

## **Annexe I**

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

## Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant Iopamidol, solution injectable, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au vu des données disponibles concernant la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), issues de la notification spontanée, incluant un cas dont la causalité est certaine, trois cas dont la causalité est probable et un cas dont la causalité est possible, et étant donné un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère que la relation causale entre l'iopamidol en solution injectable et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) est au minimum une possibilité raisonnable.

Au vu des données disponibles sur l'hémiplégie et les troubles liés, issues de la notification spontanée incluant 74 cas de causalité positive et, plus spécifiquement, 7 cas de causalité probable et 8 cas de causalité possible rapportant le terme préférentiel (PT) « hémiplégie », et étant donné un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère que la réaction causale entre l'iopamidol en solution injectable et l'hémiplégie est au minimum une possibilité raisonnable.

Au vu des données disponibles sur le syndrome de Kounis issues de la notification spontanée, incluant trois cas dont la causalité est probable et deux cas dont la causalité est possible, et sur la base d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère que la réaction causale entre l'iopamidol en solution injectable et le syndrome de Kounis est au minimum une possibilité raisonnable.

Le PRAC conclut que l'information du produit pour les produits contenant de l'iopamidol en solution injectable doit être révisée en conséquence.

Mise à jour des rubriques 4.4 et 4.8 du RCP pour ajouter une mise en garde sur les effets indésirables cutanés sévères (SCARs : severe cutaneous adverse reactions) et ajouter l'effet indésirable « pustulose exanthématique aiguë généralisée » avec une fréquence « non connue ». La notice patient est actualisée en conséquence.

Mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP pour ajouter l'effet indésirable « hémiplégie » avec une fréquence « non connue ». La notice patient est actualisée en conséquence.

Mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP pour ajouter l'effet indésirable « syndrome de Kounis » avec une fréquence « non connue ». La notice patient est actualisée en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

### **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au iopamidol en solution injectable, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le iopamidol en solution injectable demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits contenant du iopamidol en solution injectable doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'iopamidol en solution injectable sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Les modifications suivantes de l'information produit du médicament contenant le principe actif ioapmidol pour injection sont recommandées (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

## Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

### Effets indésirables cutanés sévères

**Des effets indésirables cutanés sévères, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell ou NET) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital, ont été rapportées chez des patients ayant reçu du <Produit> (voir rubrique 4.8, effets indésirables). Au moment de l'administration, les patients doivent être informés des signes et symptômes, et être surveillés attentivement afin de détecter les réactions cutanées sévères. Si des signes et symptômes suggérant ces réactions apparaissent, l'administration ultérieure de <Produit> doit être évitée. Si le patient a développé une réaction indésirable cutanée sévère après administration de <Produit>, <Produit> ne doit plus être ré-administré à ce patient à aucun moment.**

- Section 4.8

Le texte suivant doit être ajouté sous le « résumé du profil de sécurité ».

**Des effets indésirables cutanés sévères, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et la pustulose exanthématique aiguë généralisée ont été signalées en association à l'administration de <Produit> (voir rubrique 4.4).**

L'effet indésirable suivant doit être ajouté sous le SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané avec la fréquence « non connue »

### Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

L'effet indésirable suivant doit être ajouté sous le SOC Affections du système nerveux avec la fréquence « non connue »

### Hémiplégie

L'effet indésirable suivant doit être ajouté sous le SOC Affections cardiaques avec la fréquence « non connue »

### Syndrome de Kounis

## Notice

### Rubrique 2

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser le <Produit>

- **Si vous avez déjà présenté une éruption cutanée sévère ou une desquamation de la peau, des vésicules et/ou des lésions dans la bouche après avoir reçu <Produit> ou un autre produit de contraste iodé.**

**Faites particulièrement attention avec <Produit> :**

**Des réactions cutanées sévères incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée ont été signalées en association avec l'administration de <Produit>.**

**Demandez immédiatement un avis médical si vous remarquez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées graves décrites dans la rubrique 4.**

Rubrique 4 : effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez votre médecin immédiatement si, votre respiration devient sifflante, si vous avez des difficultés à respirer, un gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, une éruption cutanée ou des démangeaisons (surtout si cela concerne la totalité de votre corps). Il s'agit là des signes d'une réaction allergique qui peut être grave et nécessiter un traitement médical.

**Demandez immédiatement un avis médical si vous constatez l'un des symptômes suivants :**

- **taches rougeâtres sur le torse, planes, en forme de cible ou de plaques circulaires, souvent avec des vésicules au centre, desquamation de la peau, ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes grippaux (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).**
- **une éruption cutanée étendue rouge et squameuse avec des bosses sous la peau et des vésicules accompagnées de fièvre. Ces symptômes apparaissent habituellement au début du traitement (pustulose exanthématique aiguë généralisée).**

**La fréquence de ces effets indésirables n'est pas connue.**

Non connue (ne peut pas être estimée) :

....

- **Incapacité à bouger un côté du corps.**
- **Crise cardiaque due à une réaction allergique.**

**Annexe III**

**Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

## Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de septembre 2020
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	1 <sup>er</sup> novembre 2020
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	31 décembre 2020