

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor iobitridol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Na beoordeling van de gemelde gevallen van geneesmiddelgerelateerde eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), werd geoordeeld dat er voldoende bewijs is om een update van rubriek 4.3, 4.4 en 4.8 van de Samenvatting van de productkenmerken te rechtvaardigen met een overeenstemmende update van rubriek 2 en 4 van de bijsluiters. Bewijs om dit te onderbouwen wordt geleverd door postmarketinggegevens met in totaal zes ondersteunende gevallen. Alle gevallen zijn ernstig, maar er werd bij geen enkel een fatale afloop gemeld. Causaliteit is waarschijnlijk bij één geval, mogelijk bij één geval en kan niet met zekerheid worden uitgesloten voor de overige vier gevallen. Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en syndroom van Lyell of toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn reeds opgenomen in rubriek 4.8, derhalve zal de update van rubriek 4.4 ook een verwijzing bevatten naar deze SCAR's (ernstige cutane bijwerkingen) met overeenstemmende updates in de bijsluiters zoals vereist.

Biologische plausibiliteit bestaat daar het bekend is dat geïodideerde contrastmiddelen onmiddellijke en vertraagde allergische reacties kunnen veroorzaken die grotendeels gerelateerd zijn aan hun osmolariteit en/of ionische lading.

Overige ernstige cutane bijwerkingen zijn een bekend risico van geïodideerde contrastmiddelen en SJS, syndroom van Lyell of TEN en AGEP zijn reeds vermeld voor iobitridol in de context van vertraagde overgevoelighedsreacties. DRESS is bovendien opgenomen in rubriek 4.4 en 4.8 voor een ander geïodideerd contrastmiddel, namelijk Optiray (ioversol).

Op basis van de cumulatieve analyse van bradycardie die werd uitgevoerd in deze PSUR, wordt aanbevolen om de productinformatie bij te werken met vermelding van bradycardie. Bewijs om dit te onderbouwen wordt geleverd door postmarketinggegevens met in totaal 17 gemelde gevallen. Alle gevallen zijn ernstige gevallen en in zestien gevallen is iobitridol het enige verdachte geneesmiddel. Causaliteit is waarschijnlijk in vier gevallen en mogelijk in de resterende dertien gevallen. Pathofysiologische mechanismen voor bradycardie in combinatie met contrastmiddelen zijn beschreven met inbegrip van overgevoeligheid, vasovagale reacties of inhibitie van acetylcholinesterase. Bradycardie wordt vermeld voor een aantal andere geïodideerde contrastmiddelen in de geneesmiddelenklasse.

Na beoordeling van de gegevens voor bradycardie, met inbegrip van de gemelde gevallen, werd geoordeeld dat er voldoende bewijs is om een update van rubriek 4.8 van de Samenvatting van de productkenmerken te rechtvaardigen met een overeenstemmende update van rubriek 4 van de bijsluiters.

Daarnaast is, vergelijkbaar met andere middelen van de geneesmiddelenklasse, tachycardie een bekende bijwerking van Xenetix en werd dit eerder vermeld in rubriek 4.8 van de SPC. Om te garanderen dat de veiligheidsinformatie in de bijsluiters overeenstemt met de SPC wat betreft bradycardie (en tachycardie), wordt aanbevolen om de bijsluiters bij te werken om een verhoogde of verlaagde hartslag op te nemen in rubriek 4.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor iobitridol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel (de geneesmiddelen) die iobitridol bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die iobitridol bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal
geregistreerde geneesmiddel(en)**

De volgende wijzigingen aan de productinformatie van geneesmiddelen die de werkzame stof iobitridol bevatten, worden aanbevolen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~):

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.3

Voorgeschiedenis van ernstige onmiddellijke of vertraagde huidreactie (zie rubriek **4.4** en 4.8) op injectie met iobitridol;

Rubriek 4.4

4.2.2 Voorzorgen bij gebruik

4.4.2.1 Intolerantie voor jodiumhoudende contrastmiddelen:

Voorafgaand aan het onderzoek:

.....

- De patiënt dient ingelicht te worden over mogelijke vertraagd optredende reacties (tot 7 dagen nadien) (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) zoals geneesmiddelreactie/uitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell of TEN) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend kan zijn, zijn gemeld bij patiënten aan wie iobitridol werd toegediend (zie rubriek 4.8, bijwerkingen). Bij het starten van de behandeling dienen patiënten geadviseerd te worden over de tekenen en symptomen, en moeten ze nauwgezet worden opgevolgd voor ernstige huidreacties. Iobitridol moet onmiddellijk worden stopgezet bij vermoeden van een ernstige overgevoeligheidsreactie. Als de patiënt een ernstige cutane bijwerking heeft ontwikkeld met het gebruik van iobitridol, mag iobitridol op geen enkel moment opnieuw worden toegediend aan deze patiënt (zie rubriek 4.3).

Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd onder de systeem-orgaanklasse (SOC) 'huid- en onderhuidaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

Geneesmiddelgerelateerde eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd onder de systeem-orgaanklasse (SOC) 'cardiovasculaire aandoeningen' met de frequentie 'zelden':

Bradycardie

Bijsluiter

Rubriek 2

Wanneer mag u Xenetix niet gebruiken?

- **Als u eerder een ernstige huiduitslag of afschilferen van de huid, blaarvorming en/of zweren in de mond heeft ontwikkeld na het nemen van Xenetix.**

.....

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met Xenetix?

Voorafgaand aan het onderzoek moet u uw arts informeren als eender welke van de volgende situaties op u van toepassing is:

- u heeft eerder een reactie gehad op een geïodeerd contrastmiddel tijdens een onderzoek

- u heeft eerder een ernstige huiduitslag of afschilferen van de huid, blaarvorming en/of zweren in de mond ontwikkeld na toediening van Xenetix of een ander geïodeerd contrastmiddel.

.....

- u heeft een andere ziekte.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met Xenetix?

Ernstige huidreacties, waaronder een geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell of TEN) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) die levensbedreigend kan zijn, zijn gemeld bij gebruik van Xenetix.

Als u een ernstige huiduitslag of andere van deze huidverschijnselen ontwikkelt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of raadpleeg een zorgverlener.

Rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen

Er bestaat een klein risico (zelden) dat u een allergische reactie krijgt op Xenetix. Dergelijke reacties kunnen ernstig zijn en kunnen uitzonderlijk resulteren in een shock (in het geval van een zeer zeldzame allergische reactie die u in levensgevaar kan brengen). Een allergie is te herkennen aan de volgende effecten:

- reacties die erg snel optreden (vaak binnen een uur) met bultjes op de huid, roodheid (erytheem) en jeuk (lokale of verspreide netelroos), plotse zwelling van het gezicht en de nek (angioneurotisch oedeem)
- reacties die later op de huid verschijnen, d.w.z. rode puistjes (maculeuze of papuleuze erupties) en in uitzonderlijke gevallen ernstige uitgebreide huidlaesies met het verschijnen van blaren op het lichaam (syndroom van Lyell of van Stevens-Johnson), **rode, schilferige wijdverspreide uitslag met bultjes onder de huid en blaren in combinatie met koorts bij het starten van de behandeling (acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose) of wijdverspreide uitslag, hoge lichaamstemperatuur, verhoging van leverenzymen, bloedafwijkingen (eosinofilie), vergrote lymfeklieren en betrokkenheid van andere lichaamsorganen (geneesmiddelgerelateerde eosinofilie met systemische symptomen, ook bekend als DRESS of geneesmiddelovergevoeligheidssyndroom).** Zie ook rubriek 2.

.....

Andere mogelijke bijwerkingen:

- Effecten op het hart en de bloedvaten, **waaronder verhoogde of verlaagde hartslag**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2020, bijeenkomst van CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	15/03/2020
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	14/05/2020