

Viðauki I

**Vísindalegar ályktanir og ástæður fyrir breytileika í skilmálum
markaðsleyfis/leyfa**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til PRAC matsskýrslunar um PSUR fyrir vísindalegar niðurstöður um iobitridol er eftirfarandi:

Eftir mat á tilkynntum tilfellum DRESS er talið að fullnægjandi gögn séu til þess að réttlæta uppfærslu á köflum 4.3, 4.4 og 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs með samsvarandi uppfærslu á kafla 2 og 4 í fylgiseðlinum. Sönnunargögn til að rökstyðja þetta eru fengin með gögnum eftir markaðssetningu með alls sex málum til stuðnings. Öll tilföllin eru alvarleg en engin tilkynning um andlát. Orsakasamhengi er líklegt í einu tilviki, mögulegt í einu tilviki og ekki er hægt að útiloka örugglega í þeim fjórum tilvikum sem eftir eru. Þar sem bráður almennur útvöðvasjúkdómur, (Acute Generalised Exanthematous Pustulosis (AGEP)), Stevens-Johnson heilkenni (SJS) og Lyell's heilkenni eða Toxic Epidermal Necrolysis eru þegar taldir upp í kafla 4.8, felur uppfærsla í 4.4 einnig í sér tilvísun til þessara SCAR, með samsvarandi uppfærslum á fylgiseðlinum eftir þörfum.

Líffræðilegur áreiðanleiki er fyrir hendi þar sem vitað er að joðskuggaefni orsaka tafarlaus og seinkuð ofnæmisviðbrögð sem að mestu leyti tengjast osmósupéttni og/eða jónahleðslu.

Aðrar alvarlegar aukaverkanir á húð er vel þekkt áhætta með notkun á joðbundnum skuggaefnum með SJS, Lyells heilkenni eða TEN og AGEP sem þegar eru taldir upp fyrir iobitridol í tengslum við seinkuð ofnæmisviðbrögð og DRESS er innifalinn í kafla 4.4 og 4.8 í öðru joðbundnu skuggaefni, Optiray (ioversol).

Á grundvelli vaxandi endurskoðun á óeðlilega hægum hjartslætti sem framkvæmd er í þessu PSUR er mælt með því að upplýsingar um vöru séu uppfærðar svo þær innihaldi upplýsingar um óeðlilega hægum hjartslátt. Sönnunargögn til að rökstyðja þetta eru fengin með gögnum að lokinni markaðssetningu með alls 17 tilkynntum tilvikum. Öll tilvik eru alvarleg tilvik og í sextán tilfellum er iobitridol eina lyfið sem grunur beinist að. Orsök er líkleg í fjórum tilvikum og möguleg í þeim þrettán tilvikum sem eftir eru. Meinafræðilegar aðferðir fyrir óeðlilega hægum hjartslátt í tengslum við skuggaefni hefur verið lýst, þar með talið ofurnæmi, æðavíkkandi viðbrögð eða asetýlkólnesterasa hömlur og óeðlilega hægum hjartsláttur er skráður fyrir fjölda annarra joðbundinna skuggaefna í flokknum.

Eftir mat á gögnum um óeðlilega hægum hjartslátt, þ.m.t. tilkynntum tilvikum, er talið að nægar sannanir séu fyrir hendi til að uppfæra kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs með samsvarandi uppfærslu á kafla 4 í fylgiseðlinum.

Að auki, svipað og önnur lyf í þessum flokki, er hraðsláttur þekkt aukaverkun af Xenetix og hefur áður verið talin upp í kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfsins. Til að tryggja að öryggisupplýsingarnar í PL séu í takt við SmPC í tengslum við hæglátt (og óeðlilega hægum hjartslætti) er mælt með því að PL sé uppfært svo að það taki til bæði aukinna eða lækkaðra hjartsláttartíðni í kafla 4.

Rök fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfis/leyfa

Á grundvelli vísindalegrar ályktana fyrir iobitridol er CMDh þeirrar skoðunar að ávinningur/áhættujafnvægi lyfsins/lyfjanna sem innihalda iobitridol sé óbreytt með fyrirvara um fyrirhugaðar breytingar á upplýsingum um lyfið.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að markaðsleyfi fyrir vörur sem falla undir þetta eina PSUR-mat ætti að vera fjölbreytt. Að því marki sem viðbótarlyf, sem innihalda iobitridol, eru nú leyfð í ESB

eða eru háð framtíðarleyfisaðgerðum í ESB, mælir CMDh með því að hlutaðeigandi aðildarríki og umsækjendur/markaðsleyfishafar taki tilhlýðilegt tillit til þessarar stöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á upplýsingum um vöru sem leyfðar eru í landinu

Mælt er með eftirfarandi breytingum á lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda virka efnið iobitridol (nýr texti **undirstrikaður og feitletraður**, eyddur texti með línu í gegnum texta):

Samantekt á eiginleikum vöru

Kafla 4.3

Saga um meiriháttar tafarlaus eða tafirín húðviðbrögð (sjá kafla **s 4.4** og 4.8) við iobitridol sprautu;

Kafla 4.4

4.4.2 Varúðarreglur við notkun

4.4.2.1 Óþol gagnvart joðbundnum skuggaefnum:

Fyrir skoðun:

.....

- Upplýsa verður sjúklinginn um möguleikann á töfðum viðbrögðum (í allt að 7 daga) (sjá kafla 4.8, aukaverkanir).

Alvarlegar aukaverkanir á húð

Alvarlegar aukaverkanir á húð (SCAR), svo sem viðbrögð eða útbrot við lyfjum með eósíníklafjölgun og altæk einkenni (DRESS), Stevens-Johnson heilkenni (SJS), eitrað frumudrep í yfirhúð (toxic epidermal necrolysis), (Lyells heilkenni eða TEN) og bráður almennur útvöðvasjúkdómur (acute generalised exanthematous pustulosis), (AGEP), sem geta verið lífshættuleg, hefur verið greint frá um sjúklinga sem fengu iobitridol (sjá kafla 4.8, aukaverkanir). Á upphafsdegi skal upplýsa sjúklinga um einkenni og fylgjast náið með þeim vegna alvarlegrar viðbragða í húð. Hætta skal notkun iobitridol strax ef grunur leikur á um alvarleg ofnæmisviðbrögð. Ef sjúklingur hefur þróað með sér alvarleg viðbrögð á húð við notkun iobitridol, má aldrei gefa þessum sjúkling iobitridol aftur (sjá kafla 4.3).

Kafla 4.8

Eftirfarandi aukaverkanir ætti að bæta við undir SOC 'húð og undirhúð' með tíðni 'ekki þekkt':

Lyfjaviðbrögð við eósíníklafjölgun og almenn einkenni (DRESS) (sjá kafla 4.4).

Eftirfarandi aukaverkanir ætti að bæta við undir SOC 'hjarta- og æðasjúkdómar' með tíðni 'sjaldgæft':

Hægsláttur

Fylgiseðill

Kafla 2:

Ekki nota Xenetix:

- **Ef þú hefur áður fengið veruleg útbrot á húð eða flögnun húðar, blöðrumyndun og/eða sár í munn eftir að þú hefur tekið Xenetix.**

.....

Varnaðarorð og varúðarreglur

Fyrir skoðun ættir þú að láta lækni þinn vita ef þú ert í einhverjum af eftirtöldum aðstæðum:

-hefur áður fengið viðbrögð við joðskuggaefni meðan á rannsókn hefur staðið

Ef þú hefur áður fengið veruleg útbrot á húð eða flögnun á húðar, blöðrumyndun og/eða sár í munn eftir að þú hefur tekið Xenetix eða önnur joðskuggaefni.

.....

-ert með einhverja aðra sjúkdóma.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Xenetix:

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum, þ.m.t. lyfjaviðbrögðum við eósfíklafjölgun og altæk einkennum (DRESS), Stevens-Johnson heilkenni (SJS), eitruð frumudrep í yfirhúð (toxic epidermal necrolysis), (Lyells heilkenni eða TEN) og bráður almennur útvöðvasjúkdómur (acute generalised exanthematous pustulosis), (AGEP), sem getur verið lífshættuleg við notkun á Xenetix.

Ef þú færð alvarleg útbrot eða önnur húðeinkenni, hafðu samband við lækni þinn eða farðu tafarlaust á næstu heilbrigðisstofnun.

Kafla 4: Hugsanlegar aukaverkanir

Það er lítil hættu (sjaldgæft) að þú gætir fengið ofnæmisviðbrögð við notkun á Xenetix. Slík viðbrögð geta verið alvarleg og geta einstaka sinnum leitt til áfalls (mjög sjaldgæft tilfelli ofnæmisviðbragða sem gæti sett líf þitt í hættu). Ofnæmi er hægt að þekkja af eftirfarandi þáttum:

- viðbrögð sem birtast mjög hratt (oft á innan við klukkustund) með litlum bólum á húð, roða (roðapöt) og kláða (staðbundin eða mikil ofsakláði), skyndileg bólga í andliti og hálsi (ofsabjúgur).
- viðbrögð sem koma fram seinna á húðinni þ.e. rauðar bólur (blettir eða húðþykkildi) og í undantekningartilvikum, alvarlegar umfangsmiklar húðskemmdir með blöðrum á líkamanum (Lyells eða Stevens-Johnson heilkenni), **rauð, hreistruð útbrot með ójöfnum undir húð og blöðrum og hita við upphaf meðferðar (bráður almennur útvöðvasjúkdómur) eða útbreidd útbrot, hár líkamshiti, hækkun lifrarensíma, afbrigðilegi í blóði (eósfíklafjölgun), stækkaðir eitlar og önnur líffæri (viðbrögð við lyfjum með eósfíklafjölgun og altæk einkennum sem einnig eru þekkt sem DRESS eða drug hypersensitivity syndrome, ofnæmisheilkenni lyfja).** Sjá einnig kafla 2.

.....

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir:

- Áhrif á hjarta og æðar, **þar með talið aukinn eða hægari hjartsláttur**

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir framkvæmd þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir framkvæmd þessarar niðurstöðu

Samþykkt staða CMDh:	Fundur CMDh í janúar 2020
Sending til þar til bærri yfirvalda á þýðingum viðaukanna fyrir stöðuna:	15 mars 2020
Framkvæmd aðildarríkjanna á afstöðu (breytingar lagðar fram af markaðsleyfishafa):	14 maí 2020