

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Iopamigita 300 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 612,4 mg jopamidola, kar ustreza 300 mg joda.

1 ml raztopine vsebuje največ 8,74 mg natrijevih ionov.

Ena viala z 20 ml raztopine vsebuje 12.248 mg jopamidola, kar ustreza 6.000 mg joda.

Ena viala s 50 ml raztopine vsebuje 30.620 mg jopamidola, kar ustreza 15.000 mg joda.

Ena viala s 75 ml raztopine vsebuje 45.930 mg jopamidola, kar ustreza 22.500 mg joda.

Ena viala s 100 ml raztopine vsebuje 61.240 mg jopamidola, kar ustreza 30.000 mg joda.

Ena viala s 200ml raztopine vsebuje 122.480 mg jopamidola, kar ustreza 60.000 mg joda.

Ena viala s 500ml raztopine vsebuje 306.200 mg jopamidola, kar ustreza 150.000 mg joda.

Pomožne snovi z znanim učinkom: Vsebuje približno 0,048 mg natrija na 1 ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra, brezbarvna ali svetlo rumena raztopina.

pH	6,5 – 7,5
Osmolalnost pri 37 °C [mOsm/kg]	630
Osmolarnost pri 37 °C [mOsm/l]	478
Osmotski tlak 37 °C [MPa]	1,59
Viskoznost [mPa s] 37 °C	 5,0

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Arteriografija, angiokardiografija, flebografija, digitalna subtrakcijska angiografija (DSA), povečanje kontrasta pri računalniški tomografiji (CT), ekskretorna urografija.

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za intravensko in intraarterijsko uporabo (injiciranje in infundiranje).

Iopamigita je diagnostično sredstvo za enkratno injiciranje pri predvidenih indikacijah. Možno je injiciranje več injekcij ali ponovitev diagnostičnih postopkov.

Način uporabe

Odmerek je odvisen od metode preiskave, starosti, telesne mase, delovanja srca in splošnega stanja bolnika kakor tudi od uporabljenih tehnik. Običajno se uporabljajo iste koncentracije joda in volumni kakor pri drugih neionskih kontrastnih sredstvih za rentgenske preiskave, ki vsebujejo jod. Uporabiti je treba najnižji odmerek, ki zadošča za doseganje informativnih rezultatov.

Pri okvarjenem delovanju ledvic, popuščanju srca in ožilja, kakor tudi pri splošnem slabem zdravstvenem stanju bolnika je treba uporabiti čim manjši odmerek kontrastnega sredstva (glejte poglavje 4.4). Pri teh bolnikih je priporočljivo spremljati delovanje ledvic najmanj tri dni po preiskavi. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih s sočasnim jetrnim in ledvičnim popuščanjem, ki povečuje tveganje za zadrževanje kontrastnega sredstva.

Kontrastno sredstvo je treba pred uporabo ogreti na telesno temperaturo. Izkušnje so pokazale, da bolniki ogreto kontrastno sredstvo bolje prenašajo.

V osnovi je treba kontrastno sredstvo potegniti v brizgo tik pred uporabo. Da bi bilo tveganje za pojav s preiskavo povezanega tromboembolizma čim manjše, mora biti čas stika med krvjo in kontrastnim sredstvom čim krajši. Pozornost je treba posvetiti skrbni angiografski tehniki in pogostemu izpiranju uporabljenega katetra z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje (z dodatkom heparina, če je potrebno).

Kontrastno sredstvo je treba dati bolniku, ki je v ležečem položaju. Takojšnja sprememba položaja bolnika mora biti možna. Zaradi možnega nastopa stanja, ki bi zahtevalo nujno medicinsko pomoč, je treba pred preiskavo bolniku vstaviti varen venski pristop. Kot velja za vsa jodirana kontrastna sredstva, se zdravilo Iopamigita lahko uporablja pri vseh diagnostičnih tehnikah samo, če so na razpolago oprema za oživljanje in zdravila za nujno medicinsko pomoč.

Po preiskavi je treba bolnika obdržati pod nadzorom najmanj 30 minut, saj v tem času nastopi večina neželenih učinkov. Vsi zdravniki in medicinske sestre morajo biti seznanjeni z neželenimi učinki, kakor tudi s splošnimi ukrepi in ukrepi v primeru nujnega stanja.

Prehranska priporočila:

Ker sta slabost in bruhanje znana možna neželena učinka, naj zaradi zmanjšanja tveganja za aspiracijo bolnik dve uri pred preiskavo ne je.

Predhodno testiranje:

Predhodno testiranje na preobčutljivost z uporabo nizkega odmerka kontrastnega sredstva ni priporočljivo, ker je brez pomena in je občasno vodilo v resne preobčutljivostne reakcije, včasih s smrtnim izidom.

Odmerjanje za otroke, če ni indicirano drugače, zavisi od njihove starosti in telesne mase in ga določi lečeči zdravnik.

Zdravilo lahko aplicira izključno pooblaščen osebje.

Odmerjanje:

V nadaljevanju podana priporočila za odmerjanje temeljijo na splošnih izkušnjah z neionskimi rentgenskimi kontrastnimi sredstvi in na kliničnih študijah z jopamidolom. Celokupni aplicirani volumen naj ne presega 250 ml.

Področje uporabe	Volumen	
	Angiografija film-plošča	Digitalna subtrakcijska angiografija
Arteriografija cerebralna, neselektivna	Odrasli: 40-60 ml Otroci: odvisno od telesne mase in starosti	Odrasli: 20-30 ml Otroci: odvisno od telesne mase in starosti
cerebralna, selektivna	4-12 ml	3 – 8 ml
A. pulmonalis		Odrasli: 25 ml na posamezno injekcijo; splošni odmerek do 170 ml
drugo	Odrasli: največ 250 ml. Volumen posamezne injekcije je odvisen od za pregled predvidene žilne regije.	Odrasli: 30 – 50 ml. Največ 250 ml. Volumen posamezne injekcije je odvisen od za pregled predvidene žilne regije.
	Otroci: odvisno od telesne mase in starosti	Otroci: odvisno od telesne mase in starosti
Angiokardiografija	Odrasli: največ 250 ml. Volumen posamezne injekcije je odvisen od za pregled predvidene žilne regije.	
	Otroci: odvisno od telesne mase in starosti	
Koronarna angiografija	Odrasli: 4 - 10 ml/arterijo, po potrebi ponovitev	
Flebografija	Odrasli: 50ml, odvisno od telesne mase in starosti	
Intravenska digitalna subtrakcijska angiografija (i.v. DSA)	Odrasli: 30 - 50 ml, po potrebi ponovitev	
	Otroci: odvisno od telesne mase in starosti	
Ekskretorna urografija	Odrasli: 50 - 100 ml Otroci:	
	0 – 1 mesec	4 - 5-(6) ml/kg
	1 – 3 mesece	4 ml/kg
	3 – 6 mesecev	3,5 - 4 ml/kg
	6 – 12 mesecev	3 – 3,5 ml/kg
	12 – 24 mesecev	2,5 - 3 ml/kg
	2 – 5 let	2,5 ml/kg
	5 – 7 let	2 – 2,5 ml/kg
	7 – 12let	1,5 - 2 ml/kg
Računalniška tomografija (CT)	Odrasli: 1-2 ml/kg telesne mase	
	Otroci: odvisno od telesne mase in starosti	
Največji odmerek pri koncentraciji 300 mg /ml je 2 ml/kg telesne mase.		

Intravenska ekskretorna urografija:

Pri intravenski urografiji je treba upoštevati, da fiziološko nizka koncentracijska kapaciteta nezrelega nefrona otroških ledvic zahteva relativno visoke odmerke kontrastnega sredstva.

Računalniška tomografija:

Zdravilo Iopamigita 300 mg/ml lahko apliciramo v obliki hitre intravenske injekcije, uporabimo lahko visokotlačni injektor, če je na razpolago. Lahko ga injiciramo tudi ročno v obliki počasne infuzije, zlasti za povečanje kontrastov v centralnem živčnem sistemu, kjer je pred slikanjem treba počakati 5 - 10 minut. Pri spiralni CT, zlasti ob uporabi večrezinske tehnike, se največ informacij zbere, ko preiskovanec zadrži dih.

Za optimizacijo učinka intravenske bolusne injekcije v preiskovanem področju (časovno odvisna akumulacija v posameznih patološko spremenjenih tkivih) je priporočljiva uporaba avtomatskega visokotlačnega injektorja in bolusna aplikacija.

Odmerek in hitrost vnosa kontrastnega sredstva za CT sta odvisna od preiskovanih organov, diagnostičnega vprašanja in še zlasti od razpoložljive aparature (npr. časa, potrebnega za posnetek in prikaz slike). Za počasnejše aparature je priporočljivo dajanje v obliki infuzije, za hitre skenerje je priporočljiva bolusna injekcija.

Če je zdravilo namenjeno uporabi z avtomatskim aplikacijskim sistemom, mora biti primernost naprave za nameravano uporabo deklarirana s strani proizvajalca naprave. Treba je natančno upoštevati navodila za uporabo naprave. Pri dojenčkih in majhnih otrocih uporaba avtomatskih sistemov za aplikacijo ni dovoljena.

4.3 Kontraindikacije

Manifestna hipertiroza.

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Hujše takojšnje ali zapoznele kožne reakcije (glejte poglavje 4.8) na injekcijo jopamidola v anamnezi bolnika.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo vsebuje približno 0,048 mg natrija na mililiter (ml). To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Zdravilo Iopamigita se lahko uporablja samo ob natančni klinični indikaciji z upoštevanjem možnih faktorjev tveganja za preiskovanega bolnika.

Striktne klinične indikacije in posebna skrb je potrebna pri bolnikih, ki imajo

- znano nagnjenje k alergijam
- latentno hipertirozo, evtirotično golšo
- okvarjeno delovanje ledvic ali hudo motnjo v delovanju jeter
- hudo srčno-žilno obolenje
- bronhialno astmo
- diabetes mellitus
- konvulzivne možganske motnje
- napredovalo cerebralno aterosklerozo
- akutni možganski infarkt
- akutno intrakranialno krvavitev ali stanja, ki jih spremlja okvara krvno-možganske bariere in edem možganov
- splošno slabo stanje, dehidracijo
- dis- ali paraproteinemijo
- feokromocitom

Kontrastna sredstva lahko pri intravenskem in intraarterijskem injiciranju pospešijo spremembo rdečih krvničk v srpasto obliko pri posameznikih, ki imajo homozigotni gen za srpastocelično anemijo.

Posledica nenamerne paravazalnega injiciranja so lahko lokalna oteklina, bolečina in eritem. Ti simptomi običajno izzvenijo brez zapletov.

Izkazalo se je, da je koristno prizadeto okončino dvigniti v pokončen položaj in uporabiti hladne obkladke.

• Hidracija

Pred in po vnosu kontrastnega sredstva je treba zagotoviti zadostno hidracijo. Po potrebi je treba bolnika hidrirati intravensko dokler ne izloči vsega kontrastnega sredstva.

To še posebej velja za bolnike s predhodno motnjo delovanja ledvic, dis- in paraproteinemijo, sladkorno boleznijo, hiperurikemijo, kakor tudi za novorojenčke, dojenčke, majhne otroke, starejše bolnike in bolnike

v slabem splošnem stanju. Pri bolnikih s prisotnim tveganjem je treba nadzorovati presnovo vode in elektrolitov in poskrbeti za simptome upadajoče ravni kalcija v serumu. Zaradi tveganja za dehidracijo kot posledico uporabe diuretikov je najprej potrebna rehidracija vode in elektrolitov da bi zmanjšali tveganje za akutno odpoved ledvic.

- Novorojenčki in dojenčki

Zlasti dojenčki do 1 leta starosti in novorojenčki so občutljivi za motnje elektrolitov in hemodinamske spremembe. Previdnost je zato priporočljiva z ozirom na odmerke kontrastnega sredstva, izvajanje preiskave in stanje bolnika. Nezrele novorojenčke je treba nadzorovati zelo skrbno, ker vnos kontrastnega sredstva lahko vodi v prehodno hipotirozo.

Pri novorojenčkih, še zlasti pri nezrelih novorojenčkih, je zaradi tveganja za hipotirozo zaradi prevelike obremenitve z jodom priporočljivo izvesti test delovanja ščitnice (običajno TSH in T4) 7 - 10 dni in 1 mesec po uporabi jodiranih kontrastnih sredstev.

- Alergoidne in anafilaktične reakcije (preobčutljivostne reakcije)

Kot pri vseh jodiranih kontrastnih sredstvih se po vnosu zdravila Iopamigita 300 mg /ml lahko pojavijo od odmerka neodvisne nealergijske (psevdoalergijske, alergoidne) preobčutljivostne reakcije različne intenzitete in s heterogeno simptomatiko.

Običajno se te reakcije pokažejo v obliki blažjih dihalnih ali kožnih simptomov kot so blažje težave z dihanjem, pordečitev kože (eritem), koprivnica, srbenje ali edem obraza. Hude reakcije kot je angioedem, subglotisni edem, bronhospazem in šok so redke. Te reakcije se običajno pojavijo v eni uri po vnosu kontrastnega sredstva. V redkih primerih se preobčutljivost lahko pojavi tudi z zakasnitvijo (po nekaj urah ali dneh).

Zaradi nestabilnega pojavljanja takšnih dogodkov jih v posameznem primeru ni mogoče napovedati. Vsekakor pa je dobro znano, da so alergoidne reakcije bolj pogoste pri bolnikih z alergijsko predispozicijo (alergijami) in/ali bronhialno astmo ter pri bolnikih z znanimi preobčutljivostnimi reakcijami na kontrastna sredstva.

Pri bolnikih z bronhialno astmo je še posebej povečano tveganje za bronhospazem. Pred vsakim vnosom kontrastnega sredstva je zato treba vzeti natančno bolnikovo anamnezo z ozirom na zgoraj omenjene dejavnike tveganja. Pri bolnikih z nagnjenostjo k alergijam in pri bolnikih z znanimi preobčutljivostnimi reakcijami je nujno, da za preiskavo obstaja zelo jasna indikacija.

Pri bolnikih s tveganjem za neprenašanje je bilo predlagano predhodno dajanje antihistaminikov in/ali glukokortikoidov; vendar pa ta zdravila ne morejo preprečiti anafilaktičnega šoka.

Obstaja tudi tveganje za od IgE-odvisne takojšnje alergije na kontrastno sredstvo.

- Ukrepanje ob nujnih stanjih

Nedvisno od količine in načina uporabe simptomi kot so angioedem, vnetje očesne veznice, kašelj, srbenje, nahod, kihanje in koprivnica lahko nakazujejo resno anafilaktoidno reakcijo, ki zahteva zdravljenje.

Jodirana kontrastna sredstva se zaradi tega lahko uporabljajo samo ob predpogoju, da je zdravljenje nujnih stanj možno. To vključuje razpoložljivost nujne tehnične in medicinske opreme, zadostno zdravniško izkušnost in izurjeno osebje. Praviloma morajo biti pripravljene ukrepi za takojšnje zdravljenje resnih reakcij ter potrebne zaloge nujnih zdravil in opreme. Ob grozečem stanju šoka je treba takoj prekiniti vnos kontrastnega sredstva in po potrebi uvesti ustrezno intravensko zdravljenje. Priporočljivo je, da sta prožen venski kateter ali kanila (za takojšen dostop v veno) nameščena med celotno rentgenološko preiskavo.

Po vnosu kontrastnega sredstva je treba bolnika nadzorovati najmanj pol ure, saj po izkušnjah do večine resnih dogodkov pride v tem časovnem okvirju.

- Moteno delovanje ščitnice

Zaradi prostega joda v raztopinah in zaradi joda, ki se z dejodinacijo dodatno sprosti po vnosu kontrastnega sredstva, jodirana kontrastna sredstva vplivajo na delovanje ščitnice. To lahko pri dovzetnih bolnikih povzroči hipertirozo ali celo tirotoksično krizo. V tem oziru so izpostavljeni tveganju bolniki z manifestno, a še ne diagnosticirano hipertirozo, kakor tudi bolniki z latentno hipertirozo (pogosto so to bolniki z nodularno golšo) in bolniki s funkcionalno avtonomijo (pogosto starejši bolniki, zlasti v področjih, kjer vlada pomanjkanje joda). Če je uporaba jodiranega kontrastnega sredstva načrtovana pri bolnikih s potencialnim tveganjem, je treba pred preiskavo ovrednotiti delovanje ščitnice in izključiti hipertirozo ali avtonomijo.

Pred dajanjem jodiranega kontrastnega sredstva je treba zagotoviti, da pri bolniku ni načrtovan pregled ščitnice ali funkcijski testi ščitnice ali zdravljenje z radioaktivnim jodom, ker uporaba jodiranega kontrastnega sredstva, ne glede na način uporabe, vpliva na analizo hormonov in privzem joda v ščitnico ali v metastaze ščitničnega raka, vse dokler se izločanje joda z urinom ne povrne na normalo.

Po injiciranju jodiranega kontrastnega sredstva obstaja tudi tveganje za indukcijo hipotiroze. Tveganje za hipotirozo obstaja tudi pri novorojenčkih, ki so prejeli - ali katerih matere so prejele – jodirano kontrastno sredstvo.

- Anksiozna stanja

Stanja znatnega vznemirjenja, tesnobe ali bolečine lahko povečajo tveganje za neželene učinke ali reakcije, povezane s kontrastnimi sredstvi. V primeru znatne anksioznosti lahko damo bolniku pomirjevalo.

- Bolezni srca in obtočil

Pri bolnikih z boleznimi srca in obtočil je tveganje za resne spremembe hemodinamike in elektrofiziologije (utrapi in prevodnost) srca večje. To še posebej velja v primerih intrakoronarne uporabe kontrastnega sredstva v levem in desnem prekatu (glejte tudi poglavje 4.8).

Bolniki s srčnim popuščanjem, hudo koronarno boleznijo srca, nestabilno angino pectoris, obolenji zaklopka, predhodnim srčnim infarktom, kornarnimi obvodi in pljučno hipertenzijo so še posebej izpostavljeni reakcijam na srcu.

Pri starejših bolnikih in bolnikih z obstoječimi boleznimi srca se reakcije z ishemičnimi spremembami v EKG in aritmije pojavljajo pogosteje.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko injiciranje kontrastnega sredstva v žilo izzove pljučni edem.

- Motnje delovanja ledvic

Nastopi lahko reverzibilna odpoved ledvic. Dejavniki dovzetnosti so bolezen ledvic v anamnezi, predhodna odpoved ledvic po uporabi kontrastnega sredstva, obstoječe ledvično popuščanje, diabetična nefropatija, starost nad 60 let, dehidracija, napredovala arterioskleroza, dekompenzirano srčno popuščanje, visoki odmerki kontrastnega sredstva in injiciranje večjih injekcij, neposredno dajanje kontrastnega sredstva v ledvično arterijo, izpostavljenost drugim nefrotoksinom, huda in kronična hipertenzija, hiperurikemija in paraproteinemija (npr. plazmocitom, makroglobulinemija).

Priporočljivi so naslednji preventivni ukrepi: zagotovitev zadostne hidracije pred in med dajanjem kontrastnega sredstva, najbolje z infuzijo v žilo dokler se kontrastno sredstvo skozi ledvice popolnoma ne izloči, izogibanje dodatni izpostavitvi ledvic (nefrotoksičnim zdravilom, renalni angioplastiki, večjim operacijam ipd.), uporaba najmanjšega možnega odmerka.

Ponovljeno preiskavo s kontrastnim sredstvom lahko izvedemo šele takrat, ko se delovanje ledvic povrne v stanje, kot je bilo pred preiskavo. Bolniki na dializi lahko prejmejo jodirana kontrastna sredstva, saj se le-ta odstranjujejo z dializo.

- Diabetes mellitus

Pri bolnikih, zdravljenih z metforminom:

Ker dajanje jopamidola v žilo lahko vodi v ledvično odpoved, je treba zdravljenje z metforminom prekiniti pred preiskavo ali v času preiskave. Ponovno se lahko uvede šele 48 ur po preiskavi in samo v primeru, da je bilo ovrednoteno delovanje ledvic in se je izkazalo za normalno (glejte poglavje 4.5).

Pri *bolnikih z nujnimi stanji*, pri katerih je delovanje ledvic bodisi okvarjeno bodisi nepoznano, mora zdravnik pretehtati tveganje in koristi preiskave s kontrastnim sredstvom in izvesti previdnostne ukrepe: ukinitve zdravljenja z metforminom, hidracijo, spremljanje delovanja ledvic, serumskega laktata in pH in spremljanje bolnika z ozirom na znake laktacidoze.

- Koagulopatija

Katetska angiografija s kontrastnimi sredstvi je povezana s tveganjem za nastanek tromboemboličnih dogodkov. *In vitro* imajo neionska kontrastna sredstva šibkejši zaviralni vpliv na koagulacijo kot ionska kontrastna sredstva. Med katetrizacijo je treba upoštevati, da poleg kontrastnega sredstva številni drugi faktorji lahko vplivajo na razvoj tromboemboličnih dogodkov. Ti so: trajanje preiskave, število injekcij, tip materiala, iz katerega sta izdelana kateter in brizga, obstoječe osnovne bolezni in sočasno uporabljana

zdravila. Za zmanjšanje s preiskavo povezanega tveganja za tromboembolizem je treba preiskavo izpeljati še posebej skrbno in pogosto izpirati uporabljene katetre, preiskava pa naj bo kolikor je mogoče kratka. Previdnost svetujemo tudi pri bolnikih s homocisteinurijo (tveganje za indukcijo tromboembolije).

- **Motnje CŽS**

Ob dajanju zdravila v žilo je potrebna previdnost pri bolnikih z akutnim možganskim infarktom ali akutno intrakranialno krvavitvijo, kakor tudi pri bolnikih z boleznimi, ki povzročajo motnje v krvno-možganski barieri, pri bolnikih z edemom možganov ali akutno demielinizacijo. Po vnosu kontrastnega sredstva lahko intrakranialni tumorji ali metastaze in epilepsija izzovejo povečano pojavljanje krčev. Ob dajanju kontrastnih sredstev se lahko poslabšajo nevrološki simptomi, ki jih povzročajo metastaze, degenerativni ali vnetni procesi. Intraarterijsko injiciranje kontrastnega sredstva lahko izzove vazospazem s posledičnimi možganskimi ishemičnimi fenomeni. Bolniki s simptomatskimi cerebrovaskularnimi obolenji, predhodno kapjo ali pogostimi prehodnimi ishemičnimi motnjami so izpostavljeni večjemu tveganju za s kontrastnimi sredstvi izzvane nevrološke zaplete po intraarterijskem injiciranju.

- **Alkoholizem/odvisnost od zdravil**

Akutni ali kronični alkoholizem lahko poveča prepustnost krvno-možganske bariere in tako lahko povzroči s kontrastnimi sredstvi izzvane reakcije CŽS.

- **Dodatni faktorji tveganja**

Po dajanju kontrastnih sredstev bolnikom s plazmocitomom ali paraproteinemijo lahko pride do ledvičnega popuščanja. Nujna je zadostna hidracija.

Pri bolnikih s feokromocitomom lahko pride po dajanju kontrastnega sredstva v žilo do hude, včasih neobvladljive hipertenzivne krize. Pri bolnikih s feokromocitomom je iz tega razloga priporočljivo predhodno zdravljenje z blokatorji adrenergičnih receptorjev alfa.

Jodirana kontrastna sredstva lahko okrepijo simptome miastenije gravis.

Med bolniki z avtoimunimi boleznimi so bili opaženi primeri hudega vnetja žil ali sindromi, podobni Stevens-Johnsonovemu.

Hude žilne in nevrološke bolezni, ki se pojavljajo zlasti pri starejših bolnikih, so dejavniki tveganja za pojav reakcij na kontrastna sredstva.

Pri hudem ledvičnem popuščanju lahko dodatna huda motnja delovanja jeter povzroči močno upočasnjeno izločanje kontrastnega sredstva, kar občasno vodi v potrebo po hemodializi.

Pri posameznih načinih uporabe je treba upoštevati naslednje previdnostne ukrepe in opozorila:

- **Možganska arteriografija**

Pri bolnikih z napredovalo arteriosklerozo, hudo hipertenzijo, dekompenzacijo srca, senilnostjo in predhodno možgansko trombozo ali embolizmom in migreno se priporoča posebna previdnost, ker se pogosteje lahko pojavijo srčno-žilne reakcije kot je bradikardija in zvišanje ali znižanje krvnega tlaka.

- **Periferna arteriografija**

Arterija, v katero bo injicirano kontrastno sredstvo, mora pulzirati. V prisotnosti obliteracijskega trombangitisa ali ascendentne okužbe v kombinaciji s hudo ishemijo je treba angiografijo izvesti s posebno previdnostjo, če sploh.

- **Arteriografija aorte**

V odvisnosti od uporabljene tehnike lahko pride do poškodbe aorte in priležnih organov, plevralne punkcije, retroperitonealne krvavitve, poškodbe hrbtenjače in simptomov paraplegije.

- **Koronarna arteriografija in ventrikulografija**

Med koronarno arteriografijo in ventrikulografijo levega prekata lahko pride do dekompenzacije srca, hude aritmije, ishemije in miokardnega infarkta.

Nujno je, da preiskavo izpelje izkušeno osebje in da je na razpolago elektrokardiograf in zadostna oprema za oživljanje in elektrokonverzijo. Med celotno preiskavo je treba rutinsko spremljati EKG in vitalne funkcije.

Angiokardiografija desnega prekata pri pediatričnih bolnikih:

Posebna previdnost je potrebna pri cianotičnih novorojenčkih s pljučno hipertenzijo in motnjo delovanja srca.

Supraaortna angiografija:

Pri supraaortni angiografiji je treba posebno pozornost posvetiti uvajanju katetra. Visoki tlaki avtomatske črpalke lahko izzovejo ledvični infarkt, poškodbe hrbtenjače, retroperitonealno krvavitev, odmrtje črevesnega tkiva in nekrozo. Po zaključeni angiografiji je treba spremljati delovanje ledvic. V primeru angiografije naj bo preiskava pri ženskah po možnosti opravljena v predovulacijskem obdobju ciklusa.

- **Flebografija**

Pri bolnikih s sumom na trombozo, vnetjem ven, hudo ishemijo, lokaliziranim vnetjem ali popolno zaporo vene je priporočena posebna previdnost. V izogib dajanju zdravila izven žile je priporočljiva rentgenska fluoroskopija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ko je bil jopamidol uporabljen za tem, ko je bolnik prejel papaverin, so poročali o arterijski trombozi.

Vnos kontrastnega sredstva za rentgensko preiskavo lahko izzove prehodno motnjo delovanja ledvic, ki lahko povzroči laktatno acidozo pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z metforminom (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki jemljejo beta-blokatorje, se preobčutljivostne reakcije kot je padec krvnega tlaka, bradikardija in bronhospazem lahko pojavijo v bolj intenzivni obliki, zlasti v prisotnosti bronhialne astme. Dodatno je treba upoštevati, da bodo bolniki, ki jemljejo beta-blokatorje, morda potrebovali višje odmerke beta-agonistov, ker je možno, da se ne odzivajo na standardne odmerke, ki se uporabljajo za zdravljenje preobčutljivostnih reakcij. Beta-blokatorji, vazoaktivne učinkovine, zaviralci angiotenzinske konvertaze, antagonist angiotenzinskih receptorjev: ta zdravila zmanjšujejo učinkovitost kompenzacijskih mehanizmov srca na spremembe krvnega tlaka: zdravnik mora biti o njihovi uporabi obveščen pred injiciranjem jodiranega kontrastnega sredstva, oprema za oživljanje pa mora biti pri roki.

Zdravila, ki znižujejo prag za pojav krčev (npr. derivati fenotiazina, analeptiki, triciklični antidepresivi, zaviralci monoamino oksidaze, nevroleptiki) lahko olajšajo nastop konvulzivnih napadov, zlasti pri bolnikih z epilepsijo ali fokalno poškodbo možganov. V kolikor zdravniki dopuščajo, je treba zdravljenje s temi zdravili ukiniti 48 ur pred cerebralno angiografijo in do 24 ur po njej.

Pri bolnikih, ki so zdravljeni z interferoni in interlevkini, se znane reakcije na kontrastna sredstva kot so eritem, povišana telesna temperatura in/ali gripi podobni simptomi pojavljajo pogosteje in predvsem z zakasnitvijo. Razlog do sedaj ni poznan.

Vpliv na diagnostične teste:

Kontrastna sredstva lahko vplivajo na izvid laboratorijskih testov za bilirubin, beljakovine ali anorganske snovi (npr. železo, baker, kalcij, fosfat). Preiskav za te snovi ne smemo opravljati isti dan po vnosu kontrastnega sredstva.

V diagnostiki in zdravljenju bolezni ščitnice lahko z jodom substituirana rentgenska kontrastna sredstva 2 - 6 tednov po preiskavi zmanjšujejo sposobnost ščitnice za sprejem radioizotopov.

Če je načrtovana ledvična scintigrafija z uporabo radiofarmaka, ki se izloča skozi ledvične tubule, naj bo raje izvedena pred injiciranjem kontrastnega sredstva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ni zadostnih podatkov o uporabi jopamidola pri nosečnicah.

Za vpliv na sposobnost razmnoževanja pri živalih glejte poglavje 5.3.

Ker se je med nosečnostjo treba v največji možni meri izogibati izpostavitvi rentgenskim žarkom, z uporabo kontrastnega sredstva ali brez, je treba koristnost rentgenske preiskave skrbno ovrednotiti.

Poleg izpostavitve ploda rentgenskemu sevanju je treba pri ovrednotenju razmerja med koristjo in tveganjem pri vnosu jodiranega kontrastnega sredstva upoštevati tudi občutljivost plodove ščitnice na jod, ker lahko akutna preobremenitev z jodom po dajanju jodiranega kontrastnega sredstva materi izzove disfunkcijo ščitnice pri plodu.

Majhne količine jodiranih kontrastnih sredstev se izločajo v materino mleko. Občasna uporaba kontrastnega sredstva pri materi je povezana z majhnim tveganjem za neželene dogodke pri dojenčku. Iz previdnosti je vseeno bolje, da še 24 ur po vnosu jodiranega kontrastnega sredstva mati ne doji.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, povezani z intravaskularno uporabo jodiranih kontrastnih sredstev, so običajno blagi do zmerni in prehodni. Vendar pa lahko pride tudi do hudih reakcij in v nekaterih primerih do življenje ogrožujočih reakcij, ki zahtevajo hitro in učinkovito zdravljenje nujnega stanja.

Učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so koprivnica, slabost, bruhanje, srbenje in dispneja.

O neželenih dogodkih so poročali v skladu z naslednjim dogovorom o pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)
pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	
<i>Pogosto:</i>	alergoidne in/ali anafilaktoidne reakcije angioedemi, vnetje očesne veznice, kašelj, srbenje, nahod, kihanje in koprivnica (Te reakcije, ki se lahko pojavijo z zakasnitvijo in ne glede ne uporabljeno količino in način uporabe, lahko nakazujejo začetek stanja šoka.)
Bolezni endokrinega sistema	
<i>Neznano:</i>	disfunkcija metabolnega stanja pri manifestni hipertirozi zaradi tirotoksične krize
Bolezni živčevja	
<i>Redko:</i>	<u>Cerebralna angiografija in drugi postopki, pri katerih kontrastno sredstvo vstopi v arterijsko kri v možganih v visoki koncentraciji:</u> vznemirjenost, zmedenost, izguba spomina, motnje govora, vida in sluha, epileptični napadi, tresenje, pareze, paralize, parestezije, fotofobija, prehodna slepota, koma in zaspanost tromboembolični dogodki, ki so vodili v kap
<i>Neznano</i>	prehodni zapleti kot so omotica in glavobol
Srčne bolezni	
<i>Zelo redko:</i>	klinično pomembne motnje krvnega tlaka, srčnega utripa, srčnega ritma ali delovanja srca in srčni zastoj
Žilne bolezni	
<i>Redko:</i>	O tromboemboličnih dogodkih, ki so vodili do srčnega infarkta, so poročali med katetrskimi angiografskimi preiskavami.
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
<i>Pogosto:</i>	prehodne spremembe v hitrosti dihanja, težko dihanje in dihalna stiska, prav tako kašelj
<i>Redko:</i>	krč bronhijev, krč glasilk, edem grla
<i>Zelo redko:</i>	pljučni edem ali zastoj dihanja
Bolezni prebavil	
<i>Pogosto:</i>	slabost, bruhanje, motnje okušanja
<i>Redko:</i>	trebušne težave
<i>Zelo redko:</i>	otekanje žlez slinavk (jodidni mumps)
Bolezni kože in podkožja	
<i>Pogosto:</i>	edemi, vročinski oblivi, koprivnica, izpuščaj, srbenje in eritem
<i>Zelo redko:</i>	toksične kožne reakcije v obliki mukokutanega sindroma (npr. Stevens-Johnsonovega ali Lyellovega sindroma). Vzročna povezanost do sedaj še ni bila ugotovljena.
Bolezni sečil	
<i>Redko:</i>	motnje delovanja ledvic vse do akutne odpovedi ledvic, zlasti pri bolnikih s predhodno že prizadetim delovanjem ledvic

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
<i>Redko:</i>	<u>Splošne težave:</u> resne življenjske ogrožujoče reakcije (vključno s smrtnimi primeri), ki zahtevajo nujno medicinsko pomoč in so povezane z vitalnimi funkcijami srčno-žilnega sistema, običajno v povezavi z reakcijami dihalnega in centralnega živčnega sistema
<i>Zelo redko:</i>	občutek toplote, spremembe telesne temperature (povišana telesna temperatura), glavobol, slabo počutje, potenje, občutek mrazenja in vazovagalne reakcije tromboflebitis in venske tromboze
<i>Zelo redko:</i>	<u>Spremembe na mestu aplikacije:</u> vnetje in nekroza tkiva
<i>Neznano</i>	ekstravazalna lokalna bolečina in edemi

Za hude anafilaktične/anafilaktoidne reakcije v obliki šoka so značilni močno znižanje krvnega tlaka, tahikardija, dispneja, vznemirjenje, cianoza, bledica, hladen znoj, zamegljena zavest ali izguba zavesti ter zastoj srca in dihanja. Znižanje krvnega tlaka je lahko povezano tudi z bradikardijo (vazovagalna reakcija), iz katere se sčasoma običajno razvije tahikardija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru nenamernega prevelikega odmerjanja ali znatne motnje delovanja ledvic je jopamidol iz organizma mogoče odstraniti z izventelesno dializo.

Če pride do neželenih reakcij, je treba vnos kontrastnega sredstva takoj ustaviti. Zdravljenje sledi klinični sliki. Poleg splošnih ukrepov za oživljanje je lahko koristno dajanje zdravil, npr. za splošno zdravljenje (antihistaminiki, kortikosteroidi, zdravljenje s kisikom), za zdravljenje srčno-žilnih motenj (vazopresorji, plazma, elektroliti), za zdravljenje krčev (diazepam), za zdravljenje tetanične krize (kalcijev glukonat). Spremljanje ledvične funkcije je nujno še najmanj 3 dni po prejetju prevelikega odmerka. Upoštevati je treba, da imata pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z beta-blokatorji, adrenalin in nadomeščanje volumna slabši učinek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: jodirana rentgenska kontrastna sredstva; nefrotropna, nizkoosmolalna rentgenska kontrastna sredstva, vodotopna

Oznaka ATC: V08A B04

V stanju stabilne vezave jodovi atomi absorbirajo rentgenske žarke. Kontrast dajajoči učinek temelji na tej absorpciji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski injekciji se kontrastno sredstvo v nekaj minutah porazdeli v intravazalni in intersticijski prostor, sočasno se začne izločanje preko ledvic.

Po 120 minutah se približno 50 % injiciranega kontrastnega sredstva izloči z urinom; v primeru okvarjenega delovanja ledvic je ta čas ustrezno daljši.

Zaradi svojih hidrofilnih lastnosti se jopamidol praktično ne veže na plazemske beljakovine in ne prehaja skozi celične membrane. Ni mogoče, da bi jopamidol prešel nepoškodovano krvno-možgansko bariero.

Heterotopno izločen delež je majhen. V poskusih na živalih (pes in kunec) je bilo samo 0,07 - 0,32 % danega odmerka odkritega v žolču.

Dokazov o biotransformaciji ni.

Vezava na serumske proteine je zanemarljiva.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri različnih živalskih vrstah je bilo ugotovljeno, da intravenske LD₅₀-vrednosti znašajo približno 15-35-kratnik največjega kliničnega odmerka.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Ni dokazov za teratogeni potencial jopamidola. Odmerki nad 1,5 g joda/kg/dan so pokazali embriotoksične učinke pri podganah ter zmanjšano število živih plodov in manjše mase ploda. Zmanjšane mase ploda so pri odmerkih 2 g joda/kg/dan opazili tudi pri kuncih. Plodnost podgan kakor tudi peri- in postnatalni razvoj potomcev niso bili prizadeti. Vendar pa so pri miših po enkratnem dajanju jopamidola opazili reverzibilne motnje spermatogeneze.

Mutageni potencial

Jopamidol v seriji *in vitro* in *in vivo* preiskav ni pokazal mutagenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

trometamol
natrijev kalcijev edetat (dihidrat)
voda za injekcije
klorovodikova kislina 36 % (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po odprtju:

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Kemijska in fizikalna stabilnost je bila dokazana za 24 ur pri 25°C.

Z mikrobiološkega vidika, razen če način odpiranja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo, je treba zdravilo uporabiti takoj.

Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje skladiščenja odgovoren uporabnik. Vsebino, ki ni bila porabljena pri eni preiskavi bolnika, kakor tudi vsebino 500 ml vial, ki ni bila porabljena v roku 24 ur za dve preiskavi pri istem bolniku, je treba zavreči. En vsebnik ne sme biti uporabljen za več različnih bolnikov.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zaščitite pred rentgenskimi žarki. Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja zdravila v uporabi glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Iopamigita 300 mg/ ml raztopina za injiciranje/infundiranje je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- Steklene vial tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto zaporko za enkratno uporabo:
10 in 30 vial s po 20 ml raztopine za injiciranje/infundiranje
- Steklene vial tipa II z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto zaporko za enkratno uporabo:
10 in 30 vial s po 50 ml raztopine za injiciranje/infundiranje
10 in 30 vial s po 75 ml raztopine za injiciranje/infundiranje
10 in 30 vial s po 100 ml raztopine za injiciranje/infundiranje
10 in 20 vial s po 200 ml raztopine za injiciranje/infundiranje
1 in 6 vial s po 500 ml raztopine za injiciranje/infundiranje

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsaka viala je namenjena samo za uporabo pri enem bolniku.

Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati. Uporabiti smemo le raztopine brez vidnih znakov kvarjenja ali delcev.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Jodirana kontrastna sredstva lahko reagirajo s kovinskimi površinami, ki vsebujejo baker (na primer medenina). Neposredni uporabi opreme, v kateri bi zdravilo lahko prišlo v neposredni stik s takšnimi površinami, se je treba izogibati.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Agfa HealthCare Imaging Agents GmbH
Am Coloneum 4

50829 Köln
Nemčija
Tel: + 49 221 5717-660
Faks: + 49 221 5717-1051
E-pošta: imagingagents@agfa.com

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/10/00788/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 16.04.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.6.2013