

Liite I

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

PSUR(s):n Iobitridolin PRAC-arviointiraportin huomioon ottaen, seuraavat tieteelliset johtopäätökset:

Ilmoitettujen DRESS-tapausten arvioinnin perusteella katsotaan, että on olemassa riittävästi näyttöä, jotta voidaan päivittää valmisteyhteenvedon kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8 sekä vastaavasti pakkausselosteen kohdat 2 ja 4. Tätä tukemaan esitetään markkinoille saattamisen jälkeisiä tietoja, joissa on yhteensä kuusi näyttöä tukevaa tapausta. Kaikki tapaukset ovat vakavia, mutta yhtään kuolemantapausta ei ole raportoitu. Syy-yhteys on todennäköinen yhdessä tapauksessa, mahdollinen yhdessä tapauksessa, eikä sitä voida lopullisesti sulkea pois neljässä muussa tapauksessa. Koska akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja Lyellin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) on jo lueteltu kohdassa 4.8, päivitys versioon 4.4 sisältää myös viittauksen näihin SCAR:eihin, tarvittaessa vastaavien pakkausselosteen päivitysten kanssa.

Biologinen uskottavuus on olemassa, koska jodia sisältävien varjoaineiden tiedetään aiheuttavan välittömiä ja viivästyneitä allergisia reaktioita, jotka liittyvät suurelta osin niiden osmolaarisuuteen ja/tai ioniseen varaukseen.

Muita vakavia ihon haittavaikutuksia, jotka ovat yleisesti tunnettu riski jodia sisältävillä varjoaineilla, ovat SJS, Lyellin oireyhtymä tai TEN ja AGEP, jotka ovat jo lueteltuna iobitridolille viivästyneiden yliherkkyyssreaktioiden yhteydessä. Lisäksi DRESS sisältyy toisen jodia sisältävän varjoaineen, Optiray (ioversol), kohtiin 4.4 ja 4.8.

Tässä PSUR:ssa tehdyn bradykardian kumulatiivisen tarkastelun perusteella suositellaan, että tuotetiedot päivitetään sisältämään bradykardia. Tätä tukemaan esitetään markkinoille saattamisen jälkeisiä tietoja, joissa on yhteensä 17 raportoitua tapausta. Kaikki tapaukset ovat vakavia, ja kuudessatoista tapauksessa iobitridoli on ainoa epäilty lääkeaine. Syy-yhteys on todennäköinen neljässä tapauksessa ja mahdollinen muissa 13:ssa tapauksessa. Bradykardian patofysiologiksi mekanismeiksi kontrastaineiden kanssa on kuvattu muun muassa yliherkkyys, vasovagaaliset reaktiot tai asetyylikoliiniesteraasin estäminen. Lisäksi bradykardia on lueteltu useiden muiden jodia sisältävien varjoaineluokan valmisteiden yhteydessä.

Bradykardiaan liittyvien tietojen arvioinnin seurauksena, mukaan lukien raportoidut tapaukset, katsotaan, että on olemassa riittävästi näyttöä, jotta voidaan päivittää valmisteyhteenvedon kohta 4.8 sekä vastaavasti pakkausselosteen kohta 4.

Lisäksi, kuten luokan muille aineille, takykardia on Xenetixin tunnettu ADR, ja se on aiemmin lueteltu valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8. Jotta varmistetaan, että PL:n turvallisuustiedot ovat yhdenmukaisia SmPC:n kanssa bradykardian (ja takykardian) suhteen, suositellaan, että PL päivitetään sisältämään kohdassa 4 sekä suurentunut että pienentynyt syke.

Perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Iobitridolia koskevien tieteellisten johtopäätösten perusteella CMDh on sitä mieltä, että iobitridolia sisältävien lääkkeiden hyöty-riski-suhde ei ole muuttunut tuotetietoihin ehdotettujen muutosten takia.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen PSUR-arvioinnin soveltamisalaan kuuluvien tuotteiden myyntilupia täytyy muuttaa. Siltä osin kuin joillekin iobitridolia sisältäville lääketieteellisille tuotteille on tällä hetkellä myönnetty lupa EU:ssa tai niihin sovelletaan tulevia lupamenettelyjä

EU:ssa, CMDh suosittelee, että asianomaiset jäsenvaltiot ja myyntiluvan hakijat/haltijat ottavat asianmukaisesti huomioon tämän CMDh-kannan.

Liite II

**Muutokset kansallisesti myyntiluvan saaneiden lääkevalmisteiden
tuotetietoihin**

Suosittelaa seuraavia muutoksia vaikuttavaa ainetta iobitridolia sisältävien lääketieteellisten tuotteiden tuotetiedoissa (uusi teksti **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti ~~yliviivattu~~):

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.3

Välittömien tai viivästyneiden ihoreaktioiden historia (katso kohdat **4.4** ja 4.8) liittyen iobitridolin antamiseen ruiskeena;

Kohta 4.4

4.4.2 Käyttöön liittyvät varotoimet

4.4.2.1 Jodia sisältävien varjoaineiden sietämättömyys:

Ennen tutkimusta:

.....

- Potilaalle on ilmoitettava viivästyneiden reaktioiden mahdollisuudesta (enintään 7 vuorokautta) (ks. Kohta 4.8, Haittavaikutukset).

Vakavat ihon haittavaikutukset

Vakavat ihon haittavaikutukset (SCAR:t), kuten lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä tai TEN) ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), jotka voivat olla hengenvaarallisia, on raportoitu iobitridolia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8, haittavaikutukset). Aloittamisen yhteydessä potilaille on kerrottava merkeistä ja oireista, ja heitä on seurattava tarkasti vaikeiden ihoreaktioiden varalta. Iobitridolin käyttö on lopetettava välittömästi, jos epäillään vakavaa yliherkkyysoireyhtymää. Jos potilaalle on kehittynyt vakava haitallinen ihoreaktio iobitridolin käytön yhteydessä, iobitridolia ei enää saa määrätä tälle potilaalle missään tilanteessa (ks. Kohta 4.3).

Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä SOC:n ”iho- ja ihonalaiset sairaudet” kohtaan esiintymistiheydellä ”ei tiedossa”:

Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS) (ks. Kohta 4.4).

Seuraava haittavaikutus on lisättävä SOC:n ”sydän- ja verisuonitaudit” kohtaan esiintymistiheydellä ”harvinainen”:

Bradykardia

PAKKAUSSELOSTE

Kohta 2:

Älä käytä Xenetixiä:

- **Jos sinulla on aikaisemmin esiintynyt vaikeaa ihottumaa tai ihon kuoriutumista, rakkuloita ja/tai suuhaavoja Xenetixin ottamisen jälkeen.**

.....

Varoitukset ja varotoimet

Ennen tutkimusta sinun on kerrottava lääkärillesi, jos sinulla on jokin seuraavista tilanteista:

-olet aiemmin kokenut yliherkkyysreaktion jodia sisältävälle varjoaineelle tutkimuksen yhteydessä

-sinulla on aikaisemmin esiintynyt vaikeaa ihottumaa tai ihon kuoriutumista, rakkuloita ja/tai suuhaavoja Xenetixin tai muun jodia sisältävän varjoaineen ottamisen jälkeen.

.....

-Sinulla on joku muu sairaus.

Noudata erityistä varovaisuutta Xenetixin kanssa:

Vakavat ihon hättävähäikutukset, kuten lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä tai TEN) ja akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (AGEP), joka voi olla hengenvaarallinen, on raportoitu Xenetixiä saaneilla potilailla.

Jos sinulla ilmenee vakava ihottuma tai jokin näistä iho-oireista, ota yhteyttä lääkäriisi tai hakeudu heti lääkärin hoitoon.

Kohta 4: Mahdolliset hättävähäikutukset

On olemassa pieni Xenetixin allergisen reaktion riski (harvinainen). Tällaiset reaktiot voivat olla vakavia ja voivat poikkeuksellisesti johtaa sokkiin (erittäin harvinainen allergian reaktion tyyppi, joka voi aiheuttaa hengenvaarallisen tilan). Allergia voidaan tunnistaa seuraavista oireista:

- reaktiot, jotka ilmenevät erittäin nopeasti (usein tunnin kuluessa) ihon näppylöinä, punoituksena (erythema) ja kutinana (paikalliset tai laajat nokkosihottumat), kasvojen ja kaulan äkillisenä turvotuksena (angioneuroottinen turvotus)
- reaktiot, jotka ilmenevät iholla myöhemmin, ts. punaiset näppylät (makulaariset tai papulaariset purkaukset) ja poikkeustapauksissa vakavat laajat ihovauriot, jotka ilmenevät rakkuloina kehossa (Lyellin tai Stevens-Johnsonin oireyhtymä), **punainen, hilseilevä laajalle levinnyt ihottuma kuoppia ihon alla sekä rakkuloita, joihin liittyy kuume hoidon aloittamisen yhteydessä (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi), tai laajalle levinnyt ihottuma, korkea ruumiinlämpö, maksaentsyymiarvojen nousut, veren poikkeavuudet (eosinofilia), suurentuneet imusolmukkeet ja muut kehon elimet (lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio DRESS tai lääkkeiden yliherkkyysoireyhtymä).** Katso myös kohta 2.

.....

Muut mahdolliset hättävähäikutukset:

- Vaikutukset sydämeen ja verisuoniin, **sisältäen suurentunut tai pienentynyt syke'**

Liite III

Tämän ohjeen toteuttamisen aikataulu

Tämän ohjeen toteuttamisen aikataulu

CMDh-ohjeen käyttöönotto:	Tammikuun 2020 CMDh-kokous
Ohjeen liitteiden käännösten toimittaminen toimivaltaisille kansallisille viranomaisille:	15. maaliskuuta 2020
Ohjeen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan esittämä muutos):	14. toukokuuta 2020