

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) iobitridolu byly přijaty tyto vědecké závěry:

V návaznosti na posouzení hlášených případů DRESS se má za to, že existují dostatečné důkazy, jež vyžadují aktualizaci bodů 4.3, 4.4 a 4.8 Souhrnu údajů o přípravku spolu s příslušnou aktualizací bodů 2 a 4 příbalové informace. Důkaz, jenž podkládá tyto závěry, vyplývá z údajů získaných po uvedení přípravku na trh, a to s celkem šesti podpůrnými případy. Všechny tyto případy jsou závažné a žádný z nich nevedl k úmrtí. Kausalita byla v jednom případě vyhodnocena jako pravděpodobná, v jednom případě jako možná a ve zbývajících čtyřech případech ji nebylo možné zcela vyloučit. Vzhledem k tomu, že akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a Lyellův syndrom neboli toxická epidermální nekrolýza jsou již uvedeny v bodu 4.8, aktualizace bodu 4.4 rovněž zahrnuje odkaz na tyto SCAR spolu s příslušnou aktualizací příbalové informace, jak je vyžadováno.

Biologická věrohodnost existuje, jelikož je známo, že jódované kontrastní látky vyvolávají okamžité a opožděné alergické reakce, jež do velké míry souvisejí s jejich osmolaritou a/nebo iontovým nábojem.

Další závažné kožní nežádoucí účinky jsou dobře známým rizikem jódovaných kontrastních látek, z nichž SJS, Lyellův syndrom neboli TEN a AGEP jsou již uvedeny v kontextu opožděných hypersenzitivních reakcí iobitridolu, a DRESS je přítomen v bodech 4.4 a 4.8 jiné jódované kontrastní látky (Optiray (ioversol)).

Na základě kumulativního přehodnocení údajů týkajících se bradykardie provedeného v tomto PSUR se doporučuje, aby informace o přípravku byly aktualizovány tak, aby zahrnovaly bradykardii. Důkaz, jenž podkládá toto doporučení, vyplývá z údajů získaných po uvedení přípravku na trh, a to s celkem 17 hlášenými případy. Všechny tyto případy jsou závažné a v šestnácti z nich vystupoval iobitridol jako jediný podezřelý lék. Kausalita byla ve čtyřech případech vyhodnocena jako pravděpodobná a ve zbývajících třinácti případech jako možná. V případě bradykardie v souvislosti s kontrastními látkami byly popsány patofyziologické mechanismy, včetně hypersenzitivity, vazovagálních reakcí nebo inhibice acetylcholinesterázy, a bradykardie je uvedena v informacích o přípravku řady jiných jódovaných kontrastních látek spadajících do této třídy léků.

V návaznosti na posouzení údajů týkajících se bradykardie, včetně hlášených případů, se má za to, že existují dostatečné důkazy, jež vyžadují aktualizaci bodu 4.8 Souhrnu údajů o přípravku spolu s příslušnou aktualizací bodu 4 příbalové informace.

Podobně jako u jiných látek spadajících do této třídy léků je navíc tachykardie známým nežádoucím účinkem přípravku Xenetix a byla již dříve přidána do bodu 4.8 Souhrnu údajů o přípravku. Aby bylo zajištěno, že informace týkající se bezpečnosti obsažené v příbalové informaci jsou ve vztahu k bradykardii (a tachykardii) v souladu se Souhrnem údajů o přípravku, doporučuje se aktualizovat příbalovou informaci tak, aby bod 4 zahrnoval zvýšenou i sníženou srdeční frekvenci.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se iobitridolu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících iobitridol zůstává

nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem iobitridolu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný /  
léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

U léčivých přípravků obsahujících jobitridol jsou doporučené následující změny informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~):

### **Souhrn údajů o přípravku**

#### Bod 4.3

Větší bezprostřední reakce nebo opožděná kožní reakce na injekci jobitridolu v anamnéze (viz body **4.4** a 4.8);

#### Bod 4.4

##### 4.4.2 Opatření pro použití

##### 4.4.2.1 Intolerance jódovaných kontrastních látek:

Před vyšetřením:

.....

- Pacient musí být informován o možnosti vzniku opožděných reakcí (až o sedm dnů) (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

### **Závažné kožní nežádoucí účinky**

**U pacientů, kterým byl podán jobitridol, byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), jako je vyrážka/léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom nebo TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), které mohou být život ohrožující (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Při zahájení léčby tímto přípravkem mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být ohledně těchto reakcí pečlivě sledováni. V případě podezření na výskyt závažné hypersenzitivní reakce má být jobitridol okamžitě vysazen. Pokud u pacienta po použití jobitridolu došlo k závažnému kožnímu nežádoucímu účinku, nesmí mu být jobitridol již nikdy znovu podán (viz bod 4.3).**

#### Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáň“ má být přidán následující nežádoucí účinek s frekvencí „není známo“:

#### **Léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).**

Do třídy orgánových systémů „Srdeční poruchy“ má být přidán následující nežádoucí účinek s frekvencí „vzácné“:

#### **Bradykardie**

### **Příbalová informace**

#### Bod 2:

Nepoužívejte přípravek Xenetix:

- **jestliže se u Vás po užití přípravku Xenetix vyskytla závažná kožní vyrážka nebo olupování kůže, tvorba puchýřů a/nebo vřídky v ústech.**

.....

Upozornění a opatření

Před vyšetřením informujte svého lékaře, pokud se nacházíte v kterékoli z těchto situací:

- Již jste se u vás během vyšetření vyskytla reakce na jódovanou kontrastní látku.

• **Již dříve se u vás po použití přípravku Xenetix nebo jiné jódované kontrastní látky vyskytla závažná kožní vyrážka nebo olupování kůže, tvorba puchýřů a/nebo vřídky v ústech.**

.....

- Máte jakékoli jiné onemocnění.

**Čemu věnovat zvláštní pozornost při používání přípravku Xenetix:**

**V souvislosti s použitím přípravku Xenetix byly hlášeny závažné kožní reakce zahrnující lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (Lyllův syndrom neboli TEN) a akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (AGEP), které mohou být až život ohrožující.**

**Pokud se u Vás objeví závažná vyrážka nebo jiný z těchto kožních příznaků, ihned se obraťte na svého lékaře či vyhledejte lékařskou pomoc.**

Bod 4: Možné nežádoucí účinky

„Existuje malé riziko (vzácné), že byste mohl(a) mít na přípravek Xenetix alergickou reakci. Takové reakce mohou být závažné a výjimečně mohou vyvolat šok (velmi vzácný případ alergické reakce, která Vás může ohrozit na životě). Alergii lze rozpoznat podle následujících projevů:

- reakce, jež se objeví velmi rychle (často do jedné hodiny) s pupínky na pokožce, zarudnutím (erytémem) a svěděním (místně omezenou nebo rozsáhlou kopřivkou), náhlým otokem obličeje a krku (angioneurotickým edémem)
- reakce, jež se projeví na pokožce později, tj. červené pupínky (skvrnitá nebo pupínková vyrážka) a ve výjimečných případech vážné rozsáhlé poškození kůže v podobě puchýřů na těle (Lyllův nebo Stevensův-Johnsonův syndrom), **červená, rozsáhlá, šupinatá vyrážka s boláky pod kůží a puchýři doprovázená horečkou, jež se projeví po zahájení léčby (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza), nebo rozsáhlá vyrážka, vysoká tělesná teplota, zvýšená hladina jaterních enzymů, krevní abnormality (eozinofilie), zvětšené lymfatické uzliny a poškození jiných tělesných orgánů (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, což je též známo jako DRESS či syndrom přecitlivělosti na lék). Viz také bod 2.**

.....

Další možné nežádoucí účinky:

- účinky na srdce a cévy, **včetně zvýšené a snížené srdeční frekvence“**

### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2020
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	15/03/2020
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	14/05/2020