

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru iobitridol, concluziile științifice sunt următoarele:

Pe baza evaluării cazurilor raportate de DRESS (erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice) se consideră că există suficiente dovezi pentru a garanta actualizarea secțiunilor 4.3, 4.4 și 4.8 din Rezumatul caracteristicilor produsului cu o actualizare corespundătoare a secțiunilor 2 și 4 din Prospect. Dovezile care susțin acest aspect sunt furnizate de datele obținute după punerea pe piață, cu un total de șase cazuri de confirmare. Toate cazurile sunt grave, dar niciunul nu a fost raportat ca având rezultat fatal. Cauzalitatea este probabilă într-unul din cazuri, posibilă într-un caz, și nu poate fi exclusă definitiv în celelalte patru cazuri rămase. Deoarece pustuloza exantematică acută generalizată (PEAG), sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și sindromul Lyell sau necroliza epidermică toxică (NET) sunt deja enumerate în secțiunea 4.8, actualizarea la 4.4 include și referința la aceste RACS (reacții adverse cutanate severe), cu actualizările corespunzătoare la prospect, conform cerințelor.

Plauzibilitatea biologică există deoarece se știe faptul că mediul de contrast iodat determină reacții alergice imediate și de tip întârziat, legate în mare parte de osmolaritatea și/sau sarcina lor ionică.

Alte reacții adverse cutanate severe sunt un risc bine-cunoscut al produselor de contrast iodate cu SSJ, sindrom Lyell sau NET și PEAG enumerate deja pentru iobitridol în contextul reacțiilor de hipersensibilitate întârziate și DRESS sunt incluse în secțiunea 4.4 și 4.8 ale unui alt produs de contrast iodat, Optiray (ioversol).

Pe baza analizei cumulative privind bradicardia efectuate în prezentul RPAS, se recomandă ca informațiile despre produs să fie actualizate pentru a include bradicardia. Dovezile care susțin acest aspect sunt furnizate de datele obținute după punerea pe piață, cu un total de 17 cazuri raportate. Toate cazurile sunt grave și în șaisprezece cazuri iobitridol este singurul medicament suspectat. Cauzalitatea este probabilă în patru cazuri și posibilă în celelalte treisprezece cazuri rămase. Au fost descrise mecanismele patofiziologice pentru bradicardie în combinație cu agenții de contrast, inclusiv hipersensibilitatea, reacțiile vasovagale sau inhibiția acetilcolinesterazei și bradicardia este enumerată pentru o serie de alți agenți de contrast iodați din cadrul clasei.

Pe baza evaluării datelor privind bradicardia, inclusiv cazurile raportate, se consideră că există suficiente dovezi pentru a garanta actualizarea secțiunii 4.8 din Rezumatul caracteristicilor produsului cu o actualizare corespundătoare a secțiunii 4 din Prospect.

În plus, similar cu cazul altor agenți din clasă, tahicardia este o RA cunoscută a Xenetix și a fost enumerată anterior în secțiunea 4.8 din Rezumatul caracteristicilor produsului. Pentru a asigura că informațiile privind siguranța din Prospect sunt armonizate cu cele din Rezumatul caracteristicilor produsului privind bradicardia (și tahicardia), se recomandă actualizarea Prospectului pentru a include frecvența cardiacă crescută și redusă în secțiunea 4.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru iobitridol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin iobitridol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin iobitridol sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Se recomandă următoarele modificări aduse medicamentelor care conțin substanța activă iobitridol (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat):

Rezumatul caracteristicilor produsului

Secțiunea 4.3

Antecedente de reacții cutanate imediate grave sau de tip întârziat (vezi pct. **4.4** și 4.8) pentru injectarea cu iobitridol;

Secțiunea 4.4

4.4.2 Precauții pentru utilizare

4.4.2.1 Intoleranța la produsele de contrast iodate:

Înainte de examinare:

.....

- Pacientul trebuie informat cu privire la posibilitatea de apariție a unor reacții întârziate (până la 7 zile) (vezi pct. 4.8, Reacții adverse).

Reacții adverse cutanate severe

Reacțiile adverse cutanate severe (RACS) cum ar fi reacția/erupția cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell sau NET) și pustuloză exantematică acută generalizată (PEAG), care pot pune viața în pericol, au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat iobitridol (vezi pct. 4.8, Reacții adverse). La momentul inițierii pacienților trebuie să li se comunice semnele și simptomele și trebuie monitorizați îndeaproape pentru a se vedea reacțiile cutanate severe. Tratamentul cu iobitridol trebuie întrerupt imediat dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate severă. Dacă pacientul a dezvoltat o reacție adversă cutanată severă la utilizarea de iobitridol, acesta nu mai trebuie readministrat acestui pacient în niciun moment (vezi pct. 4.3).

Secțiunea 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la rubrica „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat”, cu frecvență „necunoscută”, în cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe:

Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (vezi pct. 4.4).

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la rubrica „Afecțiuni cardiovasculare” cu frecvență „rară”, în cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe:

Bradycardie

Prospect

Sectiunea 2:

Nu utilizați Xenetix:

- **Dacă ati prezentat anterior o erupție cutanată severă sau exfolierea pielii, formarea de vezicule și/sau leziuni bucale după administrarea de Xenetix.**

.....

Atenționări și precauții

Anterior examinării trebuie să informați medicul dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații:

- ați avut anterior o reacție la un produs de contrast iodat în timpul unei examinări

- ati prezentat anterior o erupție cutanată severă sau exfolierea pielii, formarea de vezicule și/sau leziuni bucale după administrarea de Xenetix sau alt mediu de contrast iodat.

.....

- aveți o altă boală.

Aveti grijă deosebită când utilizați Xenetix:

Reacții cutanate severe, inclusiv reacția cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell sau NET) și pustuloză exantematică acută (PEAG), care pot pune viața în pericol, au fost raportate la pacienții cărora li se administra Xenetix.

Dacă prezentați o erupție cutanată severă sau oricare dintre aceste simptome cutanate, contactați medicul sau solicitați imediat asistență medicală.

Sectiunea 4: Reacții adverse posibile

„Există un risc mic (rar) să aveți o reacție alergică la Xenetix. Astfel de reacții adverse pot fi severe și pot în mod excepțional evolua spre șoc (caz foarte rar de reacție alergică ce vă poate pune viața în pericol). O alergie poate fi recunoscută după următoarele efecte:

- reacții care apar foarte rapid (adeseori în decurs de o oră) cu pustule pe piele, roșeață (eritem) și prurit (urticarea localizată sau extensivă), inflamarea bruscă a feței și gâtului (edem angioneurotic)
- reacții care apar ulterior pe piele, mai exact pustule roșii (erupții maculare sau papulare) și, în cazuri excepționale, leziuni cutanate extensive grave cu apariția de vezicule pe corp (sindromul Lyell sau Stevens-Johnson), **urticarie roșie, scaloasă, răspândită extensiv, cu umflături subcutanate și vezicule însoțite de febră la inițierea tratamentului (pustuloză exantematică acută generalizată) sau urticarea răspândită extensiv, temperatură ridicată a corpului, creșteri ale nivelului enzimelor hepatice, anomalii sanguine (eozinofilie), ganglioni limfatici măriti sau implicarea altor organe ale corpului (reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, cunoscută și drept DRESS sau sindrom de hipersensibilitate la medicament). Vezi și pct. 2.**

.....

Alte reacții adverse posibile:

- Efectele asupra inimii și vaselor sanguine, **inclusiv frecvența cardiacă crescută sau scăzută**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Ședința CMDh din ianuarie 2020
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	15/03/2020
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	14/05/2020