

Príloha I

**Vedecké závery a dôvody na zmenu podmienok rozhodnutia
(rozhodnutí) o registrácii**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre iobitridol sú vedecké závery nasledovné:

Na základe hodnotenia hlásených prípadov liekovej reakcie s eozinofíliou a so systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) sa usudzuje, že existujú dostatočné dôkazy na to, aby sa aktualizovali časti 4.3, 4.4 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku so zodpovedajúcou aktualizáciou častí 2 a 4 písomnej informácie pre používateľa. Dôkazy, ktoré to potvrdzujú, pochádzajú z postmarketingových údajov s celkovým počtom šesť podporných prípadov. Všetky prípady sú závažné, ale žiaden z nich nemal smrteľný následok. Kauzalita je pravdepodobná v jednom prípade, možná v jednom prípade a vo zvyšných štyroch prípadoch ju nemožno jednoznačne vylúčiť. Keďže akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a Lyellov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza (TEN) sú už uvedené v časti 4.8, vyžaduje sa aktualizácia časti 4.4, aby tiež obsahovala odkaz na tieto závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous drug reactions) s príslušnou aktualizáciou písomnej informácie pre používateľa.

Biologická hodnovernosť existuje, pretože je známe, že jódované kontrastné látky spôsobujú okamžité a oneskorené alergické reakcie vo veľkej miere spojené s ich osmolaritou a/alebo iónovým nábojom.

Ďalšími závažnými kožnými nežiaducimi reakciami je dobre známe riziko jódovaných kontrastných látok vyvolať SJS, Lyellov syndróm, alebo TEN a AGEP, ktoré sú už uvedené pre iobitridol v kontexte oneskorených hypersenzitívnych reakcií a DRESS je uvedená v časti 4.4 a 4.8 inej jódovanej kontrastnej látky, Optiray (ioversol).

Na základe súhrnného preskúmania bradykardie vykonaného v rámci tejto PSUR sa odporúča, aby sa informácie o liekoch aktualizovali tak, aby zahŕňali bradykardiu. Dôkazy, ktoré to potvrdzujú, pochádzajú z postmarketingových údajov s celkovým počtom sedemnášť hlásených prípadov. Všetky prípady sú závažné a v šiestnástich prípadoch je iobitridol jediným podozrivým liekom. Kauzalita je pravdepodobná v štyroch prípadoch a možná v zostávajúcich trinástich prípadoch. Boli opísané patofyziologické mechanizmy bradykardie v spojitosti s kontrastnými látkami vrátane hypersenzitivity, vazovagálnych reakcií alebo inhibície acetylcholínerázy a bradykardia je uvedená aj pri viacerých iných jódovaných kontrastných látkach v rámci triedy.

Na základe hodnotenia údajov o bradykardii, vrátane hlásených prípadov, sa usudzuje, že existujú dostatočné dôkazy na to, aby sa aktualizovala časť 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku so zodpovedajúcou aktualizáciou časti 4 písomnej informácie pre používateľa.

Okrem toho, podobne ako aj pre iné látky v rámci triedy, tachykardia je známy nežiaduci účinok Xenetixu a už bola uvedená v časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku. Odporúča sa, aby bola písomná informácia pre používateľa aktualizovaná pridaním informácie o zníženom aj zvýšenom tepe srdca do časti 4, aby sa tak zabezpečilo, že bezpečnostné informácie týkajúce sa bradykardie (a tachykardie) uvedené v písomnej informácii pre používateľa sú v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre iobitridol je Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov)

obsahujúceho (obsahujúcich) iobitridol je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce iobitridol, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek
(registrované lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku, ktorý obsahuje iobitridol majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~):

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.3

Závažné okamžité alebo oneskorené kožné reakcie (pozri časti **4.4** a 4.8) na injekcie iobitridolu v anamnéze;

- Časť 4.4

4.4.2 Opatrenia pri používaní

4.4.2.1 Intolerancia jódovaných kontrastných látok:

Pred vyšetrením:

.....

- Pacient musí byť informovaný o možnosti výskytu oneskorených reakcií (až do 7 dní) (pozri časť 4.8).

Závažné kožné nežiaduce reakcie

U pacientov, ktorým bol podávaný iobitridol boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous drug reactions), napríklad lieková reakcia/vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm alebo TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť v čase začatia liečby informovaní o príznakoch a symptómoch a majú byť dôkladne sledovaní kvôli výskytu závažných kožných reakcií. Podávanie iobitridolu sa má ihneď ukončiť pri podozrení na závažnú hypersenzitívnu reakciu. Ak sa u pacienta objavila závažná kožná nežiaduca reakcia pri použití iobitridolu, iobitridol sa už tomuto pacientovi nesmie nikdy opätovne podávať (pozri časť 4.3).

- Časť 4.8

Nasledujúca nežiaduca reakcia má byť pridaná do triedy orgánových systémov „Poruchy kože a podkožného tkaniva“ s frekvenciou výskytu „neznáme“:

Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Nasledujúca nežiaduca reakcia má byť pridaná do triedy orgánových systémov „Poruchy srdca a srdcovej činnosti“ s frekvenciou výskytu „zriedkavé“:

Bradykardia

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

<Neužívajte> <Nepoužívajte> <názov lieku>

- **Ak sa u vás v minulosti po použití <názov lieku> vyskytla závažná kožná vyrážka, olupovanie kože, plúzgier a/alebo afty v ústach.**

.....

Upozornenia a opatrenia

Pred vyšetrením informujte svojho lekára, ak máte niektorý z nasledujúcich stavov:

- ak sa u vás v minulosti vyskytla reakcia na jódované kontrastné látky v priebehu vyšetrenia

- ak sa u vás v minulosti po použití <názov lieku> alebo inej jódovanej kontrastnej látky vyskytla závažná kožná vyrážka, olupovanie kože, plúzgier a/alebo afty v ústach.

.....

- máte akékoľvek iné ochorenie.

Pri používaní <názov lieku> buďte zvlášť opatrný:

Pri používaní <názov lieku> boli hlásené závažné kožné reakcie vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), Stevensov-Johnsonov syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (Lyellov syndróm alebo TEN) a akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce.

Ak sa u vás vyskytne závažná vyrážka alebo iné z uvedených kožných príznakov, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc.

- Časť 4 Možné vedľajšie účinky

„Existuje malé riziko (zriedkavé), že dostanete alergickú reakciu na <názov lieku>. Tieto reakcie môžu byť závažné a výnimočne môžu viesť k šoku (veľmi zriedkavý prípad alergickej reakcie, ktorá môže byť život ohrozujúca). Alergia sa dá rozpoznať podľa nasledujúcich účinkov:

- reakcie, ktoré sa objavujú veľmi rýchlo (často do jednej hodiny) s vyrážkami na koži, začervenaním (erytém) a svrbením (miestna alebo rozsiahla žihľavka), náhly opuch tváre a krku (angioneurotický edém)
- reakcie, ktoré sa objavujú na koži neskôr, napríklad červené vyrážky (makulárne alebo papulárne vyrážky) a vo výnimočných prípadoch rozsiahle kožné lézie na tele s výskytom plúzgierov (Lyellov syndróm alebo Stevensov-Johnsonov syndróm), **rozsiahla červená, šupinatá vyrážka s hrčkami pod kožou a plúzgiermi sprevádzaná horúčkou na začiatku liečby (akútna generalizovaná exantematózna pustulóza) alebo rozsiahla vyrážka, vysoká telesná teplota, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov, abnormality krvi (zvýšenie počtu typu bielych krviniek – eozinofília), zväčšené lymfatické uzliny a postihnutie iných orgánov tela (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi, známa ako DRESS alebo liekový hypersenzitívny syndróm). Pozri tiež časť 2.**

.....

Iné možné vedľajšie účinky:

- Účinky na srdce a cievy, **vrátane zvýšeného alebo zníženého tepu srdca**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v januári 2020
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	15.03.2020
Implementácia stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	14.05.2020