

**Změny, které byly schváleny v příslušných bodech informací o přípravku léčivých přípravků obsahujících léčivou látku johexol (nový text podtržený, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~, přesunutý text *kurzívou*).**

### ***Souhrn údajů o přípravku***

#### **Bod 4.4**

...

Poruchy centrálního nervového systému

Zvláštní péči je nutné věnovat pacientům s akutní cerebrální patologií, nádory nebo epilepsií v anamnéze, kteří mají sklon k záchvatům křečí. Zvýšené riziko záchvatů křečí a neurologických reakcí hrozí i pacientům závislým na alkoholu a drogově závislým.

V souvislosti s podáním kontrastních látek, jako je johexol, byla hlášena encefalopatie (viz bod 4.8). Kontrastní látkou indukovaná encefalopatie se může projevit příznaky a známkami neurologické dysfunkce, jako jsou bolest hlavy, porucha zraku, kortikální slepota, zmatenost, záchvaty, ztráta koordinace, hemiparéza, afázie, bezvědomí, kóma a edém mozku. Příznaky se obvykle vyskytnou během několika minut až hodin po podání johexolu a obvykle vymizí během několika dní.

Faktory, které zvyšují prostupnost hematoencefalické bariéry, usnadňují přechod kontrastních látek do mozkové tkáně a mohou vést k reakcím centrálního nervového systému, například encefalopatii. Při intravaskulárním podání u pacientů s akutním infarktem mozku nebo akutním intrakraniálním krvácením, stejně jako u pacientů s onemocněním způsobujícím narušení hematoencefalické bariéry, a u pacientů s otokem mozku, akutní demyelinizací nebo pokročilou mozkovou aterosklerózou, se doporučuje zvýšená opatrnost.

V případě podezření na kontrastní látkou indukovanou encefalopatii má být podávání johexolu přerušeno a má být zahájena vhodná lékařská péče ~~a johexol se nesmí znovu podávat~~.

Po podání kontrastních látek může dojít ke zhoršení neurologických symptomů způsobených metastázami, degenerativními nebo zánětlivými procesy. ~~Intraarteriální podání kontrastních látek mohou vyvolat vazospasmus vedoucí k cerebrálnímu ischemickému jevu.~~

Pacienti s diagnózou symptomatických cerebrovaskulárních onemocnění, po prodělané cévní mozkové příhodě nebo častých přechodných ischemických atak mají po intraarteriálním podání kontrastní látky zvýšené riziko neurologických komplikací. *Intraarteriální podání kontrastních látek mohou vyvolat vazospasmus vedoucí k cerebrálnímu ischemickému jevu.*

#### **Změna č. 1**

Na základě literární rešerše týkající se přechodných poruch jater byl učiněn závěr odstranit upozornění v bodě 4.4. K závěru, že johexol může sám o sobě způsobit jaterní dysfunkci, není dostatek údajů. Upozornění na současnou poruchu funkce jater a ledvin se považuje za dostatečné. Nebyly nutné žádné změny PIL.

### ***Souhrn údajů o přípravku***

#### **Bod 4.4**

...

### Hepatální reakce Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin

Existuje ~~potencionální riziko přechodné jaterní dysfunkce~~. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin a jater, u kterých může být významně zpžděna clearance kontrastní látky.

## Změna č. 2

Po posouzení podkladů pro revidované znění týkající se hypotyreózy v CCSI, včetně literární rešerše a vyhledávání v databázi, byl učiněn závěr revidovat znění v SmPC a PIL. Dospělo se zejména k závěru, že je třeba revidovat upozornění pro děti, aby zahrnovalo děti mladší tří let.

### **Souhrn údajů o přípravku**

#### **Bod 4.4**

...

#### Poruchy funkce štítné žlázy

Vzhledem k přítomnosti volného jodu v roztocích a dodatečného jodu uvolněného při dejodinaci mají jodované kontrastní látky vliv na činnost štítné žlázy. Tato skutečnost může u predisponovaných pacientů vyvolat hypertyreózu, nebo dokonce tyreotoxickou krizi.

Riziková jsou pacienti s manifestní, ale dosud nedignostikovanou hypertyreózou, pacienti s projevy latentní hypertyreózy (např. nodulární strumou) a pacienti s funkční autonomií štítné žlázy (často např. starší pacienti, především v oblastech s nedostatkem jodu), jejichž funkčnost štítné žlázy má být, pokud existuje podezření na výskyt těchto stavů, před vyšetřením zhodnocena.

Před podáním jodované kontrastní látky je nutné se ubezpečit, že pacient nemá podstoupit sken štítné žlázy, testy funkčnosti štítné žlázy nebo léčbu s použitím radioaktivního jodu, protože podání jodovaných kontrastních látek, bez ohledu na cestu podání, interferuje s hormonálními testy a vychytáváním jodu ve štítné žláze nebo metastázami karcinomu štítné žlázy, dokud se vylučování jodu nevrátí do normálu. Viz také bod 4.5.

~~Po injekci jodované kontrastní látky existuje také riziko vyvolání hypotyreózy.~~

Po podání jodovaných kontrastních látek dospělým a pediatrickým pacientům, včetně kojenců, byly hlášeny testy funkce štítné žlázy indikující hypotyreózu nebo přechodnou supresi štítné žlázy. Někteří pacienti byli léčeni na hypotyreózu. Viz také část Pediatrická populace.

...

#### Pediatrická populace

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pediatrickým pacientům mladším 3 let, protože příhoda s nedostatečnou činností štítné žlázy v útlém věku může být škodlivá pro motorický vývoj, vývoj sluchu a kognitivní vývoj, a může vyžadovat přechodnou substituční terapii T4. Výskyt hypotyreózy u pacientů mladších 3 let vystavených jodovaným kontrastním látkám byl hlášen v rozmezí 1,3–15 % v závislosti na jejich věku a dávce jodované kontrastní látky, a je častěji pozorován u novorozenců a předčasně narozených dětí. Novorozenci mohou být také

vystavení kontrastním látkám prostřednictvím matky během těhotenství. U všech pediatrických pacientů mladších 3 let má být po expozici jodovaným kontrastním látkám zhodnocena funkce štítné žlázy. V případě výskytu hypotyreózy má být zvážena nutnost léčby a sledována funkce štítné žlázy až do dosažení normalizovaného stavu.

~~U předčasně narozených dětí, novorozenců a ostatních dětí byla po podání jodované kontrastní látky hlášena přechodná hypotyreóza. Zvláště citlivé na účinky jodu jsou předčasně narozené děti. U těchto pacientů je vhodné sledovat funkci štítné žlázy. Po podání jodované kontrastní látky matce v průběhu těhotenství má být u novorozence v průběhu prvního týdne života monitorována funkce štítné žlázy. Doporučená je opakovaná kontrola funkce štítné žlázy v průběhu 2 až 6 týdnů věku, především u novorozenců s nízkou porodní hmotností nebo u předčasně narozených dětí. Viz také bod 4.6.~~

...

#### **Bod 4.6**

Těhotenství

...

~~Po podání jodované kontrastní látky matce v průběhu těhotenství by měla být u novorozence v průběhu prvního týdne života monitorována funkce štítné žlázy. Doporučená je opakovaná kontrola funkce štítné žlázy v průběhu 2 až 6 týdnů věku, především u novorozenců s nízkou porodní hmotností nebo u předčasně narozených dětí.~~

U novorozenců, kteří byli *in utero* vystaveni jodovaným kontrastním látkám, má být sledována funkce štítné žlázy (viz bod 4.4).

#### ***Příbalová informace***

##### **Bod 2**

...

Upozornění a opatření

...

Po podání přípravku Omnipaque mohou být u dětí i dospělých pozorovány poruchy štítné žlázy. Novorozenci mohou být také vystaveni kontrastním látkám prostřednictvím matky během těhotenství. Váš lékař možná bude muset provést testy funkce štítné žlázy před a/nebo po podání přípravku Omnipaque.

Děti a dospívající

~~Po podání jodované kontrastní látky matce v průběhu těhotenství má být u novorozence v průběhu prvního týdne života monitorována funkce štítné žlázy. Viz „Upozornění a opatření“.~~

### **Změna č. 3**

Na základě literární rešerše týkající se akutní pankreatitidy byl učiněn závěr odstranit akutní pankreatitidu jako samostatný nežádoucí účinek (ADR) po intravaskulárním podání v bodě 4.8 SmPC a v bodě 4 PIL. Zhoršení pankreatitidy bude zachováno, stejně jako pankreatitida po endoskopické retrográdní cholangiopankreatografii (ERCP). Neexistují dostatečné údaje k závěru, že intravaskulární podání johexolu může vyvolat akutní pankreatitidu u pacientů, kteří ještě pankreatitidou netrpí.

#### ***Souhrn údajů o přípravku***

##### **Bod 4.8**

...

Intravaskulární podání (intraarteriální a intravenózní podání)

...

Gastrointestinální poruchy

Vzácné: průjem

Není známo: zhoršení pankreatitidy, ~~akutní pankreatitida~~

#### ***Příbalová informace***

##### **Bod 4**

...

Upozornění a opatření

...

Po injekci do tepny nebo žíly

...

Není známo (z dostupných údajů nelze četnost výskytu určit)

...

- ~~Akutní pankreatitida~~ a zhoršení zánětu slinivky břišní

### **Změna č. 4**

Po vyhodnocení kazuistik týkajících se „cévní mozkové příhody“ v databázi Global Adverse Event Database (GAED) byl učiněn závěr revidovat znění a shrnout je pod podnadpis „Koagulopatie“ v bodě 4.4 SmPC. Nebyly nutné žádné změny PIL.

#### ***Souhrn údajů o přípravku***

##### **Bod 4.4**

...

Koagulopatie

V průběhu angiokardiografických vyšetření s použitím iontových i neiontových kontrastních látek byly hlášeny závažné, vzácně fatální, tromboembolické příhody způsobující infarkt myokardu a cévní mozkovou příhodu. Za účelem minimalizace rizika vzniku trombózy a embolie související s vyšetřením jsou při vaskulární katetrizaci vyžadovány velmi pečlivé angiografické techniky a časté proplachování katétru (např. heparinizovaným fyziologickým roztokem).

~~Neiontové kontrastní látky mají *in vitro* nižší vliv na inhibici koagulace než iontové kontrastní látky.~~

Při katetrizaci je třeba vzít do úvahy, že mimo kontrastní látku může mít na rozvoj tromboembolické příhody vliv množství dalších faktorů.

Mezi tyto faktory patří délka vyšetření, počet injekcí, druh materiálu použitého katétru a injekční stříkačky, stávající základní onemocnění a souběžná medikace.

~~Neiontové kontrastní látky mají *in vitro* nižší vliv na inhibici koagulace než iontové kontrastní látky. Za účelem minimalizace rizika vzniku trombózy a embolie související s vyšetřením jsou při vaskulární katetrizaci vyžadovány velmi pečlivé angiografické techniky a časté proplachování katétru (např. heparinizovaným fyziologickým roztokem).~~

Délka vyšetření má být co nejkratší.

Pozornost je třeba věnovat pacientům s homocystinurií (s ohledem na riziko výskytu tromboembolismu).

Neiontové kontrastní látky mají *in vitro* nižší vliv na inhibici koagulace než iontové kontrastní látky.

## **Změna č. 5**

Po přezkumu aktuálních pokynů týkajících se souběžného užívání metforminu u diabetických pacientů a přezkumu kazuistik týkajících se „laktátové acidózy“ byl učiněn závěr revidovat znění v bodě 4.4 SmPC. Nebyly nutné žádné změny PIL.

### ***Souhrn údajů o přípravku***

#### **Bod 4.4**

...

Diabetičtí pacienti léčení metforminem

Při podávání jodovaných kontrastních látek diabetikům léčeným metforminem, zvláště pacientům s poruchou funkce ledvin, existuje riziko rozvoje laktátové acidózy. Aby u pacientů s diabetem užívajících metformin bylo možné předejít riziku rozvoje laktátové acidózy, má být před intravaskulárním podáním jodovaných kontrastních látek monitorována hladina S-kreatininu a dodržována následující opatření:

- (1) Pacienti s hodnotou eGFR rovnou nebo vyšší než 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (CKD 1 a 2) mohou normálně pokračovat v užívání metforminu.
- (2) Pacienti s hodnotou eGFR 30–59 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (CKD 3)

- Pacienti s hodnotou eGFR rovnou nebo vyšší než 45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, kterým je intravenózně podána kontrastní látka, mohou normálně pokračovat v užívání metforminu.
  - Pacienti, kterým je kontrastní látka podána intraarteriálně, nebo pacienti s hodnotou eGFR v rozmezí 30–44 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, kterým je kontrastní látka podána intravenózně, mají přerušit užívání metforminu po dobu 48 hodin před podáním kontrastní látky a jeho užívání má být znovu zahájeno 48 hodin po podání kontrastní látky v případě, že nedošlo ke zhoršení renální funkce.
- (3) U pacientů s hodnotou eGFR nižší než 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (CKD 4 a 5), nebo s interkurentním onemocněním způsobujícím sníženou funkci jater nebo hypoxii, je metformin kontraindikován a je třeba se vyhnout podání jodovaných kontrastních látek.
- (4) U akutních pacientů, u nichž je renální funkce narušená nebo neznámá, má lékař zvážit riziko a přínos vyšetření kontrastní látkou. Užívání metforminu má být v době podání kontrastní látky pozastaveno. Po vyšetření má být pacient sledován s ohledem na příznaky laktátové acidózy. Pokud nedojde ke změnám hodnot S-kreatininu/eGFR v porovnání s hodnotami před vyšetřením, má být užívání metforminu obnoveno 48 hodin po podání kontrastní látky.

Při normálních hodnotách S-kreatininu (< 130 μmol/litr) / normální funkci ledvin:

Podávání metforminu má být ukončeno v době podání kontrastní látky a nesmí pokračovat po dobu 48 hodin. Léčba metforminem může být znovu zahájena, jestliže se renální funkce / S-kreatinin ustálí v normálním rozmezí.

Při abnormálních hodnotách S-kreatininu (> 130 μmol/litr) / poruše funkce ledvin:

V tomto případě se má podávání metforminu přerušit a vyšetření kontrastní látkou provést za 48 hodin od přerušení léčby. Další léčba metforminem má pokračovat za 48 hodin pouze tehdy, pokud funkce ledvin není snížena (a S-kreatinin není zvýšen) ve srovnání s hodnotami před podáním kontrastní látky.

Akutní případy: V akutních případech, kdy je porušena funkce ledvin nebo není-li známa, musí lékař sám posoudit riziko a výhody vyšetření kontrastní látkou a provést patřičná opatření: přerušit se podávání metforminu. Zvláště je důležité, aby pacient před aplikací kontrastní látky a po dobu 24 hodin poté byl plně hydratován. Měla by být sledována funkce ledvin (např. hodnoty

S-kreatininu), S-kyseliny mléčné a pH krve, stejně jako samotný pacient v souvislosti s výskytem laktátové acidózy.

pH < 7,25 nebo hladina kyseliny mléčné > 5 mmol/l svědčí pro laktátovou acidózu. Pacient má být sledován, zda se u něj nevyskytují příznaky laktátové acidózy. Patří mezi ně zvracení, somnolence, nevolnost, bolest v epigastriu, anorexie, hyperpnoe, letargie, průjem a žízeň.

## Změna č. 6-11

Po poslední aktualizaci CCSI držitelem rozhodnutí o registraci byly schváleny následující změny v bodech 4.4 a 4.8 SmPC za předpokladu, že bude odpovídajícím způsobem aktualizován PIL:

### Souhrn údajů o přípravku

#### Bod 4.4

...

#### Hydratace

S ohledem na riziko dehydratace vyvolané diuretiky je v první řadě nevyhnutelná rehydratace vodou a elektrolyty, aby došlo ke snížení rizika akutního poškození ledvin. ~~selhání ledvin.~~

...

#### Renální reakce

Použití jodovaných kontrastních látek může způsobit zvýšení hladiny S-kreatininu a akutní poškození ledvin. nefropatii, poruchu funkce ledvin nebo selhání ledvin. Aby se předešlo těmto stavům po podání kontrastních látek, je nutné věnovat zvýšenou pozornost rizikovým pacientům s porušenou funkcí ledvin nebo diabetem mellitem.

### **Bod 4.8**

Uvedené četnosti jsou založeny na interní klinické dokumentaci a rozsáhlých publikovaných studiích zahrnujících více než 200 000 ~~90 000~~ pacientů.

Četnosti nežádoucích účinků jsou definovány takto:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

#### *Poruchy imunitního systému*

Vzácné: hypersenzitivita (může být život ohrožující nebo fatální), včetně dušnosti, vyrážky, erytému, kopřivky, svědění, kožní reakce, konjunktivitidy, kašle, rýmy, kýchání, vaskulitidy, angioneurotický edém, edému laryngu, laryngospasmu, bronchospasmu nebo nekardiogenního plicního edému. Mohou se vyskytnout ihned po podání nebo o několik dní později a mohou představovat první známky šoku. Reakce kožní přecitlivělosti se mohou vyskytnout až několik dní po podání injekce.

Velmi vzácné: anafylaktická/anafylaktoidní reakce (může být život ohrožující nebo fatální)

Není známo: anafylaktická/anafylaktoidní reakce, anafylaktický/anafylaktoidní šok (může být život ohrožující nebo fatální)

#### *Poruchy nervového systému*

~~Vzácné:~~ Méně časté: bolest hlavy

Velmi vzácné: dysgeuzie (přechodná kovová chuť), vazovagální synkopa

~~Není známo: vazovagální synkopa~~

...

#### *Gastrointestinální poruchy*

Méně časté: nevolnost

Vzácné: zvracení, bolest břicha

Velmi vzácné: průjem, ~~bolest břicha/diskomfort~~

Není známo: zvětšení slinných žláz

...

Intravaskulární podání (intraarteriální a intravenózní podání)

...

#### *Poruchy nervového systému*

Vzácné: závrať, paréza, paralýza, fotofobie, somnolence

Velmi vzácné: záchvaty, porucha vědomí, cerebrovaskulární příhoda, sensorické poruchy (včetně hypestézie), parestézie, třes

Není známo: přechodná motorická dysfunkce (včetně poruchy řeči, afázie, dysartrie), přechodná kontrastní látkou indukovaná encefalopatie (včetně přechodné ztráty paměti, kómatu, retrogradní amnézie,) hemiparézy, dezorientace a otoku mozku.

#### *Poruchy oka*

Vzácné: zrakové postižení (včetně diplopie, rozmazaného vidění)

Není známo: přechodná kortikální slepota

...

#### *Srdeční poruchy*

Vzácné: arytmie (včetně bradykardie, tachykardie)

Velmi vzácné: infarkt myokardu, bolest na hrudi

Není známo: závažné srdeční komplikace (včetně zástavy srdce, kardiorepirační zástavy), srdeční selhání spasmus koronárních tepen, cyanóza, ~~bolest na hrudi~~

...

#### *Gastrointestinální poruchy*

Vzácné: průjem

Není známo: zhoršení pankreatitidy, ~~akutní pankreatitida~~

#### *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

Není známo: artralgie, svalová slabost, muskuloskeletální spasmus, bolest zad

#### *Poruchy ledvin a močových cest*

Méně časté: akutní poškození ledvin

Není známo: zvýšení hladiny kreatininu v krvi

~~Vzácné: poruchy funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin~~



### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Méně časté: bolest a diskomfort

Vzácné: astenické stavy (včetně malátnosti, únavy)

Není známo: reakce v místě aplikace, včetně extravazace, ~~bolest zad~~

...

### *Intratekální podání*

...

### *Psychiatrické poruchy*

Není známo: zmatenost, rozrušení, úzkost

### *Poruchy nervového systému*

Velmi časté: bolest hlavy (může být závažná a dlouhotrvající)

Méně časté: aseptická meningitida (včetně chemické meningitidy)

Vzácné: křeče, závratě

Není známo: abnormální elektroencefalogram, meningismus, status epilepticus, přechodná kontrastní látkou indukovaná encefalopatie (včetně přechodné ztráty paměti, kómatu, stuporu, a retrográdní amnézie, hemiparézy, dezorientace), motorická dysfunkce (včetně poruchy řeči, afázie, dysartrie), parestézie, hypestézie a senzorické poruchy

...

### ***Příbalová informace***

#### **Bod 4**

Vzácné: postihují 1 až 10 pacientů z 10 000

- alergické reakce (přecitlivělost) (mohou být fatální)