

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Omnipaque™, 300 mg I/mL, rastvor za injekciju

Omnipaque™, 350 mg I/mL, rastvor za injekciju

INN: joheksol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca	Jačina	Sadržaj po mL
Joheksol (INN)	300 mg I/mL	647 mg što odgovara 300 mg I
Joheksol (INN)	350 mg I/mL	755 mg što odgovara 350 mg I

Joheksol je nejonsko, monomerno, trijodno, hidrosolubilno, rendgensko kontrastno sredstvo. Osmolalitet i viskozitet leka Omnipaque prikazani su u sledećoj tabeli:

Koncentracija	Osmolalnost* Osm/kg H ₂ O, 37°C	Viskozitet (mPa • s)	
		20°C	37°C
300 mgI/mL	0,64	11,6	6,1
350 mgI/mL	0,78	23,3	10,6

*Metod: VP osmometrija

1 mL rastvora za injekciju sadrži 0,012 mg natrijuma, što je zanemarljivo.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Omnipaque rastvor za injekciju je bistar, bezbojan do svetložut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ovaj proizvod se koristi isključivo u dijagnostičke svhe.

Rendgensko kontrastno sredstvo za primenu kod odraslih i dece za angiografiju, urografiju, flebografiju i kompjuterizovanu tomografiju odnosno CT pojačanje (eng. *CT enhancement*).

Lumbalna, torakalna i cervikalna mijelografija i kompjuterizovana tomografija bazalnih cisterni, posle subarahnoidalne primene.

Artrografija, endoskopska retrogradna pankreatografija (ERP), endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP), herniografija, histerosalpingografija, sijalografija i ispitivanja gastrointestinalnog trakta.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje varira zavisno od tipa ispitivanja, starosti, telesne mase, minutnog volumena srca i opšteg stanja pacijenta, kao i od tehnike snimanja. Uobičajeno se koristi ista koncentracija i zapremina joda kao i kod drugih rendgenskih kontrastnih sredstava sa jodom koja su u upotrebi. Kao i kod drugih kontrastnih sredstava sa jodom neophodno je obezbediti adekvatnu hidrataciju pre i nakon njihove primene.

Za intravensku, intraarterijsku i intratekalnu primenu kao i primenu unutar telesnih šupljina.

Sledeća šema doziranja može da posluži kao preporuka.

Indikacije/Ispitivanja	Koncentracija	Zapremina	Napomene
Intravenska primena			
Urografija			
Odrasli:	300 mg I/mL ili 350 mg I/mL	40-80 mL 40-80 mL	u odabranim slučajevima može se preći 80 mL
Deca < 7 kg	240 mg I/mL ili 300 mg I/mL	4 mL/kg 3 mL/kg	
Deca > 7 kg	240 mg I/mL ili 300 mg I/mL	3 mL/kg 2 mL/kg	maks. 40 mL
Flebografija (noga)	240 mg I/mL ili 300 mg I/mL	20-100 mL/noga	
Digitalna subtrakciona angiografija	300 mg I/mL ili 350 mg I/mL	20-60 mL/inj. 20-60 mL/inj.	
CT – pojačanje (CT enhancement)			
Odrasli	140 mg I/mL ili 240 mg I/mL ili 300 mg I/mL ili 350 mg I/mL	100-400 mL 100-250 mL 100-200 mL 100-150 mL	uobičajena ukupna količina joda 30-60 g
Deca	240 mg I/mL ili 300 mg I/mL	2-3 mL/kg t.m. do 40 mL 1-3 mL/kg t.m. do 40 mL	u pojedinim slučajevima može se dati do 100 mL

Indikacije/Ispitivanja	Koncentracija	Zapremina	Napomene
Intraarterijska primena			
Arteriografije			
aortografija luka	300 mg I/mL	30-40 mL/inj.	
selektivna cerebralna	300 mg I/mL	5-10 mL/inj.	
aortografija	350 mg I/mL	40-60 mL/inj.	zapremina injekcije zavisí od mesta primene
femoralna	300 mg I/mL ili 350 mg I/mL	30-50 mL/inj.	
različite	300 mg I/mL	zavisno od vrste ispitivanja	
Kardioangiografija			

<u>Odrasli</u>			
Leva komora i koren aorte	350 mg I/mL	30-60 mL/inj.	
Selektivna koronarna arteriografija	350 mg I/mL	4-8 mL/inj.	
<u>Deca</u>	300 mg I/mL ili 350 mg I/mL	zavisno od uzrasta, telesne mase i patologije	maks. 8 mL/kg
Digitalna subtrakciona angiografija	140 mg I/mL ili 240 mg I/mL ili 300 mg I/mL	1-15 mL/inj. 1-15 mL/inj. 1-15 mL/inj.	zavisno od mesta primene ponekad se mogu koristiti velike zapremine - do 30 mL

Indikacije/Ispitivanja	Koncentracija	Zapremina	Napomene
Intratekalna primena			
Mijelografija			
Lumbalna i torakalna mijelografija (lumbalna injekcija)	180 mg I/mL ili 240 mg I/mL	10-15 mL 8-12 mL	
Cervikalna mijelografija (lumbalna injekcija)	240 mg I/mL ili 300 mg I/mL	10-12 mL 7-10 mL	
Cervikalna mijelografija (lateralna cervikalna injekcija)	240 mg I/mL ili 300 mg I/mL	6-10 mL 6-8 mL	
CT cisternografija (lumbalna injekcija)	180 mg I/mL ili 240 mg I/mL	5-15 mL 4-12 mL	
Mijelografija dece			
< 2 godine	180 mg I/mL	2-6 mL	
2-6 godina	180 mg I/mL	4-8 mL	
> 6 godina	180 mg I/mL	6-12 mL	

Kako bi se smanjila mogućnost pojave neželjenih reakcija, ukupna doza joda ne sme biti veća od 3 g.

Indikacije/Ispitivanja	Koncentracija	Zapremina	Napomene
Primena u telesnim šuplinama			
Artrografija	240 mg I/mL ili 300 mg I/mL ili 350 mg I/mL	5-20 mL 5-15 mL 5-10 mL	
ERP/ERCP	240 mg I/mL	20-50 mL	
Herniografija	240 mg I/mL	50 mL	doza varira zavisno od veličine hernije

Histerosalpingografija	240 mg I/mL ili 300 mg I/mL	15-50 mL 15-25 mL	
Sijalografija	240 mg I/mL ili 300 mg I/mL	0,5-2 mL 0,5-2 mL	
Gastrointestinalna ispitivanja			
Oralna primena			
<u>Odrasli</u>	180 mg I/mL ili 350 mg I/mL	individualno individualno	
<u>Deca</u>			
ezofagus	300 mg I/mL ili 350 mg I/mL	2-4 mL/kg t.m. 2-4 mL/kg t.m.	maks. 50 mL maks. 50 mL
šupljine/prolaz	140 mg I/mL	4-5 mL/kg t.m.	
<u>Nedonošćad</u>	350 mg I/mL	2-4 mL/kg t.m.	
Rektalna primena			
<u>Deca</u>	140 mg I/mL ili razblažiti vodom za piće do 100-150 mg I/mL	5-10 mL/kg t.m.	npr. Omnipaque 300 ili 350 razblažiti vodom za piće u odnosu 1:1 ili 1:2
CT pojačanje (CT-enhancement)			
Oralna primena			
<u>Odrasli</u>	razblažiti vodom za piće do oko 6 mg I/mL	800-2000 mL razblaženog rastvora u nekom vremenskom periodu	npr. Omnipaque 300 ili 350 razblažiti vodom za piće u odnosu 1:50
<u>Deca</u>	razblažiti vodom za piće do oko 6 mg I/mL	15-20 mL/kg t.m razblaženog rastvora	
Rektalna primena			
<u>Deca</u>	razblažiti vodom za piće do oko 6 mg I/mL	individualno	

*Jačine 140 mg I/mL, 180 mg I/mL, 240 mg I/mL, leka Omnipaque, rastvor za injekciju, nisu registrovane u Republici Srbiji.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu ili bilo koju pomoćnu supstancu (videti odeljak 6.1)
Manifestna tireotoksikoza.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posebna upozorenja pri upotrebi nejonskih monomernih kontrastnih sredstava uopšte:

Preosetljivost:

Poseban oprez je neophodan u slučaju alergije, astme ili neželjenih reakcija na jodna kontrastna sredstva u anamnezi. Svakoj primeni kontrastnog sredstva mora da prethodi detaljna medicinska anamneza. Kod pacijenata koji su skloni alergijama i onih sa poznatim reakcijama preosetljivosti primena kontrastnog sredstva mora biti strogo indikovana.

Premedikacija kortikosteroidima ili histaminskim H1 i H2 antagonistima može da se razmotri kod pacijenata kod kojih postoji rizik od netolerancije, međutim, može da se desi da se ne spreči razvoj anafilaktičkog šoka već da se prikriju početni simptomi. Kod pacijenata sa bronhijalnom astmom naročito je povećan rizik za razvoj bronhospazma.

Smatra se da je rizik od pojave ozbiljnih reakcija prilikom primene leka Omnipaque minimalan. Međutim, jodno kontrastno sredstvo može da izazove ozbiljne, životno ugrožavajuće ili fatalne anafilaktičke/ anafilaktoidne reakcije ili druge reakcije preosetljivosti. Nezavisno od način primene i primenjene količine leka, simptomi kao što su angioedem, konjunktivitis, kašalj, svrab, rinitis, kijanje i urtikarija mogu da ukazu da je došlo do ozbiljne anafilaktoidne reakcije koja zahteva lečenje.

Stoga je neophodno unapred isplanirati način delovanja i obezbediti neophodne lekove, opremu i dostupnost iskusnog i obučenog medicinskog osoblja za pravovremeno lečenje u slučaju pojave ozbiljnih reakcija. U neposrednom stanju šoka, odmah prekinuti primenu kontrastnog sredstva i, ukoliko je potrebno, započeti specifičnu intravensku terapiju. Preporučuje se upotreba stalne kanile ili katetera za brzi intravenski pristup tokom celokupne procedure rendgenskog pregleda.

Pacijenti koji koriste beta-adrenergičke blokatore, posebno pacijenti sa astmom, mogu imati niži prag za nastanak bronhospazama i slabije reaguju na terapiju beta agonistima i adrenalinom, što može zahtevati primenu većih doza. Ovi pacijenti takođe mogu imati atipične simptome anafilakse koji se mogu pogrešno protumačiti kao vagalna reakcija.

Obično se reakcije preosetljivosti manifestuju kao blaži respiratorni ili kožni simptomi, kao što su blago otežano disanje, crvenilo kože (eritem), urtikarija, svrab ili edem lica. Teže reakcije poput angioedema, edema subglotisa, bronhijalnog spazma i šoka su retke.

Reakcije se najčešće javljaju u roku od jednog sata nakon primene kontrastnog sredstva. U retkim slučajevima se znaci preosetljivosti mogu javiti kasnije (nakon nekoliko sati ili dana), ovakvi slučajevi su retko kad životno ugrožavajući i uglavnom se ispoljavaju na koži.

Koagulopatija:

Ozbiljni, retko fatalni, tromboembolijski događaji koji izazivaju infarkt miokarda i moždani udar prijavljeni su tokom angiokardiografskih procedura sa jonskim i nejonskim kontrastnim sredstvima. Kada se izvode procedure vaskularne kateterizacije, treba obratiti posebnu pažnju na angiografsku tehniku i često ispirati kateter (npr. heparinizovanim fiziološkim rastvorom) kako bi se smanjio rizik od tromboze i embolije povezane sa procedurom.

Pri izvođenju kateterizacije mora se imati u vidu da osim kontrastnog sredstva, brojni drugi faktori takođe mogu da utiču na razvoj tromboembolijskih događaja. To su: dužina trajanja pregleda, broj injekcija, vrsta materijala od kojih je napravljen kateter odnosno igla, osnovne bolesti i istovremeno primenjeni lekovi.

Pregled treba da traje što je kraće moguće.

Posebno treba obratiti pažnju na pacijente sa homocistinurijom (zbog rizika od tromboembolije).

In vitro, nejonska kontrastna sredstva imaju slabiji inhibični efekat na koagulaciju u odnosu na jonska kontrastna sredstva.

Hidratacija:

Treba obezbediti adekvatnu hidrataciju pre i posle primene kontrastnog sredstva. Ukoliko je potrebno, pacijenta treba hidrirati intravenski sve dok se kontrastno sredstvo potpuno ne izluči.

To se posebno odnosi na pacijente sa dis- i paraproteinemijama kao što su multipli mijelom, dijabetes melitus, renalna disfunkcija, hiperurikemija, kao i kod odojčadi, male dece i starijih pacijenata i pacijenata u lošem opštem stanju.

Kod pacijenata sa rizikom treba kontrolisati metabolizam vode i elektrolita i primeniti terapiju ukoliko se primite simptomi pada serumskog kalcijuma.

Zbog rizika od dehidratacije indukovane diureticima, kao prvo treba sprovesti rehidrataciju vodom i elektrolitima kako bi se ograničio rizik od akutne insuficijencije bubrega.

Kardiovaskularne reakcije:

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

Navedeno se posebno odnosi nakon intrakoronarne, leve i desne ventrikularne primene kontrastnog sredstva (videti odeljak 4.8).

Pacijenati sa srčanom insuficijencijom, teškim koronarnim oboljenjem, nestabilnom anginom pectoris, oboljenjem zalistaka, prethodnim infarktom miokarda, koronarnim baj-pasom i plućnom hipertenzijom imaju naročitu predispoziciju za kardiološke reakcije.

Kod starijih pacijenata i pacijenata sa prethodnim kardiološkim oboljenjima, reakcije sa ishemijskim promenama u EKG-u i aritmijom se javljaju mnogo češće.

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom intravazalna injekcija kontrastnog sredstva može da dovede do plućnog edema.

CNS poremećaji:

Prijavljena je encefalopatija pri primeni kontrastnog sredstva kao što je joheksol (videti odeljak 4.8). Encefalopatija uzrokovana kontrastnim sredstvom se može manifestovati simptomima i znacima neurološke disfunkcije kao što su glavobolja, poremećaj vida, kortikalno slepilo, konfuzija, napadi, gubitak koordinacije, 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.

Posebnu pažnju treba obratiti prilikom intravaskularne primene kod pacijenata sa akutnim cerebralnim infarktom ili intrakranijalnim krvarenjem, kao i kod pacijenata sa oboljenjima koja dovode do poremećaja krvno-moždane barijere, pacijenata sa cerebralnim edemom, akutnom demijelinizacijom ili uznapredovalom cerebralnom aterosklerozom.

Ako se sumnja na kontrastnu encefalopatiju uzrokovanu kontrastnim sredstvom, potrebno je prekinuti primenu joheksola i treba započeti odgovarajuću terapiju.

Neurološki simptomi uzrokovani metastazama, degenerativnim ili inflamatornim procesima mogu da se pogoršaju primenom kontrastnog sredstva.

Kod pacijenata sa simptomatskim cerebrovaskularnim oboljenjima, prethodnim moždanim udarom ili čestim tranzitornim ishemijskim napadima postoji veći rizik za neurološke komplikacije uzrokovane intra-

arterijskom primenom kontrastnog sredstva. Intra-arterijska primena kontrastnog sredstva može da dovede do vazospazma i posledično do pojave cerebralne ishemije.

Pacijenti sa akutnom cerebralnom patologijom, tumorima ili epilepsijom u anamnezi su predisponirani za konvulzije i zahtevaju posebnu pažnju. Takođe, alkoholičari i zavisnici od psihoaktivnih supstanci imaju povećan rizik od napada i neuroloških reakcija. Nekoliko pacijenata je imalo privremeni gubitak sluha ili čak gluvoću nakon mijelografije, za koje se veruje da su nastali usled sniženja pritiska spinalne tečnosti izazvanog samom lumbalnom punkcijom.

Bubrežne reakcije:

Primena kontrastnih sredstava sa jodom može dovesti do povećanja koncentracije kreatinina u serumu i akutne insuficijencije bubrega. U cilju prevencije navedenih stanja, neophodan je poseban oprez kod pacijenata sa postojećim renalnim oštećenjem i dijabetes melitusom, s obzirom da su izloženi riziku nakon primene kontrastnog sredstva.

Ostali predisponirajući faktori su prethodna bubrežna insuficijencija nakon primene kontrastnog sredstva, bubrežno oboljenje u anamnezi, starosna dob preko 60 godina, dehidracija, uznapredovala arterioskleroza, dekompenzovana srčana insuficijencija, velike doze kontrastnog sredstva i višekratna primena, direktna primena kontrastnog sredstva u renalnu arteriju, izloženost sledećim nefrotoksičnim agensima, teška i hronična hipertenzija, hiperurikemija, paraproteinemija (mijelomatoza i Waldenström-ova makroglobulinemija plazmocitom) ili disproteinemija.

Preventivne mere uključuju:

- identifikaciju visokorizičnih pacijenata
- obezbeđenje adekvatne hidratacije, ukoliko je potrebno održavanjem i.v. 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
- smanjenjem doza do minimum
- odlaganje ponovnog ispitivanja sa primenom kontrastnog sredstva dok se renalna funkcija ne vrati na nivo pre ispitivanja

Pacijenti na hemodijalizi mogu da prime kontrastno sredstvo za radiološke procedure.

Nije neophodno voditi računa o vremenskom razmaku između primene kontrastnog sredstva i postupka hemodijalize.

Pacijenti sa dijabetesom koji uzimaju metformin

Postoji rizik za razvoj laktatne acidoze kada se jodna kontrastna sredstva daju pacijentima sa dijabetesom koji se leče metforminom, posebno kod onih sa poremećenom funkcijom bubrega.

U cilju prevencije laktatne acidoze, neophodno je izmeriti vrednosti serumskog kreatinina kod pacijenata sa dijabetesom lečenih metforminom, pre intravaskularne primene kontrastnog sredstva sa jodom i preduzeti sledeće mere predostrožnosti u datim situacijama:

1. Pacijenti sa $eGFR \geq 60$ mL/min/1,73m² (CKD 1 i 2) mogu nastaviti normalno da uzimaju metformin.
2. Pacijenti sa $eGFR 30-59$ mL/min/1,73m² (CKD 3)
 - Pacijenti sa $eGFR \geq 45$ mL/min /1,73m² koji primaju kontrastno sredstvo intravenski, mogu nastaviti normalno da uzimaju metformin
 - Kod pacijenata koji primaju kontrastno sredstvo intra-arterijski i onih sa $eGFR$ između 30 i 44 mL/min/1,73 m² koji primaju kontrastno sredstvo intravenski, treba prekinuti primenu metformin 48 sati pre primene kontrastnog sredstva i primenu metormina treba ponovo započeti tek 48 sati nakon primene kontrastnog sredstva, ukoliko se funkcija bubrega nije pogoršala.

3. Kod pacijenata sa $eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (CKD 4 i 5) ili sa interkurentnim bolestima koje uzrokuju smanjenu funkciju jetre ili hipoksiju, primena metformin je kontraindikovana i treba izbegavati kontrastna sredstva sa jodom.

4. Kod hitnih pacijenata kod kojih je funkcija bubrega oštećena ili nepoznata, lekar će odrediti rizik i korist od pregleda sa kontrastnim sredstvom. Primenu metformin treba prekinuti od trenutka primene kontrastnog sredstva. Nakon procedure, kod pacijenta treba pratiti pojavu znakova laktične acidoze. Primenu metformina treba ponovo započeti 48 sati nakon primene kontrastnog sredstva, ukoliko je nivo kreatinin u serumu / $eGFR$ nepromenjen u odnosu na nivo pre snimanja.

Pacijenti sa poremećajem funkcije bubrega i jetre

Posebna pažnja je neophodna kod pacijenata sa teškim poremećajima funkcije bubrega i jetre s obzirom da može doći do značajnog odlaganja klirensa kontrastnog sredstva. Pacijenti na hemodijalizi mogu primiti kontrastno sredstvo za radiološke procedure.

Mijastenija gravis

Primena jednog kontrastnog sredstva može pogoršati simptome mijastenije gravis.

Feohromocitom

Kod pacijenata sa feohromocitomom u toku intervencije treba profilaktički primeniti alfa-blokatore kako bi se izbegla hipertenzivna kriza.

Poremećena funkcija štitaste žlezde

Zbog sadržaja slobodnog joda u rastvoru kao i dodatog joda koji se oslobađa dejodacijom, jedna kontrastna sredstva mogu da utiču na tiroidnu funkciju. Mogu da dovedu do hipertireoidizma ili čak tireotoksične krize kod pacijenata sa predispozicijom.

Rizik postoji kod pacijenata sa manifestnim hipertireoidizmom koji još nije dijagnostikovao, kod pacijenata sa nodularnim hipertireoidizmom (npr. nodularnom strumom) i pacijenata sa funkcionalnom autonomijom (često npr. stariji pacijenti, posebno u regionima sa deficitom joda) kod kojih treba prekontrolisati funkciju tiroidne žlezde pre pregleda, ukoliko postoji sumnja na navedena stanja.

Pre primene kontrastnog sredstva sa jodom treba utvrditi da pacijent ne ide na sken tiroidne žlezde ili ispitivanje tiroidne funkcije ili lečenja sa radioaktivnim jodom, jer primena kontrastnih sredstava sa jodom, bez obzira na način primene, interferira sa sadržajem hormona i preuzimanjem joda od strane tiroidne žlezde ili metastaza tiroidne žlezde sve dok se renalna ekskrecija joda ne vrati na normalu. Videti odeljak 4.5.

Prijavljeni su testovi funkcije štitaste žlezde koji ukazuju na hipertireoidizam ili prolaznu supresiju štitaste žlezde nakon primene kontrastnog sredstva sa jodom kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata, uključujući odojčad. Neki pacijenti su lečeni od hipotireoidizma. Takođe pogledajte odeljak "Pedijatrijskoj populaciji".

Anksiozna stanja

Može se dati sedativ u slučaju primetne anksioznosti.

Srpasta anemija

Kontrastna sredstva mogu da pogoršaju stanje kod osoba sa homozigotom za srpastu anemiju, kada se primene intravenski ili intra-arterijski.

Ostali faktori rizika

Među pacijentima sa autoimunim oboljenjima, primećeni su slučajevi teškog vaskulitisa ili *Stevens-Johnson*-ovog sindroma.

Teški oblici vaskularnih ili neuroloških oboljenja, naročito kod starijih pacijenata, su faktori rizika za razvoj reakcija na kontrastno sredstvo.

Ekstravazacija

Ekstravazacija kontrastnog sredstva može u retkim slučajevima izazvati lokalni bol, otok i eritem, 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 „kompartiment“ sindroma može biti neophodna hirurška dekompresija.

Vreme opservacije

Nakon primene kontrastnog sredstva, pacijenta treba pratiti najmanje 30 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 konvulzije treba pratiti tokom ovog perioda. Pacijenti koji nisu hospitalizovani ne smeju ostajati bez pratnje u prva 24 sata.

Pedijatrijska populacija

Posebnu pažnju treba posvetiti pedijatrijskim pacijentima mlađim od 3 godine, jer incident neaktivnosti štitaste žlezde tokom ranog života može biti štetan za motorički, razvoj sluha i kognitivni razvoj i može zahtevati prolaznu supstitucionu terapiju T4. Incidenca hipotireoidizma kod pacijenata mlađih od 3 godine izloženih kontrastnim sredstvima sa jodom prijavljena je između 1,3% i 15% u zavisnosti od starosti ispitanika i doze kontrastnog sredstva sa jodom i češće se primećuje kod novorođenčadi i nedonoščadi. Novorođenčad takođe može biti izložena preko majke tokom trudnoće. Funkciju štitaste žlezde treba proceniti kod svih pedijatrijskih pacijenata mlađih od 3 godine nakon izlaganja kontrastnim sredstvima sa jodom. Ako se otkrije hipotireoidizam, treba razmotriti potrebu za lečenjem i pratiti funkciju štitaste žlezde dok se ne normalizuje.

Posebno kod odojčadi 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 osetljivi na poremećaj elektrolita i hemodinamske promene.

Crerebralna arteriografija

Kod pacijenata sa uznapredovalom arteriosklerozom, teškom hipetenzijom, srčanom dekompenzacijom, starijih pacijenata, i prethodnom cerebralnom trombozom ili embolijom i migrenom, kardiovaskularne reakcije kao što su bradikardija i povišen ili snižen krvni pritisak mogu da se jave češće nego kod ostalih.

Arteriografija

U zavisnosti od primenjene procedure, može doći do povreda arterije, vene, aorte i okolnih organa, pleurocenteze, retroperitonealnog krvarenja, povrede kičmene moždine i simptoma paraplegije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Primena jodnog kontrastnog sredstva može rezultirati prolaznim oštećenjem renalne funkcije koje može dovesti do laktatne acidoze kod dijabetičara koji upotrebljavaju metformin (vidi odeljak 4.4).

Kod pacijenata koji su manje od dve nedelje pre ispitivanja primali interleukin-2 ili interferone postoji veći rizik od odloženih reakcija (eritem, simptomi slični gripu ili reakcije na koži).

Istovremena primena određenih neuroleptika ili tricikličnih antidepresiva može dovesti do smanjenja praga za konvulzije i tako povećati rizik za nastanak konvulzija uzrokovanih kontrastnim sredstvom.

Terapija beta-blokatorima može sniziti prag za razvoj reakcija preosetljivosti, i zahtevati veće doze beta-agonista za lečenje reakcija preosetljivosti.

Beta-blokatori, vazoaaktivne supstance, inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima, antagonisti angiotenzin receptora mogu da smanje efikasnost mehanizma kardiovaskularne kompenzacije promena u krvnom pritisku.

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

Visoke koncentracije jednog kontrastnog sredstva u serumu i urinu mogu uticati na rezultate laboratorijskih analiza 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 Omnipaque u 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 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 Omnipaque ne treba koristiti tokom perioda trudnoće osim u slučaju da je korist veća od rizika i kada to lekar smatra neophodnim.

Osim izbegavanja izlaganja zračenju, prilikom procene koristi i rizika mora se uzeti u obzir osetljivost štitaste žlezde fetusa na jod.

Kod novorođenčadi koja su bila izložena kontrastnim sredstvima sa jodom *in utero*, preporučuje se praćenje funkcije štitaste žlezde (videti odeljak 4.4).

Dojenje

Kontrastna sredstva se slabo izlučuju humanim mlekom i minimalne količine se resorbuju u tankom crevu. Zato se smatra da je štetan uticaj na odojče malo verovatan. Dojenje se može normalno nastaviti u slučaju kad majka prima jodna kontrastna sredstva. U studijama, količina joheksola u majčinom mleku koja se izlučivala tokom 24 sata nakon injekcije je bila 0,5% od doze prilagođene prema masi. Količina resorbovanog joheksola tokom 24 sata nakon injekcije je iznosila samo 0,2% od pedijatrijske doze.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ne preporučuje se upravljanje vozilom i rukovanje mašinama jedan sat nakon injekcije ili tokom 24 sata nakon intratekalnog pregleda (videti odeljak 4.4). Bez obzira, individualna procena je potrebna u slučaju perzistentnih post-mijelografskih simptoma.

4.8. Neželjena dejstva

Opšta (odnose se na sve vidove primene jednog kontrastnog sredstva)

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, pogledati odgovarajuće odeljke.

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 S-kreatinina je često nakon primene kontrastnog sredstva sa jodom, može doći do nefropatije uzrokovane kontrastnim sredstvom.

Jodizam je veoma retka komplikacija kontrastnog sredstva sa jodom koja dovodi do otoka i preterane osetljivosti pljuvačnih žlezda tokom desetak dana nakon pregleda.

Navedene učestalosti ispoljavanja bazirane su 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 ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nije poznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Poremećaji imunskog sistema

Retko: reakcije preosetljivosti (mogu biti životno ugrožavajući ili fatalni) uključujući dispneju, osip, eritem, urtikariju, pruritus, reakcije na koži, konjunktivitis, kašalj, rinitis, kijanje, vaskulitis, angioneurotiski edem, laringealni edem, laringospazam, bronhospazam ili nekardiogeni plućni edem. Mogu da se jave odmah nakon injekcije i mogu da budu znak početka stanja šoka. Reakcije preosetljivosti mogu da se jave i do nekoliko dana kasnije.

Veoma retko: anafilaktička /anafilaktoidna reakcija (može biti životno ugrožavajuća ili fatalna).

Nije poznato: anafilaktički /anafilaktoidni /šok (može biti životno ugrožavajući ili fatalan).

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

Nije poznato: uvećanje pljuvačnih žlezda

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Često: osećaj toplote

Povremeno: hiperhidroza, osećaj hladnoće, vazovagalne reakcije

Retko: pireksija

Veoma retko: drhtavica (groznica)

Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije

Nije poznato: jodizam

Intravaskularna primena (intra-arterijska i intravenska primena):

Pročitajte odeljak "Opšta (odnose se na sve vidove primene jednog kontrastnog sredstva)". U donjem 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 visokim koncentracijama do određenog organa mogu biti praćene komplikacijama na tom organu.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Nije poznato: trombocitopenija

Endokrinološki poremećaji

Nije poznato: tireotoksikoza, prolazni hipotireoidizam

Psihijatrijski poremećaji

Nije poznato: konfuzija, agitacija, nemir, anksioznost

Poremećaji nervnog sistema

Retko: vrtoglavica, pareza, paraliza, fotofobija, somnolencija

Veoma retko: konvulzije, poremećaj svesti, cerebrovaskularni događaji, stupor, senzorni poremećaji (uključujući hipoesteziju), parestezija, tremor

Nije poznato: prolazni motorni poremećaji (uključujući poremećaj govora, afaziju, disartriju), prolazna encefalopatija uzrokovana kontrastnim sredstvom (prolazni gubitak pamćenja, dezorijentacija, koma, retrogradna amnezija, hemipareza i edem mozga).

Poremećaji oka

Retko: poremećaj vida (uključujući diplopiju, zamućen vid)

Nije poznato: prolazno kortikalno slepilo

Poremećaji uha i labirinta

Nije poznato: prolazni gubitak sluha

Kardiološki poremećaji

Retko: aritmija (uključujući bradikardiju i tahikardiju)

Veoma retko: infarkt miokarda, bol u grudima

Nije poznato: teške srčane komplikacije (uključujući kardijalni arrest, kardio-respiratorni arrest), insuficijencija srca, spazam koronarnih arterija, cijanoza

Vaskularni poremećaji

Veoma retko: prolazno crvenilo

Nije poznato: šok, arterijski spazam, ishemija, tromboflebitis i venska tromboza

Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji

Često: prolazne promene u broju respiracija, respiratorni distres

Retko: kašalj, respiratorni zastoj

Veoma retko: dispneja

Nije poznato: teški respiratorni simptomi i znaci, plućni edem, akutni respiratorni distres sindrom, bronhospazam, laringospazam, apneja, aspiracioni napad astme

Poremećaj kože i potkožnog tkiva

Retko: osip, pruritus, urticaria

Nije poznato: bulozni dermatitis, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizovana egzantematozna pustuloza, osip sa eozinofilijom i sistemskim simptomima, egzacerbacija psorijaze, eritem, poremećaj kože, eksfolijacija

Gastrointestinalni poremećaji

Retko: dijareja

Nije poznato: pogoršanje pankreatitisa

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Nije poznato: artralgija, slabost mišića, mišićno-koštani spazam, bol u leđima

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Povremeno: akutna insuficijencija bubrega

Nije poznato: povećanje koncentracije kreatinina

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Povremeno: bol i tegobe

Retko: astenija (uključujući malaksalost, umor)

Nije poznato: reakcije na mestu primene, uključujući ektravazaciju

Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije

Nije poznato: jodizam

Intratekalna upotreba:

Pročitajte odeljak "Opšta (odnose se na sve vidove primene jednog kontrastnog sredstva)". 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

Nije poznato: stanje konfuzije, agitacija, anksioznost

Poremećaji nervnog sistema

Veoma često: glavobolja (može biti teška i produžena)

Povremeno: aseptični meningitis (uključujući hemijski meningitis)

Retko: konvulzije, vrtoglavica

Nije poznato: promene u EEG, meningism, *status epilepticus*, prolazna encefalopatija uzrokovana kontrastnim sredstvom, (uključujući prolazan gubitak pamćenja, komu, stupor, retrogradnu amneziju, hemiparezu), motorni poremećaji (uključujući poremećaj govora, afaziju, disartriju), parestezija, hipoestezija i senzorni poremećaji

Poremećaji oka

Retko: Poremećaji vida (uključujući diplopiu i zamućen vid)

Nije poznato: prolazno kortikalno slepilo, fotofobija

Poremećaji uha i labirinta

Nije poznato: prolazni gubitak sluha

Gastrointestinalni poremećaji

Često: mučnina, povraćanje

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Retko: bol u vratu, bol u leđima

Nije poznato: spazam mišića

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Retko: bol u ekstremitetima

Nije poznato: reakcije na mestu primene

Primena u telesnim šupljinama:

Pročitajte odeljak “Opšta (odnose se na sve vidove primene jednog kontrastnog sredstva)”. Ovde su navedena samo ona neželjena dejstva koja se javljaju tokom primene nejonskog monomernog kontrastnog sredstva u telesnim šuplinama.

Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP)

Gastrointestinalni poremećaji

Često: pankreatitis, povećana koncentracije 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

Nije poznato: artritis

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma često: bol

Herniografija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Nije poznato: bol nakon procedure

Opis određenih neželjenih reakcija

Tromboembolijske komplikacije prijavljene su kod kontrastom-pojačane angiografije koronarnih, cerebralnih, renalnih i perifernih arterija. Kontrastno sredstvo je možda doprinelo komplikacijama (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 pectoris 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. One mogu biti konvulzije, prolazni motorni ili senzorni poremećaji, 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 dovela 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 jednog kontrastnog sredstva. Prevremeno rođene bebe su naročito osetljive na dejstvo joda. Prijavljen je prolazni hipotireoidizam kod prevremeno rođene odojčadi kada je dojilja više puta primala Omnipaque (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 prijave 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
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Pretklinički podaci ukazuju na veliku širinu bezbednosti primene leka Omnipaque i nije utvrđena fiksna maksimalna doza za rutinsku intravaskularnu primenu. Simptomatsko predoziranje je malo verovatno kod pacijenata sa normalnom renalnom funkcijom 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 ($t_{1/2} \sim 2$ sata). Slučajno predoziranje najverovatnije može nastati nakon kompleksnih angiografskih procedura kod dece, naročito kada se daju multiple injekcije visokih koncentracija kontrastnog sredstva.

U slučajevima predoziranja, svaki nastali poremećaj vode i elektrolita se mora korigovati. Naredna 3 dana neophodno je pratiti renalnu funkciju. Ukoliko je potrebno, može se primeniti hemodijaliza radi eliminacije prekomernih količina kontrastnog sredstva. Nema specifičnog antidota.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: V08AB02

Nakon 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 bubregom u toku 24 sata, kod pacijenata sa normalnom renalnom funkcijom. Poluvreme eliminacije iznosi približno 2 sata kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega.

Nije bilo detektovanih metabolita.

Vezivanje leka Omnipaque za proteine plazme je toliko nisko (manje od 2%) da nema kliničkog značaja i stoga se može zanemariti.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Joheksol ima malu akutnu intravensku toksičnost kod miševa i pacova. Studije na životinjama su pokazale da se joheksol u malom stepenu vezuje za proteine i da ga bubrezi dobro podnose. Kardiovaskularna toksičnost i nefrotoksičnost je mala. Sposobnost oslobađanja histamina i antikoagulaciona aktivnost je manja nego kod jonskih kontrastnih sredstava.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

trometamol
natrijum-kalcijum-edetat
hlorovodonična kiselina (podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Iako nije utvrđena inkompatibilnost, lek Omnipaque ne treba direktno mešati sa drugim lekovima. Potrebno je koristiti drugi špric.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

Lek se mora upotrebiti odmah nakon prvog otvaranja. Sva neiskorišćena količina leka se mora odbaciti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju zaštićeno od svetlosti.

Čuvati zaštićeno od rendgenskih zraka.

Proizvod se može čuvati na 37°C pre primene najduže jedan mesec.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca od polipropilena (50 mL, 100 mL, 200 mL i 500 mL) sa gumenim čepom od bromobutil ili halobutil gume (Ph.Eur. tip I) i sigurnosnim zatvaračem (od polipropilena) sa navojem.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 boca plastičnih sa po 50 mL, 100 mL ili 200 mL ili 6 boca plastičnih sa po 500 mL rastvora za injekciju i Uputstvo za lek.

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

Kao i sve lekove za parenteralnu primenu, lek Omnipaque treba pre upotrebe vizuelno ispitati na kontaminaciju česticama, promenu boje i integritet kontejnera.

Zbog toga što ne sadrži konzervans, lek treba uzeti u špric neposredno pre primene. Boce su namenjene samo za pojedinačnu primenu i sva neiskorišćena količina leka se mora odbaciti.

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

Dodatna uputstva za autoinjektor/ pumpu

Boce sa kontrastnim sredstvom od 500 mL mogu da se koriste samo sa autoinjektorom/ pumpom odobrenom samo za ovu zapreminu. Potrebno je sprovesti proceduru jednokratnog bušenja. Infuziona linija koja vodi od autoinjektora/ pumpe do pacijenta mora biti zamenjen posle primene kod svakog pacijenta. Neiskorišćena količina kontrastnog sredstva preostala u boci i sve cevi za povezivanje moraju biti odbačene na kraju dana. Kada je moguće, mogu se koristiti i manje boce. Potrebno je pridržavati se uputstva proizvođača za autoinjektor/ pumpu.

7. NOSILAC DOZVOLE

AMICUS SRB D.O.O.
Milorada Jovanovića 9, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Omnipaque, 300 mg I/mL, boca plastčna, 10x50mL: 515-01-00431-22-001

Omnipaque, 300 mg I/mL, boca plastčna, 10x100mL: 515-01-00433-22-001

Omnipaque, 350 mg I/mL, boca plastčna, 10x50 mL: 515-01-00434-22-001

Omnipaque, 350 mg I/mL, boca plastčna, 10x100 mL: 515-01-00435-22-001

Omnipaque, 350 mg I/mL, boca plastčna, 10x200 mL: 515-01-00436-22-001

Omnipaque, 350 mg I/mL, boca plastična, 6x500 mL: 515-01-00437-22-001

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

Datum prve dozvole: 07.11.1995.

Datum poslednje obnove dozvole: 05.12.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2022.