

## **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 Iopamidol Injektionslösung wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten zum akuten generalisierten pustulösen Exanthem (AGEP) aus Spontanmeldungen einschließlich einem Fall, in dem ein Kausalzusammenhang gesichert, drei Fällen, in dem ein Kausalzusammenhang wahrscheinlich und einem Fall, in dem ein Kausalzusammenhang möglich ist, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Iopamidol Injektion und akutem generalisierten pustulösen Exanthem (AGEP) zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt.

Angesichts der verfügbaren Daten zu Hemiplegie und verwandte Störungen aus Spontanmeldungen, die 74 Fälle mit positivem Kausalzusammenhang umfassen, insbesondere 7 Fälle mit wahrscheinlichem Kausalzusammenhang und 8 Fälle mit möglichem Kausalzusammenhang, die unter der Bevorzugten Bezeichnung Hemiplegie gemeldet wurden, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Iopamidol Injektion und Hemiplegie zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt.

Angesichts der verfügbaren Daten zum Kounis-Syndrom aus Spontanmeldungen einschließlich drei Fällen mit wahrscheinlichem Kausalzusammenhang und zwei Fällen mit möglichem Kausalzusammenhang und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Iopamidol Injektion und Kounis-Syndrom zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Iopamidol Injektionslösung enthalten, entsprechend zu ergänzen ist.

In Abschnitt 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist ein Warnhinweis zu schweren kutanen Nebenwirkungen (SCAR) einzufügen, und die Nebenwirkung „akutes generalisiertes pustulöses Exanthem“ ist mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufzunehmen. Die Packungsbeilage ist entsprechend zu aktualisieren.

In Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist die Nebenwirkung „Hemiplegie“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufzunehmen. Die Packungsbeilage ist entsprechend zu aktualisieren.

In Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist die Nebenwirkung „Kounis-Syndrom“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufzunehmen. Die Packungsbeilage ist entsprechend zu aktualisieren.

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 Iopamidol Injektionslösung der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, die Iopamidol Injektionslösung 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 Iopamidol Injektionslösung enthalten, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Iopamidol Injektionslösung 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)**

Es werden die folgenden Änderungen an der Produktinformation von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Iopamidol zur Injektion enthalten, empfohlen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~):

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis ist einzufügen:

#### **Schwere kutane Nebenwirkungen**

**Von Patienten, die <Produkt> erhielten, wurden schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR) wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom oder TEN) und akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP) berichtet, die lebensbedrohlich sein können (siehe Abschnitt 4.8, „Nebenwirkungen“). Bei Einleitung der Behandlung sind die Patienten über die Anzeichen und Symptome aufzuklären und engmaschig auf schwere Hautreaktionen zu überwachen. Bei Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, darf <Produkt> nicht weiter angewendet werden. Wenn ein Patient bei der Anwendung von <Produkt> eine schwere kutane Nebenwirkung entwickelt hat, darf <Produkt> zu keinem Zeitpunkt erneut an diesen Patienten verabreicht werden.**

- Abschnitt 4.8

Folgender Wortlaut ist im Unterabschnitt „Zusammenfassung des Sicherheitsprofils“ einzufügen:

**In Zusammenhang mit der Gabe von <Produkt> ist von schweren kutanen Nebenwirkungen (SCAR) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und akutem generalisiertem pustulösen Exanthem (AGEP) berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).**

Folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ einzufügen:

#### **Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP)**

Folgende Nebenwirkung ist für die intravaskuläre Verabreichung unter der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ einzufügen:

#### **Hemiplegie**

Folgende Nebenwirkung ist unter der SOC „Herzkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ einzufügen:

#### **Kounis-Syndrom**

#### **Packungsbeilage**

#### **Abschnitt 2:**

**Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie <Produkt> einnehmen:**

- **wenn bei Ihnen nach einer früheren Einnahme von <Produkt> oder einem anderen jodhaltigen Kontrastmittel ein schwerer Hautausschlag oder eine schwere Hautabschälung, Blasenbildung und/oder Wunden im Mund aufgetreten sind.**

**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von <Produkt> ist erforderlich:**

**In Zusammenhang mit der Anwendung von <Produkt> wurde von schweren Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom oder TEN) und akutem generalisiertem pustulösen Exanthem (AGEP) berichtet.**

**Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie eine der in Abschnitt 4 beschriebenen Beschwerden in Verbindung mit diesen schweren Hautreaktionen bemerken.**

Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, falls Sie plötzliche Kurzatmigkeit, Atembeschwerden, Schwellungen der Augenlider, des Gesichts oder der Lippen, Hautausschlag oder Juckreiz (insbesondere, wenn dies den ganzen Körper betrifft) verspüren. Dies sind Anzeichen einer allergischen Reaktion, welche ernstzunehmende Folgen haben kann und möglicherweise eine medizinische Behandlung erforderlich macht.

**Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden Beschwerden bemerken:**

- **Rötliche, nicht erhabene, zielscheibenähnliche oder kreisförmige Flecken am Rumpf, häufig mit zentral gelegenen Blasen, Hautabschälung, Geschwüre in Mund, Rachen, Nase sowie an den Genitalien und Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Beschwerden vorausgehen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse).**
- **Ein roter, schuppiger, ausgedehnter Ausschlag mit Erhebungen unter der Haut und Blasenbildung mit Fieber. Die Beschwerden treten üblicherweise zu Beginn der Behandlung auf (akutes generalisiertes pustulöses Exanthem).**

**Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt.**

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

.....

- **Bewegungsunfähigkeit einer Körperhälfte**
- **Herzinfarkt, der durch eine allergische Reaktion verursacht wurde**

.....

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	01. November 2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	31. Dezember 2020