

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para el iobitridol, las conclusiones científicas son las siguientes:

Tras evaluar los casos notificados del síndrome de DRESS, se estima que el número de pruebas justifica una actualización de las secciones 4.3, 4.4 y 4.8 del Resumen de las Características del Producto, así como la actualización de las secciones 2 y 4 del Prospecto. Las pruebas que fundamentan esta decisión proceden de los datos poscomercialización, entre los que se cuenta un total de seis casos que las sustentan. Todos los casos son graves, pero ninguno ha tenido un desenlace mortal. La causalidad es probable en un caso, posible en otro caso y no se puede excluir de forma definitiva en los cuatro casos restantes. Dado que en la sección 4.8 ya figuran la pustulosis exantémica generalizada aguda (PEGA), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y el síndrome de Lyell o necrosis epidérmica tóxica, la actualización de la sección 4.4 también hace referencia a estas RACG. Se han efectuado las actualizaciones correspondientes en el prospecto.

Hay plausibilidad biológica, ya que se tiene constancia de que los medios de contraste iodados provocan reacciones alérgicas inmediatas y retardadas que en gran parte guardan relación con su osmolaridad o su carga iónica.

Otras reacciones adversas cutáneas graves constituyen un riesgo conocido de los medios de contraste iodados con el SSJ, el síndrome de Lyell o la NET y la PEGA que ya se conocen con el iobitridol en el contexto de las reacciones de hipersensibilidad retardadas; se ha incluido el síndrome DRESS en las secciones 4.4 y 4.8 de otro agente de contraste iodado, Optiray (ioversol).

A la vista de la revisión acumulativa de bradicardia realizada IPS, se aconseja actualizar la información del producto para incluir la bradicardia. Las pruebas que fundamentan esta decisión proceden de los datos poscomercialización, entre los que se cuenta un total de 17 casos notificados que las sustentan. Todos los casos son graves, y en dieciséis de ellos el iobitridol es el único medicamento sospechoso. La causalidad es probable en cuatro casos y posible en los trece casos restantes. Se han descrito los mecanismos fisiopatológicos de la bradicardia asociados a los medios de contraste, entre ellos hipersensibilidad, reacciones vasovagales o inhibición de la acetilcolinesterasa; la bradicardia figura en la información de otros medios de contraste iodados de la misma clase.

Tras evaluar los datos sobre bradicardia, incluidos los casos notificados, se estima que el número de pruebas justifica una actualización de la sección 4.8 del Resumen de las Características del Producto, así como la actualización de la sección 4 del Prospecto.

Además, al igual que ocurre con otros agentes de la misma clase, la taquicardia es una RA del Xenetix y ya figuraba anteriormente en la sección 4.8 del RCP. A fin de tener la garantía de que la información de seguridad del prospecto concuerde con el RCP en lo que respecta a la bradicardia (y la taquicardia), se aconseja actualizar el prospecto para incluir tanto el incremento como el decremento de la frecuencia cardíaca en la sección 4.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para el iobitridol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) iobitridol no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen iobitridol y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los
medicamento(s) autorizado(s) por procedimiento nacional**

Se recomienda efectuar los cambios siguientes en la información del producto de los medicamentos que contienen el principio activo iobitridol (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~):

Ficha Técnica

Apartado 4.3

Antecedentes de reacciones cutáneas importantes inmediatas o retardadas (ver las secciones **es 4.4** y 4.8) a la inyección del iobitridol;

Apartado 4.4

4.4.2 Precauciones de uso

4.4.2.1 Intolerancia a los medios de contraste iodados:

Antes de la exploración:

.....

- Debe informarse al paciente de la posibilidad de reacciones retardadas (hasta un máximo de 7 días) (ver sección 4.8, Reacciones adversas).

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) como, por ejemplo, reacción a fármaco/erupción con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell o NET) y pustulosis exantémica generalizada aguda (PEGA), las cuales pueden ser mortales, en pacientes a los que se ha administrado iobitridol (ver sección 4.8, Reacciones adversas). Al comienzo de la administración se deberá advertir a los pacientes de los signos y síntomas, y se les deberá vigilar estrechamente en busca de reacciones cutáneas graves. Se deberá interrumpir la administración de iobitridol de inmediato si hay indicios de una reacción de hipersensibilidad grave. Si el paciente ha presentado una reacción adversa cutánea grave con el uso de iobitridol, no se deberá volver a administrar iobitridol a este paciente en ningún momento (ver sección 4.3).

Apartado 4.8

Se deberá añadir la reacción adversa siguiente conforme al SOC 'Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo' con la frecuencia 'no conocida':

Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) (ver sección 4.4).

Se deberá añadir la reacción adversa siguiente conforme al SOC 'Trastornos cardiovasculares' con una frecuencia 'rara':

Bradicardia

Prospecto

Apartado 2:

No use Xenetix:

- **Si ha ha desarrollado previamente un sarpullido grave o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca después de tomar Xenetix.**

.....

Advertencias y precauciones

Antes de la exploración, deberá informar a su médico si presenta alguna de las situaciones siguientes:

- si ha sufrido reacciones previas a un medio de contraste iodado durante una exploración,

- si ha sufrido previamente un sarpullido grave o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca después de recibir Xenetix u otros medios de contraste iodados.

.....

- Tiene cualquier otra enfermedad.

Tenga especial cuidado con Xenetix:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluyendo reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell o NET) y pustulosis exantémica aguda (PEGA), que pueden ser mortales, con el uso de Xenetix.

Si desarrolla un sarpullido grave u otro de estos síntomas cutáneos, póngase en contacto con su médico o busque atención médica inmediatamente.

Sección 4: Posibles efectos adversos

Existe un pequeño riesgo (raro) de que sufra una reacción alérgica a Xenetix. Estas reacciones pueden ser graves y causar un choque (caso muy raro de reacción alérgica que puede poner su vida en peligro). Las alergias se pueden reconocer por los efectos siguientes:

- reacciones que aparecen con gran rapidez (en muchos casos, durante la hora siguiente) con granos en la piel, enrojecimiento (eritema) y picor (urticaria localizada o extendida), inflamación repentina del rostro y el cuello (edema angioneurótico)
- reacciones que aparecen más adelante en la piel, es decir, granos rojos (erupciones maculares o papulares), y, en casos excepcionales, lesiones cutáneas extensas de gravedad con aspecto de ampollas en el cuerpo (síndrome de Lyell o de Stevens-Johnson), **erupción roja, escamosa y generalizada con bultos bajo la piel y ampollas acompañada de fiebre al comienzo del tratamiento (pustulosis exantémica generalizada aguda) o erupción generalizada, temperatura corporal elevada, elevaciones de las enzimas hepáticas, anomalías en la sangre (eosinofilia), aumento de tamaño de los ganglios linfáticos y afectación de otros órganos del cuerpo (reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos que también se conoce como síndrome DRESS o síndrome de hipersensibilidad a medicamentos). Ver también la sección 2.**

.....

Otros posibles efectos adversos:

- Efectos en el corazón y los vasos sanguíneos, **incluyendo el aumento o la disminución de la frecuencia cardíaca'**

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Encuentro del CMDh en enero de 2020
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	15/03/2020
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	14/05/2020