde
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	12. april 2021
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	10. juni 2021