

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 Iohexol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu beta-adrenergen Blockern aus der Literatur ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Iohexol, beta-adrenergen Blockern und einem erhöhten Risiko für Bronchospasmus bei Asthmapatienten sowie einer verminderten Wirkung einer Adrenalinbehandlung besteht. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Iohexol enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten zur kontrastmittelinduzierten Enzephalopathie aus der Literatur und aus Spontanberichten sowie in Anbetracht des Klasseneffekts ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Iohexol und kontrastmittelinduzierter Enzephalopathie mindestens eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Iohexol enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Iohexol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Iohexol enthält/enthalten, 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 Iohexol 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)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- **Abschnitt 4.4**

Warnhinweise sollten wie folgt geändert werden:

Überempfindlichkeit

Patienten, die β -Adrenozeptor-Blocker verwenden, insbesondere Asthmatiker, können eine niedrigere Schwelle für Bronchospasmen haben und weniger auf eine Behandlung mit Beta-Agonisten und Adrenalin ansprechen, was die Verwendung höherer Dosen erforderlich machen kann. Bei **diesen** Patienten, ~~die mit Betablockern behandelt werden,~~ können **auch** atypische Symptome einer Anaphylaxie auftreten, die als vagale Reaktion missinterpretiert werden können.
...

ZNS-Störungen

Bei der Anwendung von Iohexol ist über Enzephalopathie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8).

Eine kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie kann sich durch Symptome und Anzeichen einer neurologischen Dysfunktion wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, kortikale Blindheit, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Koordinationsverlust, Hemiparese, Aphasie, Bewusstlosigkeit, Koma und Hirnödem manifestieren. Die Symptome treten normalerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Verabreichung von Iohexol auf und klingen im Allgemeinen innerhalb von Tagen ab.

Faktoren, die die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke erhöhen, erleichtern den Übergang von Kontrastmitteln in das Gehirngewebe und können zu möglichen ZNS-Reaktionen führen, beispielsweise Enzephalopathie.

Vorsicht ist geboten bei der intravaskulären Anwendung bei Patienten mit akutem Hirninfarkt oder akuten intrakraniellen Blutungen sowie bei Patienten mit Erkrankungen, die eine Störung der Blut-Hirn-Schranke verursachen, **und** bei Patienten mit Hirnödem, akuter Demyelinisierung oder fortgeschrittener zerebraler Atherosklerose.

Bei Verdacht auf eine kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie ist eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten und Iohexol darf nicht erneut verabreicht werden.

Packungsbeilage

- **Abschnitt 2**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie X einnehmen

Während oder kurz nach dem Bildgebungsverfahren kann bei Ihnen eine kurzzeitige Störung des Gehirns auftreten, die als Enzephalopathie bezeichnet wird. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Anzeichen und Symptome bemerken, die im Zusammenhang mit diesem Zustand stehen.

Anwendung von <Arzneimittelname> zusammen mit anderen Arzneimitteln

...

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn:

Betablocker können Ihr Risiko erhöhen, Atembeschwerden zu erleben und die Behandlung schwerer allergischer Reaktionen beeinträchtigen, die ein Risiko von <Produktname> darstellen.

- **Abschnitt 4**

...

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- **Kurzzeitige Störungen des Gehirns (Enzephalopathie), die Verwirrung, Halluzinationen, Schwierigkeiten beim Sehen, Verlust des Sehvermögens, Krampfanfälle, Koordinationsverlust, Verlust des Bewegungsvermögens auf einer Seite des Körpers, Probleme beim Sprechen und Bewusstlosigkeit verursachen können.**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Februar 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	12.04.2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10.06.2021