

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Iobitridol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Der Beurteilung der gemeldeten Fälle von Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) folgend, wird erachtet, dass genügend Daten vorliegen, um eine Aktualisierung der Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und eine entsprechende Aktualisierung von Abschnitt 2 und 4 der Packungsbeilage zu rechtfertigen. Beweise, die dies belegen, werden von Daten nach der Markteinführung mit insgesamt sechs unterstützenden Fällen geliefert. Alle Fälle sind schwerwiegend, aber in keinem Fall wurde ein tödlicher Ausgang berichtet. Eine Kausalität ist in einem Fall wahrscheinlich, in einem Fall möglich und kann in den verbleibenden vier Fällen nicht definitiv ausgeschlossen werden. Da akut generalisierendes pustulöses Exanthem (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Lyell-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse bereits in Abschnitt 4.8 aufgeführt sind, enthält die Aktualisierung von Abschnitt 4.4 außerdem Verweise auf diese schweren kutanen Nebenwirkungen (SCARs). Entsprechende Aktualisierungen der Packungsbeilage erfolgen wie benötigt.

Es besteht eine biologische Plausibilität, da jodhaltige Kontrastmittel bekanntermaßen sofortige und verzögerte allergische Reaktionen verursachen, die zu einem Großteil mit ihrer Osmolarität und/oder Ionenladung zusammenhängen.

Andere schwere kutane Nebenwirkungen sind ein allgemein bekanntes Risiko jodhaltiger Kontrastmittel, wobei SJS, Lyell-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und AGEP für Iobitridol bereits im Zusammenhang mit verzögerten Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeführt sind und DRESS in Abschnitt 4.4 und 4.8 eines anderen jodhaltigen Kontrastmittels, Optiray (Ioversol) enthalten ist.

Auf der Grundlage der kumulativen Überprüfung bezüglich Bradykardie, die in diesem PSUR durchgeführt wurde, wird empfohlen, die Produktinformation zu aktualisieren, um Bradykardie aufzunehmen. Beweise, die dies belegen, werden von Daten nach der Markteinführung mit insgesamt 17 gemeldeten Fällen geliefert. Alle Fälle sind schwerwiegende Fälle, und in 16 Fällen ist Iobitridol das einzige verdächtige Arzneimittel. Die Kausalität ist in vier Fällen wahrscheinlich und in den übrigen dreizehn Fällen möglich. Pathophysiologische Mechanismen für Bradykardie im Zusammenhang mit Kontrastmitteln wurden beschrieben, einschließlich Überempfindlichkeit, vasovagaler Reaktionen oder Acetylcholinesterase-Inhibition, und Bradykardie wird für eine Reihe anderer jodhaltiger Kontrastmittel in dieser Arzneimittelklasse aufgeführt.

Der Beurteilung der Daten zu Bradykardie, einschließlich der gemeldeten Fälle, folgend, wird erachtet, dass genügend Beweise vorliegen, um eine Aktualisierung von Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, sowie eine entsprechende Aktualisierung von Abschnitt 4 der Packungsbeilage zu rechtfertigen.

Darüber hinaus ist Tachykardie, wie bei anderen Agenzien in dieser Arzneimittelklasse, eine bekannte Nebenwirkung von Xenetix und wurde bereits zuvor in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführt. Um sicherzustellen, dass die Sicherheitsinformationen in der Packungsbeilage mit der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels im Hinblick auf Bradykardie (und Tachykardie) abgestimmt sind, wird empfohlen, dass die Packungsbeilage aktualisiert wird, um beides, erhöhte oder verringerte Herzfrequenz, in Abschnitt 4 aufzunehmen.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Iobitridol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Iobitridol enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Iobitridol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)**

Die folgenden Änderungen der Produktinformation von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Iobitridol enthalten, werden empfohlen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen):

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.3

Schwerwiegende sofortige oder verzögerte Hautreaktion (siehe Abschnitt **e 4.4** und 4.8) auf die **Iobitridol-Injektion** in der Anamnese;

Abschnitt 4.4

4.4.2 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

4.4.2.1 Unverträglichkeit gegenüber jodhaltigen Kontrastmitteln:

Vor der Untersuchung:

.....

- Der Patient muss von der Möglichkeit verzögerter Reaktionen (bis zu 7 Tage) informiert werden (siehe Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen).

Schwere kutane Nebenwirkungen

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) wie Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom oder TEN) sowie akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich sein können, wurden bei Patienten berichtet, denen Iobitridol verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen). Zum Zeitpunkt des Beginns der Therapie sollten Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen sowie engmaschig auf schwere Hautreaktionen überwacht werden. Iobitridol sollte bei dem Verdacht auf eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion unverzüglich abgesetzt werden. Wenn bei einem Patienten eine schwere kutane Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Anwendung von Iobitridol aufgetreten ist, darf Iobitridol bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt erneut angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ mit der Häufigkeit „selten“ hinzuzufügen:

Bradykardie

Packungsbeilage

Abschnitt 2:

Xenetix darf nicht angewendet werden,

- **wenn bei Ihnen in der Vergangenheit nach der Einnahme von Xenetix ein schwerer Hautausschlag oder eine schwere Hautabschälung, Blasenbildung und/oder wunde Stellen im Mund aufgetreten sind.**

.....

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Vor der Untersuchung sollten Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen eine der folgenden Situationen zutrifft:

- Sie haben bereits früher während einer Untersuchung mit einem jodhaltigen Kontrastmittel allergisch reagiert

- bei Ihnen sind in der Vergangenheit nach der Einnahme von Xenetix oder eines anderen jodhaltigen Kontrastmittels ein schwerer Hautausschlag oder eine schwere Hautabschälung, Blasenbildung und/oder wunde Stellen im Mund aufgetreten.

.....

- Sie haben eine beliebige andere Erkrankung.

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Xenetix geboten:

Schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom oder TEN) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Xenetix berichtet.

Wenn bei Ihnen ein schwerwiegender Ausschlag oder ein anderes dieser Hautsymptome auftritt, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder begeben Sie sich unverzüglich in medizinische Behandlung.

Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?

„Es besteht ein geringes Risiko (selten), dass es bei Ihnen zu einer allergischen Reaktion auf Xenetix kommt. Solche Reaktionen können schwer sein und in Ausnahmefällen zu einem Schock führen (sehr seltener Fall einer allergischen Reaktion, der lebensbedrohlich sein kann). Eine Allergie ist an den folgenden Wirkungen zu erkennen:

- Reaktionen, die sehr schnell (häufig innerhalb einer Stunde) in Erscheinung treten, mit Pustelbildung auf der Haut, Rötung (Erythem) und Juckreiz (lokal oder großflächig auftretende Nesselsucht), plötzliches Anschwellen von Gesicht und Hals (angioneurotisches Ödem)
- Reaktionen, die zu einem späteren Zeitpunkt auf der Haut in Erscheinung treten, d. h. rote Pusteln (makulöse oder papulöse Ausschläge), und in Ausnahmefällen schwere großflächige Hautläsionen mit dem Auftreten von Blasen am Körper (Lyell-Syndrom oder Stevens-Johnson-Syndrom), **roter, schuppiger, großflächiger Ausschlag mit Erhebungen unter der Haut und**

Blasen, einhergehend mit Fieber zu Beginn der Behandlung (akute generalisierte exanthematische Pustulose) oder großflächiger Ausschlag, hohe Körpertemperatur, erhöhte Leberenzymwerte, Auffälligkeiten in den Blutwerten (Eosinophilie), vergrößerte Lymphknoten und Beteiligung anderer Körperorgane (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, das auch als DRESS oder Überempfindlichkeitssyndrom bezeichnet wird). Siehe auch Abschnitt 2.

.....

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

- Auswirkungen auf das Herz und die Blutgefäße, einschließlich erhöhter oder verringerter Herzfrequenz“

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	15.03.2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	14.05.2020