

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o iobitridol, as conclusões científicas são as seguintes:

Após a avaliação dos casos comunicados de DRESS, considera-se que existem evidências suficientes para justificar uma atualização das secções 4.3, 4.4 e 4.8 do Resumo das Características do Medicamento, com a correspondente atualização das secções 2 e 4 do Folheto Informativo. As evidências que fundamentam isto são fornecidas pelos dados pós-comercialização, com um total de seis casos corroborantes. Todos os casos são graves, mas nenhum comunicou um desfecho fatal. A causalidade é provável num dos casos, possível noutro caso e não pode ser definitivamente excluída nos restantes quatro casos. Uma vez que a pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), a síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e a síndrome de Lyell ou necrólise epidérmica tóxica (NET) encontram listadas na secção 4.8, a atualização da secção 4.4 também inclui referência a estas reações adversas cutâneas graves (*severe cutaneous adverse reactions* – SCAR), com as correspondentes atualizações do folheto informativo, conforme necessário.

Existe plausibilidade biológica, uma vez que se sabe que os meios de contraste iodados causam reações alérgicas imediatas e retardadas, em grande medida relacionadas com a sua osmolaridade e/ou carga iónica.

Outras reações adversas cutâneas graves são um risco bem conhecido dos meios de contraste iodados, com a SJS, a síndrome de Lyell ou NET e PEGA já listadas para o iobitridol no contexto de reações de hipersensibilidade retardada e a DRESS está incluída nas secções 4.4 e 4.8 de outro agente de contraste iodado, o Optiray (ioversol).

Com base na revisão cumulativa de bradicardia efetuada neste RPS, recomenda-se que a informação do medicamento seja atualizada de modo a incluir a bradicardia. As evidências que fundamentam isto são fornecidas pelos dados pós-comercialização, com um total de 17 casos comunicados. Todos os casos são graves e em dezasseis deles, o iobitridol é o único medicamento de que se suspeita. A causalidade é provável em quatro casos e possível nos restantes treze casos. Têm sido descritos mecanismos patofisiológicos para a bradicardia em associação com agentes de contraste, incluindo hipersensibilidade, reações vasovagais ou inibição da acetilcolinesterase e a bradicardia está listada para alguns outros agentes de contraste iodados dentro da classe.

Após a avaliação dos dados relativos a bradicardia, incluindo os casos comunicados, considera-se que existem evidências suficientes para justificar uma atualização da secção 4.8 do Resumo das Características do Medicamento, com a correspondente atualização da secção 4 do Folheto Informativo.

Além disso, de forma semelhante a outros agentes da classe, a taquicardia é uma RAM conhecida do Xenetix e foi listada anteriormente na secção 4.8 do RCM. Para garantir que a informação de segurança no FI está em consonância com o RCM em relação à bradicardia (e taquicardia), recomenda-se que o FI seja atualizado de modo a incluir o aumento e a diminuição da frequência cardíaca na secção 4.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao iobitridol, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) iobitridol se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm iobitridol estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

São recomendadas as seguintes alterações à Informação do Medicamento dos medicamentos contendo a substância ativa iobitridol (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~):

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.3

Antecedentes de reacção cutânea *major* imediata ou retardada (ver secções **4.4** e 4.8) com a injeção de iobitridol;

Secção 4.4

4.4.2 Precauções de utilização

4.4.2.1 Intolerância aos agentes de contraste iodados:

Antes do exame:

.....

- O doente tem de ser informado da possibilidade de reacções retardadas (durante até 7 dias) (ver secção 4.8, Efeitos indesejáveis).

Reacções adversas cutâneas graves

Têm sido comunicadas reacções adversas cutâneas graves (SCAR), tais como reacção a fármacos/erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET ou síndrome de Lyell) e pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), que podem ser potencialmente fatais, em doentes a quem foi administrado iobitridol (ver secção 4.8, Efeitos indesejáveis). No início do procedimento, os doentes devem ser alertados acerca dos sinais e sintomas e monitorizados de perto quanto a reacções cutâneas graves. O iobitridol deve ser descontinuado imediatamente em caso de suspeita de uma reacção de hipersensibilidade grave. Se o doente desenvolveu uma reacção adversa cutânea grave com a utilização de iobitridol, o iobitridol não pode voltar a ser administração a este doente em circunstância alguma (ver secção 4.3).

Secção 4.8

A seguinte reacção adversa deve ser adicionada à CSO "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" com a frequência "desconhecido":

Reacção a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (ver secção 4.4).

A seguinte reacção adversa deve ser adicionada à CSO "Cardiopatias" com a frequência "rara":

Bradicardia

Folheto Informativo

Secção 2:

Não utilize Xenetix:

- **Se desenvolveu anteriormente uma erupção cutânea ou descamação cutânea, bolhas e/ou feridas na boca graves após tomar Xenetix.**

.....

Advertências e precauções

Antes do exame, deve informar o seu médico se alguma das seguintes situações se aplica a si:

- reagiu anteriormente a um agente de contraste iodado durante a realização de um exame

- desenvolveu anteriormente uma erupção cutânea ou descamação cutânea, bolhas e/ou feridas na boca graves após tomar Xenetix ou outro meio de contraste iodado.

.....

- tem qualquer outra doença.

Tome especial cuidado com Xenetix:

Têm sido comunicadas cutâneas graves, incluindo reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET ou síndrome de Lyell) e pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), que podem ser potencialmente fatais, com a utilização de Xenetix.

Se desenvolver uma erupção cutânea grave ou outro destes sintomas cutâneos, contacte o seu médico ou procure assistência médica imediatamente.

Secção 4: Efeitos indesejáveis possíveis

“Há um pequeno risco (raro) de poder ter uma reação alérgica ao Xenetix. Estas reações podem ser graves e podem, excecionalmente, resultar em choque (caso muito raro de reação alérgica que pode colocar a sua vida em perigo). Uma alergia pode ser reconhecida pelos seguintes efeitos:

- reações que surgem muito rapidamente (com frequência, no espaço de uma hora) com borbulhas na pele, vermelhidão (eritema) e comichão (urticária localizada ou extensa), inchaço súbito da face e pescoço (edema angioneurótico)
- reações que surgem mais tarde na pele, ou seja, borbulhas vermelhas (erupções maculares ou papulares) e, em casos excecionais, lesões cutâneas extensas graves com o aparecimento de bolhas no corpo (síndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson), **erupção cutânea disseminada vermelha e escamosa com papos por baixo da pele e bolhas acompanhada por febre no início do tratamento (pustulose exantematosa generalizada aguda) ou erupção cutânea disseminada, temperatura corporal elevada, elevação das enzimas hepáticas, anomalias sanguíneas (eosinofilia), aumento do volume dos nódulos linfáticos e envolvimento de outros órgãos do corpo (reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos, também conhecida como DRESS ou síndrome de hipersensibilidade a fármacos). Ver também a secção 2.**

.....

Outro efeitos indesejáveis possíveis:

- Efeitos no coração e nos vasos sanguíneos, **incluindo aumento ou diminuição da frequência cardíaca**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de janeiro de 2020
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	15/03/2020
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	14/05/2020