

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per iobitridolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

In seguito alla valutazione dei casi di DRESS segnalati, si ritiene che vi siano evidenze sufficienti a giustificare un aggiornamento dei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto, con corrispondente aggiornamento dei paragrafi 2 e 4 del Foglio illustrativo. Le evidenze a favore di tale aggiornamento sono fornite dai dati successivi all'immissione in commercio per un totale di sei casi a supporto. Tutti i casi sono di entità grave, ma nessuno ha riportato esito fatale. Il rapporto di causalità è risultato probabile in un caso, possibile in un altro caso, mentre nei restanti quattro casi non può essere escluso con certezza. Poiché la pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la sindrome di Lyell o necrolisi epidermica tossica (TEN) sono già riportate nel paragrafo 4.8, l'aggiornamento al paragrafo 4.4 include anche un riferimento a queste reazioni avverse cutanee gravi, con corrispondente aggiornamento del foglio illustrativo come richiesto.

La plausibilità biologica sussiste, in quanto è noto che i mezzi di contrasto iodati causino reazioni allergiche immediate e ritardate ampiamente correlate alla loro osmolarità e/o carica ionica.

Altre reazioni avverse cutanee gravi costituiscono un rischio ben noto dei mezzi di contrasto iodati nei pazienti affetti da SJS, sindrome di Lyell o TEN e AGEP già elencate per iobitridolo nel contesto delle reazioni di ipersensibilità ritardate; inoltre, la DRESS è già riportata nei paragrafi 4.4 e 4.8 di un altro agente di contrasto iodato, Optiray (ioversolo).

Sulla base della revisione cumulativa condotta sulla bradicardia nel presente PSUR, si raccomanda che le informazioni sul medicinale vengano aggiornate per includere la bradicardia. Le evidenze a favore di tale aggiornamento sono fornite dai dati successivi all'immissione in commercio per un totale di 17 casi segnalati. Tutti i casi sono di entità grave e in sedici di essi iobitridolo è il solo medicinale sospetto. Il rapporto di causalità è risultato probabile in quattro casi e possibile nei restanti tredici casi. I meccanismi patofisiologici della bradicardia in associazione con agenti di contrasto sono stati descritti come comprendenti ipersensibilità, reazioni vasovagali o inibizione dell'acetilcolinesterasi; inoltre, la bradicardia è già riportata per una serie di altri agenti di contrasto iodati della medesima classe.

In seguito alla valutazione dei dati sulla bradicardia, inclusi i casi segnalati, si ritiene che vi siano evidenze sufficienti a giustificare un aggiornamento del paragrafo 4.8 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto, con corrispondente aggiornamento del paragrafo 4 del Foglio illustrativo.

Inoltre, analogamente ad altri agenti di contrasto della medesima classe, la tachicardia costituisce una nota reazione avversa al farmaco Xenetix ed è stata in precedenza riportata nel paragrafo 4.8 del RCP. Per garantire che le informazioni sulla sicurezza contenute nel Foglio illustrativo siano allineate con il RCP relativamente alla bradicardia (e alla tachicardia), si raccomanda che il Foglio illustrativo venga aggiornato per includere frequenza cardiaca aumentata e diminuita nel paragrafo 4.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su iobitridolo il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente iobitridolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti iobitridolo fossero attualmente autorizzati nell'Unione Europea (EU) o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i
autorizzato/i a livello nazionale**

Si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti il principio attivo iobitridolo (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~):

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.3

Storia di reazione cutanea importante immediata o ritardata (vedere paragrafi **4.4** e 4.8) in seguito a iniezione di iobitridolo;

Paragrafo 4.4

4.4.2 Precauzioni d'impiego

4.4.2.1 Intolleranza agli agenti di contrasto iodati

Prima dell'esame:

.....

- Il paziente deve essere informato della possibilità di reazioni ritardate (fino a 7 giorni) (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati)

Reazioni avverse cutanee gravi

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR) quali reazione al farmaco/eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell o TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), potenzialmente letali, sono state riportate in pazienti cui è stato somministrato iobitridolo (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Al momento di dare avvio al trattamento, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e attentamente monitorati al fine di rilevare eventuali reazioni cutanee gravi. Iobitridolo deve essere immediatamente interrotto in caso di sospetta reazione di ipersensibilità grave. Qualora il paziente sviluppi una reazione avversa cutanea grave associata all'uso di iobitridolo, in nessun caso iobitridolo deve essere nuovamente somministrato a quel paziente (vedere paragrafo 4.3).

Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla classe di sistemi e organi (SOC) "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" con frequenza "non nota":

Reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4).

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alle classi di sistemi e organi (SOC) "Patologie cardiache" con frequenza "raro":

Bradycardia

Foglio illustrativo

Paragrafo 2

Non usi Xenetix:

- **Se in passato ha sviluppato eruzione cutanea grave, esfoliazione della cute, eruzione cutanea con vesciche e/o ulcere in bocca dopo l'assunzione di Xenetix.**

.....

Avvertenze e precauzioni

Prima dell'esame, informi il medico se una qualsiasi delle seguenti condizioni si applica al suo caso:

- in passato ha già avuto reazioni a un agente di contrasto iodato durante un esame

- in passato ha sviluppato eruzione cutanea grave, esfoliazione della cute, eruzione cutanea con vescicole e/o ulcere in bocca dopo l'assunzione di Xenetix o di altri mezzi di contrasto iodati

.....

- soffre di altre patologie

Faccia particolare attenzione con Xenetix:

Reazioni cutanee gravi incluse reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrosi epidermica tossica (sindrome di Lyell o TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), potenzialmente letali, sono state segnalate in associazione all'uso di Xenetix.

Se sviluppa un'eruzione cutanea grave o un altro di questi sintomi cutanei, si rivolga al medico o richieda immediatamente assistenza medica.

Paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati

"Esiste un rischio esiguo (raro) di reazione allergica a Xenetix. Tali reazioni possono essere gravi ed eccezionalmente provocare choc (caso di reazione allergica molto raro che può essere pericoloso per la vita). È possibile riconoscere un'allergia dai seguenti effetti:

- reazioni a insorgenza molto rapida (spesso entro un'ora) con brufoli sulla pelle, rossore (eritema) e prurito (orticaria localizzata o estesa), gonfiore improvviso di viso e collo (edema angioneurotico)
- reazioni a insorgenza ritardata sulla pelle, ovvero brufoli rossi (eruzione cutanea maculare o papulare) e, in casi eccezionali, lesioni cutanee estese gravi con comparsa di vescicole sul corpo (sindrome di Lyell o di Stevens-Johnson), **eruzione cutanea estesa squamosa e rossa con brufoli sottopelle e vescicole accompagnata da febbre all'inizio del trattamento (pustolosi esantematica acuta generalizzata) o eruzione cutanea estesa, temperatura corporea elevata, aumento degli enzimi epatici, anomalie del sangue (eosinofilia), linfonodi ingrossati e coinvolgimento di altri organi (reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, anche nota come DRESS o sindrome di ipersensibilità indotta da farmaci). Vedere anche paragrafo 2.**

.....

Altri possibili effetti collaterali:

- Effetti sul cuore e sui vasi sanguigni, **inclusa frequenza cardiaca aumentata o diminuita**"

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di gennaio 2020
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	15/03/2020
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	14/05/2020