

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för
godkännande för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för iobitridol dras följande vetenskapliga slutsatser:

Efter bedömningen av de rapporterade fallen av DRESS anses det finnas tillräcklig belägg för att motivera en uppdatering av avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8 i produktresumén med en motsvarande uppdatering av avsnitt 2 och 4 i bipacksedeln. Bevis som bekräftar detta tillhandahålls av data efter godkännandet för försäljning med totalt sex stödjande fall. Samtliga fall är allvarliga men inga rapporterade ha dödlig utgång. Orsakssamband är troligt i ett fall, möjligt i ett fall och kan inte definitivt uteslutas i de resterande fyra fallen. Eftersom akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och Lyells syndrom eller toxisk epidermal nekrolys (TEN) redan är listade i avsnitt 4.8, innefattar uppdateringen av 4.4 även referens till dessa allvarliga hudbiverkningar (SCAR), med motsvarande uppdateringar av bipacksedeln efter behov.

Det finns en biologisk sannolikhet eftersom det är känt att joderade kontrastmedel orsakar omedelbara och fördröjda allergiska reaktioner, till stor del relaterade till deras osmolalitet och/eller jonladdning.

Andra allvarliga hudbiverkningar är en välkänd risk med joderade kontrastmedel och SJS, Lyells syndrom eller TEN och AGEP är redan listade för iobitridol inom kontexten för fördröjda överkänslighetsreaktioner och DRESS ingår i avsnitt 4.4 och 4.8 för ett annat joderat kontrastmedel, Optiray (ioversol).

På grundval av den kumulativa granskningen av bradykardi som utfördes i denna PSUR rekommenderas att produktinformationen uppdateras till att innefatta bradykardi. Bevis som bekräftar detta tillhandahålls av data efter godkännandet för försäljning med totalt 17 rapporterade fall. Samtliga fall är allvarliga och i sexton fall är iobitridol det enda misstänkta läkemedlet. Orsakssambandet är troligt i fyra fall och möjligt i de återstående tretton fallen. Patofysiologiska mekanismer för bradykardi i samband med kontrastmedel har beskrivits inklusive överkänslighet, vasovagala reaktioner eller acetylkolinesterashämning och bradykardi är listat för ett antal andra joderade kontrastmedel i hela klassen.

Efter bedömningen av data om bradykardi, inklusive de rapporterade fallen, anses det finnas tillräckligt underlag för att motivera en uppdatering av avsnitt 4.8 i produktresumén med en motsvarande uppdatering av avsnitt 4 i bipacksedeln.

Dessutom, i likhet med andra medel i klassen, är takykardi en känd biverkning av Xenetix och har tidigare listats i avsnitt 4.8 i produktresumén. För att säkerställa att säkerhetsinformationen i bipacksedeln är i linje med den i produktresumén när det gäller bradykardi (och takykardi) rekommenderas att bipacksedeln uppdateras till att innefatta både ökad och minskad hjärtfrekvens i avsnitt 4.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för iobitridol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller iobitridol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller iobitridol för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända
läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)**

Följande ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller den aktiva substansen iobitridol rekommenderas (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text ~~genomstruken~~):

Produktresumé

Avsnitt 4.3

Anamnes med allvarlig omedelbar eller fördröjd hudreaktion (se avsnitt **4.4** och 4.8) mot iobitridol-injektion;

Avsnitt 4.4

4.4.2 Försiktighet

4.4.2.1 Intolerans mot joderade kontrastmedel:

Före undersökningen:

.....

- Patienten ska informeras om risken för fördröjda reaktioner (i upp till sju dagar) (se avsnitt 4.8, Biverkningar).

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, severe cutaneous adverse reactions) såsom läkemedelsreaktion/hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom eller TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande, har rapporterats hos patienter som fått iobitridol (se avsnitt 4.8, biverkningar). Vid tiden för insättning ska patienter informeras om tecknen och symtomen och övervakas noga avseende allvarliga hudreaktioner. Administreringen av iobitridol ska stoppas omedelbart vid misstanke om en allvarlig överkänslighetsreaktion. Om patienten har utvecklat en allvarlig hudreaktion vid användningen av iobitridol, får iobitridol aldrig administreras till denna patient igen (se avsnitt 4.3).

Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organklassen "Hud och subkutan vävnad" med frekvensen "ingen känd frekvens":

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4).

Följande biverkning ska läggas till under organklassen "Hjärtat" med frekvensen "sällsynt":

Bradykardi

Bipacksedel

Avsnitt 2:

Använd inte Xenetix:

- **Om du tidigare har fått allvarliga hudutslag eller flagnande hud, blåsor och/eller munsår efter att ha fått Xenetix.**

.....

Varningar och försiktighet

Före undersökningen ska du informera din läkare om något av följande gäller:

- du har tidigare reagerat på ett joderat kontrastmedel vid en undersökning

- du har tidigare fått allvarliga hudutslag eller flagnande hud, blåsor och/eller munsår efter att ha fått Xenetix eller något annat joderat kontrastmedel.

.....

- du har någon annan sjukdom.

Var särskilt försiktig med Xenetix:

Allvarliga hudbiverkningar inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom eller TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande, har rapporterats vid användning av Xenetix.

Om du får allvarliga hudutslag eller något annat av dessa hudsymtom, kontakta din läkare eller sök läkarvård omedelbart.

Avsnitt 4: Eventuella biverkningar

”Det finns en liten risk (sällsynt) att du kan få en allergisk reaktion mot Xenetix. Sådana reaktioner kan vara allvarliga och i undantagsfall leda till chock (mycket sällsynta fall av allergiska reaktioner som kan vara livshotande). En allergi kan kännas igen på följande tecken:

- reaktioner som uppkommer mycket snabbt (ofta inom en timme) med utslag på huden, rodnad (erytem) och klåda (lokal eller utbredd nässelfeber), plötslig svullnad i ansikte och svalg (angioneurotiskt ödem)
- reaktioner som uppkommer senare på huden, dvs. röda utslag (makulära eller papulära eruptioner) och i undantagsfall, allvarliga utbredda hudlesioner som ser ut som blåsor på kroppen (Lyells eller Stevens-Johnsons syndrom), **röda, flagnande utbredda hudutslag med knölar under huden och blåsor i samband med feber vid behandlingsstarten (akut generaliserad exantematös pustulos) eller utbredda hudutslag, hög kroppstemperatur, förhöjda leverenzymvärden, blodavvikelser (eosinofili), förstörade lymfknutor och involvering av andra kroppsorgan (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom som även kallas DRESS eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom). Se även avsnitt 2.**

.....

Andra eventuella biverkningar:

- Effekter på hjärta och blodkärl, **inklusive ökad eller minskad hjärtfrekvens**”

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Januari 2020 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	15/03/2020
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	14/05/2020