

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 Iopromid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu schweren kutanen Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) aus der Literatur und aus Spontanberichten, einschließlich einiger Fälle mit einem engen zeitlichen Zusammenhang und/oder einer positiven Rechallenge, sowie in Anbetracht eines plausiblen Klasseneffekts und des Wirkmechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Iopromid und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP) und Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) mindestens eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Iopromid enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten zur Kontrastmittelinduzierten Enzephalopathie aus der Literatur und aus Spontanberichten, einschließlich einiger Fälle mit einem engen zeitlichen Zusammenhang, und in Anbetracht des Klasseneffekts ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Iopromid und Kontrastmittelinduzierter Enzephalopathie mindestens eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Iopromid 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 Iopromid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Iopromid enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, 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 sollen. Sofern weitere Arzneimittel, die Iopromid 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 eines Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte aufgenommen werden:

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs)

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimitteloxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ in Zusammenhang mit der Anwendung von Iopromid berichtet.

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden.

Bei Kindern kann die Erstpräsentation eines Ausschlags mit einer Infektion verwechselt werden, weshalb Ärzte bei Kindern, die Anzeichen eines Ausschlags und Fieber zeigen, die Möglichkeit einer Reaktion auf Iopromid in Betracht ziehen sollten.

Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb von 8 Wochen auf (AGEP 1-12 Tage, DRESS 2-8 Wochen, SJS/TEN 5 Tage bis 8 Wochen).

Wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN, AGEP oder DRESS im Zusammenhang mit der Anwendung von Iopromid aufgetreten ist, darf Iopromid bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt erneut angewendet werden.

Ein Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden:

ZNS-Störungen

Bei Patienten mit ZNS-Störungen kann im Zusammenhang mit der Anwendung von Iopromid das Risiko für neurologische Komplikationen erhöht sein. Zu neurologischen Komplikationen kommt es häufiger bei einer zerebralen Angiographie und ähnlichen Untersuchungen.

Bei der Anwendung von Iopromid 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 Hirnödeme manifestieren. Die Symptome treten normalerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Verabreichung von Iopromid auf und klingen im Allgemeinen innerhalb von Tagen ab.

Faktoren, die die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke erhöhen, begünstigen die Passage des Kontrastmittels in das zerebrale Gewebe und führen möglicherweise zu ZNS-Reaktionen, beispielsweise Enzephalopathie.

Bei Verdacht auf eine kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie ist eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten und die Verabreichung von Iopromid darf nicht wiederholt werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sollten unter der Systemorganklasse (SOK) „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

- **Akute generalisierte exanthematische Pustulose**
- **Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen**

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der SOK „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

- **Kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie**

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie X anwenden:

- **Wenn bei Ihnen nach der Anwendung von X jemals ein schwerer Hautausschlag oder Hautabschälung, Blasenbildung und/oder wunde Stellen im Mund aufgetreten sind.**

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von <Arzneimittel> erforderlich:

Schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von <Arzneimittel> berichtet. Begeben Sie sich unverzüglich in medizinische Behandlung, wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Anzeichen bemerken.

Störungen des Nervensystems

Während oder kurz nach dem Bildgebungsverfahren kann bei Ihnen eine kurzfristige 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.

- Abschnitt 4

Begeben Sie sich unverzüglich in medizinische Behandlung, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen und Symptome bemerken (deren Häufigkeit nicht bekannt ist):

- **Rötliche Flecken auf dem Rumpf, die Stellen sind zielscheibenartige Hautflecken oder kreisförmig, oftmals mit Blasen im Zentrum, Hautabschälungen, Geschwüre in Mund, Rachen, Nase sowie an Genitalien und Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeartige Symptome vorausgehen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse).**
- **Ausgedehnter Hautausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (DRESS-Syndrom oder Arzneimittel-Überempfindlichkeitssyndrom).**

- Ein roter, schuppiger, ausgedehnter Hautausschlag mit Unebenheiten unter der Haut und Blasen, begleitet von Fieber nach dem Bildgebungsverfahren (akute generalisierte exanthematische Pustulose).
- Kurzzeitige Störungen des Gehirns (Enzephalopathie), die Gedächtnisverlust, 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