SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Iohexol iMAX, 755 mg/mL, rastvor za injekciju

INN: joheksol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Iohexol iMAX, 755 mg/mL, rastvor za injekciju:
1 mL sadrži 755 mg joheksol (što odgovara 350 mg joda).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.
Iohexol iMAX rastvor za injekciju je bistar, bezbojan do svetložut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ovaj lek se primenjuje **isključivo u dijagnostičke svrhe**.
Rendgensko kontrastno sredstvo za primenu kod odraslih i dece za kardioangiografiju, arteriografiju, flebografiju i kompjuterizovanu tomografiju (CT). Lumbalna, cervikalna i torakalna mijelografija i kompjuterizovana tomografija bazalnih cisterni, posle subarahnoidalne primene. Artrografija, endoskopska retrogradna pankreatografija (ERP), endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP), urografija, herniografija, histerosalpingografija (HSG), sijalografija i ispitivanja gastrointestinalnog trakta.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Opšte informacije

Pacijent treba da dođe praznog stomaka, ali adekvatno hidriran za pregled. Poremećaji ravnoteže tečnosti i elektrolita moraju biti korigovani, a ovo se posebno odnosi na pacijente sa predispozicijom za ovu vrstu poremećaja.

Kod abdominalne angiografije i urografije, dijagnostički rezultat je bolji ako su creva ispražnjena od fekalnih materija i gasova. Zato pacijenti treba da izbegavaju hranu koja izaziva nadimanje dva dana pre pregleda, a posebno grašak, pasulj i sočivo, salate, voće, hleb i sve vrste nekuvanog povrća. Dan pre pregleda, pacijenti treba da se uzdrže od jela posle 18 sati. Pored toga, može se primeniti i laksativ noć pre pregleda.

Međutim, kod odojčadi i male dece, gladovanje i primena laksativa su kontraindikovani.
Iskustva pokazuju da izražena stanja uzbuđenja, anksioznosti i bola mogu biti uzrok neželjenih efekata ili mogu biti povezani sa reakcijama na kontrastno sredstvo. Ovo se može izbeći ako pacijent ostane miran i koristi odgovarajuće lekove.

Lokalna anestezija nije potrebna ako se koriste tanke igle za punkciju. Ukoliko se daju antiemetici, oni neće imati neuroleptički efekat.

Posle svakog pregleda subarahnoidalnog područja, kontrastno sredstvo treba drenirati što je više moguće u lumbalni region, što se postiže tako što pacijent ostaje nekoliko minuta u sedećem položaju. Nakon ovoga, pacijent treba da miruje u krevetu najmanje 24 sata; prvih 6 sati treba provesti sa trupom u horizontalnom položaju i uzglavljem kreveta podignutim za 15°.

Pacijenti koji imaju snižen prag za napade moraju biti pod pažljivim nadzorom 8 sati.

Intravaskularnu primenu kontrastnog sredstva treba izvršiti, ako je moguće, u ležećem položaju. Nakon primene sredstva, pacijent treba da bude pod nadzorom najmanje 30 minuta, jer se u tom vremenskom periodu javljaju najozbiljniji incidenti.

Iskustva pokazuju da se kontrastno sredstvo bolje podnosi ako se zagreje do telesne temperature.

Preporučena doza
Sledeći standardi doziranja se primenjuju na različite oblasti upotrebe:

Odrasli

Smernice za intravensku primenu:

Indikacija	Koncentracija	Zapremina	Napomene
Urografija	300 mg I/mL ili 350 mg I/ mL	50-80 mL 50-80 mL	
Flebografija (noga)	300 mg I/ mL	20-100 mL /noga	
Digitalna subtrakciona angiografija	300 mg I/ mL ili 350 mg I/ mL	30-60 mL /inj. 30-60 mL /inj.	Protok: 8-12 mL/sekundi za kubitalnu venu; 10-20 ml/sekundi za *vena cava*
CAT/CT	300 mg I/ mL ili 350 mg I/ mL	1-2 mL /kg telesne mase 1-1,5 mL /kg telesne mase	Primenjuje se injekcijom ili intravenskom infuzijom tokom 2-6 minuta

Intravenska urografija
Lek Iohexol iMAX ima minimalni osmodiuretički efekat, zato dolazi do visoke koncentracije kontrastnog sredstva u urinu, što dovodi do snažnog kontrasta bubrežne karlice i posebno čašica. Kod odraslih pacijenata sa normalnom telesnom masom treba primeniti dozu od najmanje 50 mL leka Iohexol iMAX 300 mg I/mL / 350 mg I/mL, ukoliko klinički problem zahteva i adekvatno punjenje uretera. Doza se može povećati, ako se smatra neophodnim pod posebnim uslovima.

Vreme snimanja slike
Kada se primeni 50 mL leka Iohexol iMAX 300 mg I/mL / 350 mg I /mL za oko 1 do 2 minuta, bubrežni parenhim je obično veoma neproziran za 3 do 5 minuta, a bubrežna karlica sa urinarnim traktom za 8 do 15 minuta nakon početka primene. Prvu vremensku odrednicu treba izabrati za mlađe pacijente, a poslednju za starije pacijente. Kod odojčadi i mlađe dece, preporučljivo je da se prva slika snimi već 2 do 3 minuta nakon primene kontrastnog sredstva. Loš kontrast može zahtevati odloženo snimanje slika.

Intravenska digitalna subtrakciona angiografija
Za visokokontrastne demonstracije velikih krvnih sudova, plućnih arterija i arterija vrata, glave, bubrega i ekstremiteta, preporučuje se primena intravenske bolus injekcije od 30 do 60 mL leka Iohexol iMAX 300 mg I/mL, /350 mg I/mL. Vremenski period u kome je kontrastno sredstvo u kontaktu sa zidom vena može se

smanjiti ubrizgavanjem 20 do 40 mL izotoničnog rastvora natrijum hlorida kao bolus injekcija, odmah posle toga.

Kompjuterizovana tomografija (CT)

Kranijalna CT
Lek Iohexol iMAX je indikovan za poboljšanje kontrasta kod kranijalnog CT tumora i lezija. Obično se lek Iohexol iMAX primenjuje injekcijom ili intravenskom infuzijom tokom 2-6 minuta.

Početak skeniranja (registracija)

	Vreme nakon završetka administracije
Arteriovenske malformacije, aneurizme i drugi vaskularni patološki procesi	Odmah i do 5 minuta
Visoko vaskularizovani tumori	Do 5 minuta ili nešto kasnije
Slabo vaskularizovane povrede	10 do 15 minuta

Razlike u vremenu proizilaze iz maksimuma kontrastnog sredstva u krvi naposredno nakon primene i promenljivog vremena maksimalne koncentracije u odgovarajućim patološki izmenjenim tkivima. Preporučuje se primena 100 mL u dva koraka (50 mL za oko 3 minuta, ostatak za oko 7 minuta) uz opremu koja omogućava sporiju administraciju leka, pošto ovaj postupak omogućava relativno konstantan nivo u krvi, iako ne i maksimalan. Ispitivanje treba započeti nakon završetka prve faze primene.

CT celog tela
Kod CT celog tela, potrebne doze kontrastnog sredstva i brzina primene zavise od organa koji se ispituje, dijagnoze, i posebno, različitog vremena pregleda i rekonstrukcije slike u zavisnosti od korišćene opreme.

Smernice za intraarterijsku primenu:

Indikacija	Koncentracija	Zapremina	Napomena
Arteriografija Aortografija luka Selektivna cerebralna Aortografija Femoralna	 300 mg I/mL 300 mg I/mL 350 mg I/mL 300 mg I/mL ili 350 mg I/mL	 30-40 mL/inj. 5-10 mL/inj. 40-60 mL/inj. 30-50 mL/inj.	
Različite	300 mg I/mL	Zavisi od vrste ispitivanja	
Kardioangiografija Leve komore i koren aorte Selektivna koronarna arteriografija	 350 mg I/mL 350 mg I/mL	 30-60 mL/inj. 4-8 mL/inj.	
Digitalna subtrakciona angiografija (DSA)	300 mg I/mL	1-15 mL/inj.	

Intraarterijska digitalna subtrakciona angiografija (DSA)
Intraarterijska digitalna subtrakciona angiografija zahteva mnogo manje zapremine i manje koncentracije joda nego intravenska tehnika. Što je angiografija selektivnija, to može biti potrebna manja doza kontrastnog sredstva. Zbog toga se ova metoda preporučuje pacijentima sa bubrežnom insuficijencijom. Koncentracije, zapremine i protok bolusa koji se koriste u konvencionalnoj angiografiji mogu biti smanjene u intraarterijskoj DSA.

Smernice za intratekalnu primenu:

Indikacija	Koncentracija	Zapremina	Napomena
Cervikalna mijelografija	300 mg I/mL	8-10 mL	
Torakalna mijelografija	300 mg I/mL	8-10 mL	

Mijelografija
Koncentracija i zapremina kontrastnog sredstva takođe zavise od rendgenske opreme. Ako raspoloživa oprema omogućava dobijanje slika u svim potrebnim projekcijama bez potrebe da pacijent menja položaj i dozvoljava instilaciju uz fluoroskopsku kontrolu, biće dovoljna primena manjih koncentracija joda u svakom određenom intervalu i manjim zapreminama. Veće koncentracije su indikovane ako je potrebna promena položaja pacijenta tokom mijelografije, pošto se kontrastni medijum brže razblažuje kao rezultat turbulencije, pogoršavajući rezoluciju.
Sledeće preporuke za doziranje su dizajnirane kao opšti standardi. U slučaju sumnje treba koristiti veću koncentraciju a ne veću zapreminu.

Može se koristiti u većoj koncentraciji za razjašnjenje specifičnih problema, ali se ne preporučuje upotreba rastvora sa koncentracijom iznad 300 mg I/mL u subarahnoidnom prostoru. U ovoj oblasti ne treba prekoračiti ukupnu dozu od 3 g joda (tj, 10 mL rastvora koji sadrži 300 mg I/mL).

Napomena:
Što se pacijent više kreće ili napreže nakon primene, to će se kontrastno sredstvo brže mešati sa tečnošću drugih regija tela koje nisu predviđene dijagnostikom. Kao rezultat toga, gustina kontrasta se smanjuje brže nego obično.

Smernice za telesne šupljine:

Indikacija	Koncentracija	Zapremina	Napomena
Artrografija	300 mg I/mL ili 350 mg I/mL	5-15 mL 5-10 mL	
Histerosalpingografija	300 mg I/mL	15-25 mL	
Sijalografija	300 mg I/mL	0,5-2 mL	
Gastrointestinalna ispitivanja	300 mg I/mL ili 350 mg I/mL	10-20 mL 10-20 mL	

Deca

Smernice za intravensku primenu:

Indikacija	Koncentracija	Zapremina	Napomena
Urografija Deca < 7kg Deca > 7 kg	 300 mg I/mL 300 mg I/mL	 3 mL/kg telesne mase 2 mL/kg telesne mase	Generalno, nije potrebno primenjivati dozu veću od: 1,2 g joda/kg telesne mase kod novorođenčadi 1,0 g joda/kg telesne mase kod odojčadi 0,5 g joda/kg telesne mase kod veoma male dece
CT (kompjuterizovana tomografija)	300 mg I/mL	1-2 mL/kg telesne mase	

Intravenska urografija
Nezreli nefroni bubrega dece imaju fiziološki malu sposobnost koncentracije, zato su potrebne relativno velike doze kontrastnog sredstva.

Smernice za intraarterijsku primenu:

Indikacija	Koncentracija	Zapremina	Napomena
Kardioangiografija	300 mg I/mL ili 350 mg I/mL	Zavisi od starosti, telesne mase i patologije	(max 8 mL/kg telesne mase)

Smernice za primenu u telesnim šupljinama:

Indikacija	Koncentracija	Zapremina	Napomena
Gastrointestinalna ispitivanja	300 mg I/mL	5 mL/kg telesne mase	

**Lek Iohexol iMAX, 300 mg I/mL, rastvor za injekciju, nije registrovan u Republici Srbiji.*

4.3. Kontraindikacije

Ukoliko ste alergični (preosetljivi) na aktivnu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci (videti odeljak 6.1)
Manifestna tireotoksikoza.

Treba izbegavati izvođenje histerosalpingografije u toku trudnoće ili u prisustvu akutnih zapaljenjskih procesa u delu karlice.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posebna upozorenja pri primeni nejonskih monomernih kontrastnih sredstava uopšte:

Poseban oprez je neophodan u slučaju alergije, astme ili neželjenih reakcija na kontrastna sredstva sa jodom u
anamnezi. Premedikacija kortikosteroidima ili histaminskim H_1 i H_2 antagonistima može da se razmotri u tom slučaju.

Smatra se da je rizik od pojave ozbiljnih reakcija prilikom primene leka Iohexol iMAX minimalan. Međutim, jodno kontrastno sredstvo može da izazove ozbiljne, životno ugrožavajuće ili događaje sa smrtnim ishodom/ anafilaktoidne reakcije ili druge reakcije preosetljivosti. Zbog toga je neophodno unapred isplanirati način delovanja i obezbediti neophodne lekove i opremu potrebne za pravovremeno lečenje u slučaju pojave ozbiljnih reakcija. Preporučuje se upotreba stalne kanile ili katetera za brzi intravenski pristup tokom celokupne procedure rendgenskog pregleda.

Preosetljivost
Pacijenti koji su na terapiji beta blokatorima, posebno pacijenti sa astmom, mogu imati manji prag za bronhospazam i manje reaguju na terapiju beta agonistima i adrenalinom, što može zahtevati upotrebu većih doza lekova. Ovi pacijenti mogu imati atipične simptome anafilakse, koji se mogu pogrešno protumačiti kao vagalna reakcija.

Prijavljeni su ozbiljni, retko sa smrtnim ishodom, tromboembolijski događaji koji uzrokuju infarkt miokarda i moždani udar tokom angiokardiografskih procedura sa jonskim i nejonskim kontrastnim sredstvima. Prilikom izvođenja procedura vaskularne kateterizacije treba obratiti pažnju na angiografsku tehniku i često ispirati kateter (npr. heparinizovanim fiziološkim rastvorom) kako bi se smanjio rizik od tromboze i embolije povezane sa procedurom.

U *in vitro* studijama, nejonska kontrastna sredstva imaju slabiji inhibitorni efekat koagulacije od jonskih kontrastnih sredstava.

Treba obezbediti adekvatnu hidrataciju pre i posle primene kontrastnog sredstva. To se posebno odnosi na pacijente sa multiplim mijelomom, dijabetes melitusom, oštećenom funkcijom bubrega, kao i kod odojčadi (starosti 1 do 5 godina), male dece i starijih pacijenata.

Takođe treba obratiti posebnu pažnju na pacijente sa teškim srčanim oboljenjem i pulmonalnom hipertenzijom, s obzirom da kod njih može doći do poremećaja hemodinamike ili aritmija.

CNS poremećaji
Prijavljena je encefalopatija pri primeni kontrastnih sredstava kao što je joheksol (videti odeljak 4.8). Kontrastna encefalopatija se može manifestovati simptomima i znacima neurološke disfunkcije kao što su glavobolja, poremećaj vida, kortikalno slepilo, konfuzija, epileptični napadi, gubitak koordinacije pokreta, hemipareza, afazija, nesvestica, koma i cerebralni edem. Simptomi se obično javljaju u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon primene joheksola i generalno nestaju u roku od nekoliko dana.
Faktori koji povećavaju propustljivost krvno-moždane barijere će olakšati prenos kontrastnog sredstva u moždano tkivo i mogu dovesti do mogućih reakcija CNS-a, na primer encefalopatije.
Ukoliko se sumnja na kontrastnu encefalopatiju, treba započeti odgovarajući medicinski tretman i ne sme se ponovo primenjivati joheksol.
Pacijenti sa akutnom cerebralnom patologijom, tumorima ili epilepsijom u anamnezi su predisponirani za konvulzije i zahtevaju posebnu pažnju. Takođe, osobe koje konzumiraju veće količine alkohola kao i pacijenti sa bolestima zavisnosti imaju povećan rizik od epileptičnih napada i neuroloških reakcija. Nekoliko pacijenata je imalo privremeni gubitak sluha ili čak gluvoću nakon mijelografije, za koje se veruje da su nastali usled pada pritiska spinalne tečnosti izazvanog samom lumbalnom punkcijom.

Primena kontrastnih sredstava sa jodom može dovesti do povećanja koncentracije kreatinina u serumu i akutnog oštećenja bubrega. U cilju prevencije navedenih stanja, neophodan je poseban oprez kod pacijenata sa postojećim oštećenjem bubrega i dijabetes melitusom, s obzirom da su oni izloženi povećanom riziku nakon primene kontrastnog sredstva. Pacijenti sa paraproteinemijama (mijelomatoza i Waldenström-ova makroglobulinemija) su takođe izloženi riziku.

<u>Preventivne mere uključuju:</u>
- identifikaciju visokorizičnih pacijenata,
- obezbeđenje adekvatne hidratacije, ukoliko je potrebno održavanjem primene intravenske infuzije pre procedure do momenta eliminacije kontrastnog sredstva iz bubrega,
- izbegavanje dodatnih opterećenja bubrega nefrotoksičnim lekovima, oralnim holecistografskim lekovima, klemovanjem arterija, renalnom arterijskom angioplastikom ili većim hirurškim intervencijama, sve dok se kontrastno sredstvo ne eliminiše iz organizma,
- odlaganje ponovnog ispitivanja sa primenom kontrastnog sredstva dok se funkcija bubrega ne vrati na
  nivo pre ispitivanja

<u>Pacijenti sa dijabetesom koji uzimaju metformin</u>
Postoji rizik za razvoj laktatne acidoze kada se primene kontrastna sredstva sa jodom pacijentima sa dijabetesom koji se leče metforminom, posebno kod onih sa poremećenom funkcijom bubrega. U cilju prevencije laktatne acidoze, neophodno je pratiti vrednosti kreatinina u serumu kod pacijenata sa dijabetesom lečenih metforminom, pre intravaskularne primene kontrastnog sredstva sa jodnom i preduzeti sledeće mere predostrožnosti u datim situacijama:

(1) Pacijenti sa eGFR jednakim ili većim od 60 mL/min/1,73 m^2 (HBB 1 i 2) mogu nastaviti da uzimaju
metformin normalno.
(2) Pacijenti sa eGFR 30-59 mL/min/1,73 m^2 (HBB 3)
− Pacijenti koji primaju intravenski kontrastno sredstvo sa eGFR jednakim ili većim od 45 mL/min/1,73 m^2) mogu nastaviti da uzimaju metformin normalno
− Kod pacijenata koji primaju intraarterijsko kontrastno sredstvo i onih koji primaju intravenski kontrastno sredstvo sa eGFR između 30 i 44 mL/min/1,73 m2, metformin treba prekinuti 48 sati pre

primene kontrastnog sredstva i treba ga ponovo započeti tek 48 sati nakon primene kontrastnog sredstva ukoliko se funkcija bubrega nije pogoršala.
(3) Kod pacijenata sa eGFR manjim od 30 mL/min/1,73 m^2 (HBB 4 i 5) ili sa interkurentnom bolešću koja uzrokuje smanjenu funkciju jetre ili hipoksiju, metformin je kontraindikovan, treba izbegavati kontrastna sredstva na bazi joda.
(4) Kod hitnih pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili nepoznata, lekar treba da proceni rizik i korist od pregleda kontrastnim sredstvom. Upotrebu metformina treba prekinuti od trenutka primene kontrastnog sredstva. Nakon procedure, pacijenta treba pratiti zbog znakova laktatne acidoze. Terapiju metforminom treba ponovo započeti 48 sati nakon primene kontrastnog sredstva ukoliko je koncentracija kreatinina/eGFR u serumu nepromenjena/ u odnosu na nivo pre snimanja.

Pacijenti sa poremećajem funkcije jetre i bubrega
Posebna pažnja je potrebna kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i jetre, jer mogu imati značajno usporen klirens kontrastnog sredstva.
Pacijenti na hemodijalizi mogu primati kontrastna sredstva za radiološke procedure. Korelacija vremena primene intravenske injekcije kontrastnog sredstva sa procedurom hemodijalize nije potrebna.
Primena kontrastnih sredstava na bazi joda može pogoršati simptome mijastenije gravis. Kod pacijenata sa feohromocitomom koji se podvrgavaju interventnim procedurama, alfa blokatore treba primenjivati kao metodu profilakse kako bi se izbegla hipertenzivna kriza.
Posebnu pažnju treba obratiti na pacijente sa hipertireozom. Pacijenti sa multinodularnom gušavošću mogu biti u riziku od razvoja hipertireoze nakon intravenske primene kontrastnog sredstva na bazi joda.
Testovi funkcije štitaste žlezde koji ukazuju na hipotireozu ili prolaznu supresiju štitaste žlezde prijavljeni su nakon intravenske primene kontrastnog sredstva na bazi joda kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata, uključujući odojčad. Neki pacijenti su lečeni od hipotireoze. Videti takođe odeljak o pedijatrijskoj populaciji.
Ekstravazacija kontrastnog sredstva može u retkim slučajevima izazvati lokalni bol i edem, koji obično prolaze bez posledica. Međutim, moguća je pojava zapaljenja, pa čak i nekroze tkiva. Preporučuje se elevacija i hlađenje zahvaćenog mesta kao rutinska mera. U slučajevima „kompartment “sindroma može biti neophodna hirurška dekompresija.

Vreme opservacije
Nakon primene kontrastnog sredstva, pacijent se mora pratiti najmanje 15 minuta, s obzirom da se većina neželjenih reakcija javlja u tom periodu. Pacijenta treba zadržati u bolnici (nije neophodno na radiologiji) tokom jednog sata nakon primene injekcije i odmah ga vratiti na radiologiju ukoliko se razvije bilo koji simptom.

Intratekalna primena
Nakon mijelografije pacijent mora ostati miran sa glavom i toraksom uzdignutim za 20 stepeni u toku jednog sata. Nakon toga se pacijent može pažljivo kretati, ali se mora izbegavati savijanje naniže. Ukoliko pacijent ostaje u krevetu, glava i toraks moraju ostati podignuti u prvih 6 sati. Pacijente za koje se sumnja da imaju niži prag za nastanak konvulzija treba pratiti tokom ovog perioda. Pacijenti koji nisu hospitalizovani ne smeju ostajati bez pratnje u prva 24 sata.

Pedijatrijska populacija
Posebnu pažnju treba obratiti na pedijatrijske pacijente mlađe od 3 godine, jer incidentna hipotireoza tokom ranog života može biti štetna za motorički, slušni i kognitivni razvoj i može zahtevati prolaznu terapiju zamene T4. Učestalost hipotireoze kod pacijenata mlađih od 3 godine izloženih kontrastnim sredstvima na bazi joda prijavljena je između 1,3% i 15% u zavisnosti od starosti ispitanika i doze kontrastnog sredstva na bazi jodiranog i češće se primećuje kod novorođenčadi i prevremeno rođene dece. Novorođenčad takođe mogu biti izložena preko majke tokom trudnoće. Funkciju štitaste žlezde treba proceniti kod svih pedijatrijskih pacijenata mlađih od 3 godine nakon izlaganja kontrastnim sredstvima na bazi joda. Ukoliko se otkrije hipotireoza, treba razmotriti potrebu za lečenjem i funkciju štitaste žlezde treba pratiti dok se stanje ne normalizuje.
Posebno kod beba i male dece treba osigurati adekvatnu hidrataciju pre i posle primene kontrastnog sredstva. Treba prekinuti primenu nefrotoksičnih lekova. Smanjena glomerularna filtracija uzrokovana uzrastom takođe može da dovede do odložene ekskrecije kontrastnog sredstva.

Mlađa deca (uzrasta <1 godine), a naročito tek rođene bebe, su veoma osetljive na poremećaj elektrolita i hemodinamske promene.

4.5. Interakcije sa dugim lekovima i druge vrste interakcija

Primena kontrastnih sredstava na bazi joda može rezultirati prolaznim oštećenjem funkcije bubrega koje može dovesti do laktatne acidoze kod dijabetičara koji su na terapiji metforminom (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata koji su prethodno primali interleukin-2 postoji veći rizik od odloženih reakcija (eritem, simptomi slični gripu ili reakcije na koži).

Sva kontrastna sredstva na bazi joda mogu uticati na testove funkcije štitaste žlezde, s obzirom na to da kapacitet štitaste žlezde za vezivanje joda može biti smanjen i do nekoliko nedelja.

Velike koncentracije kontrastnog sredstva na bazi joda u serumu i urinu mogu uticati na rezultate laboratorijskih analiza koncentracije bilirubina, proteina i neorganskih supstanci (npr. gvožđe, bakar, kalcijum i fosfati). Stoga ove supstance ne treba određivati na dan ispitivanja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nije ustanovljena bezbednost primene leka Iohexol iMAXu trudnoći. Ispitivanja na eksperimentalnim životinjama nisu pokazala ni direktne ni indirektne štetne efekte na reprodukciju, razvoj embriona ili fetusa, tok gestacije kao i peri-i postnatalni razvoj.

S obzirom na to da u trudnoći treba, kad god je moguće, izbegavati izlaganje zračenju, mora se pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika ispitivanja rendgenskim zracima, sa ili bez kontrastnog sredstva. Lek Iohexol iMAX ne treba primenjivati tokom perioda trudnoće osim u slučaju da je korist veća od rizika i kada to lekar smatra neophodnim.

Kod novorođenčadi koja su bila izložena kontrastnim sredstvima na bazi joda u materici, preporučuje se praćenje funkcije štitaste žlezde (videti odeljak 4.4).

Dojenje
Kontrastna sredstva se neznatno izlučuju majčinim mlekom a minimalne količine se resorbuju u tankom crevu. Dojenje se može normalno nastaviti u slučaju kad majka prima kontrastna sredstva na bazi joda. U studijama, količina joheksola u majčinom mleku koja se izlučivala tokom 24 sata nakon primene intravenske injekcije je bila 0,5% od doze prilagođene prema telesnoj masi. Količina resorbovanog joheksola koju je beba primila tokom 24 sata nakon primene intravenske injekcije je iznosila samo 0,2% od pedijatrijske doze.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ne preporučuje se upravljanje vozilima i rukovanje mašinama 24 sata nakon intratekalnog pregleda.

4.8. Neželjena dejstva

Opšta (odnose se na sve vidove primene kontrastnih sredstava na bazi joda)
Navedena su moguća opšta neželjena dejstva koja se odnose na radiografske procedure koje uključuju primenu nejonskih monomernih kontrastnih sredstava. Za neželjena dejstva specifična za način primene, videti odgovarajuće odeljke.

Neželjene reakcije povezane sa primenom kontrastnih sredstava na bazi joda su obično blage do umerene i prolazne prirode i manje učestalosti ispoljavanja kod nejonskih nego kod kontrastnih sredstava na bazi joda. Ozbiljne reakcije sa smrtnim ishodom se javljaju samo u veoma retkim prilikama.

Reakcije preosetljivosti se mogu javiti nezavisno od doze i načina primene i blagi simptomi mogu

predstavljati prve znake ozbiljne anafilaktoidne reakcije/šoka. Primena kontrastnog sredstva mora odmah da se prekine i ukoliko je neophodno, treba da se primeni specifična terapija intravaskularno.

Prolazno povećanje koncentracije S-kreatinina je često nakon primene kontrastnog sredstva na bazi joda, može doći do nefropatije uzrokovane kontrastnim sredstvom.

Jodizam je veoma retka komplikacija primene kontrastnog sredstva na bazi joda koja dovodi do otoka i preterane osetljivosti pljuvačnih žlezda tokom desetak dana nakon pregleda.

Navedena učestalost ispoljavanja bazirana je na internoj kliničkoj dokumentaciji i objavljenim opsežnim ispitivanjima koja obuhvataju više od 200 000 pacijenata.

Učestalost ispoljavanja neželjenih dejstava je definisana kako sledi:
Veoma često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000 do <1/100), retko (≥1/10000 do <1/1000), veoma retko (<1/10000), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji imunskog sistema:	
Retko	Reakcije preosetljivosti (koje mogu biti opasne po život ili sa smrtnim ishodom) uključujući dispneju, osip, eritem, urtikariju, pruritus, reakcije na koži, vaskulitis, angioneurotiski edem, laringealni edem, laringospazam, bronhospazam ili nekardiogeni plućni edem. Mogu da se jave odmah nakon primene injekcije ili do nekoliko dana kasnije
Veoma retko	Anafilaktičke /anafilaktoidne reakcije, anafilaktički /anafilaktoidni /šok (koje mogu biti opasne po život ili sa smrtnim ishodom)
Nepoznata učestalost	Anafilaktičke /anafilaktoidne reakcije, anafilaktički /anafilaktoidni /šok (koje mogu biti opasne po život ili sa smrtnim ishodom)
Poremećaji nervnog sistema	
Povremeno	Glavobolja
Veoma retko	Disgeuzija (prolazni metalni ukus), vazovagalna sinkopa
Kardiološki poremećaji	
Retko	Bradikardija
Vaskularni poremećaji	
Veoma retko	Hipertenzija, hipotenzija
Gastrointestinalni poremećaji	
Povremeno	Mučnina
Retko	Povraćanje, abdominalni bol
Veoma retko	Dijareja,
Nepoznata učestalost	Uvećanje pljuvačnih žlezda
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često	Osećaj toplote
Retko	Pireksija
Veoma retko	Drhtavica (groznica-povišena telesna temperatura)
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Nepoznata učestalost	Jodizam
Intravaskularna primena (intra-arterijska i intravenska primena)	
Pročitajte odeljak "Opšta (odnose se na sve vidove primene kontrastnog sredstva na bazi joda kontrastnog sredstva)". U daljem tekstu su navedena ona neželjena dejstva i njihova učestalost primećena jedino tokom intravaskularne primene nejonskog monomernog kontrastnog sredstva. Karakter neželjenih dejstava koji se specifično viđaju tokom intra-arterijske primene zavisi od mesta primene injekcije i primenjene doze. Selektivne arteriografije i druge procedure u kojima kontrastno sredstvo dolazi u velikim koncentracijama do određenog organa mogu biti praćene komplikacijama na	

tom organu.	
Poremećaji imunskog sistema	
Nepoznata učestalost	Teške pustularne ili eksfolijativne ili bulozne kožne reakcije
Endokrini poremećaji	
Nepoznata učestalost	Tireotoksikoza, prolazni hipotireoidizam
Psihijatrijski poremećaji	
Nepoznata učestalost	Konfuzija
Poremećaji nervnog sistema	
Retko	Vrtoglavica
Veoma retko	Konvulzije, poremećaj svesti, tranziciona encefalopatija izazvana kontrastom, stupor, senzorni poremećaji (uključujući hipoesteziju), parestezije, tremor
Nepoznata učestalost	Prolazni motorni poremećaji (uključujući poremećaj govora, afaziju, disartriju), prolazni gubitak pamćenja, dezorijentacija, koma, retrogradna amnezija, ostali neurološki simptomi
Poremećaji oka	
Retko	Oštećenje vida (uključujući diplopiju i zamućen vid)
Nepoznata učestalost	Prolazno kortikalno slepilo
Poremećaji uha i labirinta	
Nepoznata učestalost	Prolazni gubitak sluha
Kardiološki poremećaji	
Retko	Aritmija (uključujući bradikardiju i tahikardiju)
Veoma retko	Infarkt miokarda, bol u grudima
Nepoznata učestalost	Teške srčane komplikacije (uključujući kardijalni arest, kardio-respiratorni arest), spazam koronarnih arterija
Vaskularni poremećaji	
Veoma retko	Prolazno crvenilo
Nepoznata učestalost	Šok, arterijski spazam, ishemija, tromboflebitis i venska tromboza
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Retko	Kašalj
Veoma retko	Dispneja, nekardiogeni pulmonarni edem
Nepoznata učestalost	Teški respiratorni simptomi i znaci, bronhospazam, laringospazam, napad astme
Gastrointestinalni poremećaji	
Retko	Dijareja
Nepoznata učestalost	Pogoršanje pankreatitisa
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznata učestalost	Bulozni dermatitis, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizovana egzantematozna pustuloza, osip sa eozinofilijom i sistemskim simptomima, egzacerbacija psorijaze
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Nepoznata učestalost	Artralgija, bol u leđima
Poremećaji bubrega i urinarnog trakta	
Povremeno	Akutna povreda bubrega
Nepoznata učestalost	Povećanje koncentracije kreatinina u krvi
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često	Osećaj toplote
Povremeno	Bol i tegobe
Retko	Astenija (uključujući malaksalost, umor)
Nepoznata učestalost	Reakcije na mestu primene, uključujući ekstravazaciju

Intratekalna primena Pročitajte odeljak "Opšta (odnose se na sve vidove primene kontrastnog sredstva na bazi joda)". Ovde su navedena samo ona neželjena dejstva koja se javljaju tokom intratekalne primene nejonskog monomernog kontrastnog sredstva. Neželjena dejstva nakon intratekalne primene mogu biti odložena i mogu trajati nekoliko sati ili čak nekoliko dana nakon procedure. Učestalost javljanja je slična kao kod same lumbalne punkcije. Glavobolja, mučnina, povraćanje ili vrtoglavica su česte i uglavnom nastaju usled gubitka pritiska u subarahnoidalnom prostoru zbog curenja na mestu punkcije. Potrebno je izbegavati prekomerno uzimanje cerebrospinalne tečnosti kako bi se smanjio gubitak pritiska.	
Psihijatrijski poremećaji	
Nepoznata učestalost	Konfuzija, anksioznost
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često	Glavobolja (može biti teška i produžena)
Povremeno	Aseptični meningitis (uključujući hemijski meningitis)
Retko	Konvulzije, vrtoglavica
Nepoznata učestalost	Izmenjen elektroencefalogramski nalaz (EEG), meningizam, prolazna encefalopatija uzrokovana kontrastnim sredstvom (uključujući prolazan gubitak pamćenja, komu, stupor, retrogradnu amneziju i druge neurološke simptome), motorni poremećaji (uključujući poremećaj govora, afaziju, disartriju), parestezija, hipoestezija i senzorni poremećaji
Poremećaji oka	
Nepoznata učestalost	Prolazno kortikalno slepilo, fotofobija
Poremećaji uha i labirinta	
Nepoznata učestalost	Prolazni gubitak sluha
Gastrointestinalni poremećaji	
Često	Mučnina, povraćanje
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Retko	Bol u vratu, bol u leđima
Nepoznata učestalost	Spazam mišića
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Retko	Bol u ekstremitetima
Nepoznata učestalost	Reakcije na mestu primene
Primena u telesnim šupljinama Pročitajte odeljak "Opšta (odnose se na sve vidove primene kontrastnog sredstva na bazi joda)". Ovde su navedena samo ona neželjena dejstva koja se javljaju tokom primene nejonskog monomernog kontrastnog sredstva u telesnim šupljinama.	
Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP):	
Gastrointestinalni poremećaji:	
Često	Pankreatitis, povećane vrednosti amilaze u krvi
Oralna upotreba: *Gastrointestinalni poremećaji:*	
Veoma često	Dijareja
Često	Mučnina, povraćanje
Povremeno	Abdominalni bol
Histerosalpingografija (HSG):	
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često	Abdominalni bol u donjem delu trbuha
Artrografija:	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Nepoznata učestalost	Artritis
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma često	Bol

Herniografija:	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:	
Nepoznata učestalost	Bol nakon procedure

Opis određenih neželjenih reakcija
Tromboembolijske komplikacije prijavljene su kod kontrastom-pojačane angiografije koronarnih, cerebralnih, renalnih i perifernih arterija. Primena kontrastnog sredstva može doprineti pojavi komplikacija (videti odeljak 4.4).

Kardiološke komplikacije, uključujući akutni infarkt miokarda, prijavljene su tokom i nakon kontrastom pojačane angiografije. Stariji pacijenti ili pacijenti sa teškim koronarnim oboljenjem, nestabilnom anginom pektoris i disfunkcijom leve komore su imali veći rizik (videti odeljak 4.4).

U veoma retkim slučajevima kontrastno sredstvo može da prođe kroz krvno-moždanu barijeru što dovodi do prolaska kontrastnog sredstva u korteks i mogućih neuroloških reakcija. Ove reakcije mogu se manifestovati konvulzijama, prolaznim motornim ili senzornim poremećajima, prolazna stanja konfuzije, prolazan gubitak pamćenja i encefalopatija (videti odeljak 4.4).

Anafilaktoidne reakcije i anafilaktoidni šok mogu dovesti do izražene hipotenzije i povezanih simptoma i znakova kao što su hipoksična encefalopatija, insuficijencija bubrega ili jetre (videti odeljak 4.4).

U nekoliko slučajeva, ekstravazacija kontrastnog sredstva je dovodila do bola i edema, koji su obično prolazili bez posledica. Prijavljeni su inflamacija, nekroza tkiva, i kompartment sindrom (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija
Prijavljen je prolazni hipotireoidizam kod prevremeno rođenih beba, tek rođenih beba i ostale dece nakon primene jodnog kontrastnog sredstva. Prevremeno rođene bebe su naročito osetljive na dejstvo joda. Prijavljen je prolazni hipotireoidizam kod prevremeno rođene odojčadi kada je majka više puta primala lek Iohexol iMAX (videti odeljak 4.4).

Posebno kod beba i male dece mora se osigurati adekvatna hidratacija pre i posle primene kontrastnog sredstva. Treba prekinuti sa primenom nefrotoksičnih lekova. Smanjena glomerularna filtracija zavisno od uzrasta kod beba takođe može odložiti izlučivanje kontrastnog sredstva.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da priajve svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
Fax: +381 (0)11 39 51 131
vebsajt: www.alims.gov.rs
i-mejl: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Pretklinički podaci ukazuju na veliku širinu bezbednosti primene leka Iohexol iMAX i nije utvrđena fiksna maksimalna doza za rutinsku intravaskularnu primenu. Simptomatsko predoziranje je malo verovatno kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ukoliko se primenjuje u dozi koja ne prelazi 2000 mg I/kg telesne mase u ograničenom vremenskom periodu. Trajanje procedure je važno za renalnu podnošljivost

velikih doza kontrastnog sredstva (t½ ~ 2 sata). Slučajno predoziranje najverovatnije može nastati nakon kompleksnih angiografskih procedura kod dece, naročito kada se daju multiple injekcije velikih koncentracija kontrastnog sredstva.

U slučaju predoziranja, narušena ravnoteža tečnosti i eletrolita se mora korigovati. Treba pratiti funkciju bubrega tokom naredna 3 dana. Ukoliko je potrebno, hemodijaliza se može koristiti za uklanjanje prekomernog kontrastnog sredstva. Ne postoji specifičan antidot.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Kontrastna sredstva sa jodom (X-zraci). Nefrotropna, niskomolarna kontrastna sredstva, rastvorljiva u vodi

ATC šifra: V08AB02

Nakon primene intravenske injekcije joheksola kod zdravih dobrovoljaca nije bilo značajnih odstupanja kod većine hemodinamskih, kliničko-hemijskih parametara i parametara koagulacije u odnosu na početne vrednosti.
Primećeno je nekoliko minimalnih promena u laboratorijskim vrednostima, ali bez kliničkog značaja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Skoro 100% od intravenski primenjenog joheksola se nepromenjeno izlučuje putem bubrega u toku 24 sata, kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. Maksimalnu koncentraciju u urinu, joheksol postiže približno 1 sat nakon primene injekcije.
Nije bilo detektovanih metabolita.
Vezivanje leka Iohexol iMAX za proteine plazme je toliko nisko (manje od 2%) da nema kliničkog značaja i zbog toga se može zanemariti.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Joheksol ima malu akutnu intravensku toksičnost koja se ispoljava na miševima i pacovima. Studije sprovedene na životinjama su pokazale da se joheksol u malom stepenu vezuje za proteine i da je podnošljivost od strane bubrega dobra. Neurotoksičnost i kardiovaskularna toksičnost je mala. Sposobnost oslobađanja histamina i antikoagulaciona aktivnost je manja nego kod jonskih kontrastnih sredstava.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-kalcijum-edetat
Trometamol
Hlorovodonična kiselina (25% ili 1M)
Natrijum hidroksid (1M)
Voda za injekciju

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Lek čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od rendgenskih zraka.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka (50 mL, 200 mL i 500 mL) je staklena boca (staklo tipa I). Boce su zatvorene čepom od hlorobutil gume i sa aluminijumskom kapicom i plastičnim *flip-off* poklopcem (zelene ili braon boje).

Spoljašnje pakovanje za boce sa 50 mL i 200 mL rastvora za injekcije je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi ukupno 10 boca staklenih i Uputstvo za lek.
Spoljašnje pakovanje za boce sa 500 mL rastvora za injekcije je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi ukupno 5 boca staklenih i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rastvor kontrastnog sredstva treba uzeti u špric ili bocu za infuziju povezanu sa opremom neposredno pre testa i upotrebiti odmah.
Boce koje sadrže rastvor kontrastnog sredstva namenjene su samo za jednokratnu upotrebu i svu neiskorišćenu količinu rastvora treba ukloniti. Gumene čepove ne treba bušiti više od jednom.
Bocu sa rastvorom kontrastnog sredstva od 500 mL treba koristiti samo sa automatskim injektorima/pumpama odobrenim za ovaj kapacitet. Treba koristiti proceduru jednog udarca. Produžetak injektora/pumpe do pacijenta potrebno je zameniti za svakog pacijenta.
Boce koje sadrže rastvor kontrastnog sredstva namenjene su samo za jednokratnu upotrebu i svu neiskorišćenu količinu rastvora treba ukloniti.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PEYTON MEDICAL D.O.O
Vojvode Stepe 52, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Iohexol iMAX, 755 mg/mL, rastvor za injekciju (10 x 50 mL): 000461799 2023

Iohexol iMAX, 755 mg/mL, rastvor za injekciju (10 x 200 mL): 000461800 2023

Iohexol iMAX, 755 mg/mL, rastvor za injekciju (5 x 500 mL): 000461801 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

25.09.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2025.