

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Йодиксанол, 150 мг йода/мл, раствор для инъекций.

Йодиксанол, 270 мг йода/мл, раствор для инъекций.

Йодиксанол, 320 мг йода/мл, раствор для инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: йодиксанол.

Йодиксанол, 150 мг йода/мл, раствор для инъекций

Каждый мл раствора содержит 306 мг йодиксанола (эквивалентно 150 мг йода).

Каждый флакон с 20 мл раствора содержит 6 120 мг йодиксанола (эквивалентно 3 000 мг йода).

Каждый флакон с 50 мл раствора содержит 15 300 мг йодиксанола (эквивалентно 7 500 мг йода).

Каждая бутылка с 100 мл раствора содержит 30 600 мг йодиксанола (эквивалентно 15 000 мг йода).

Каждая бутылка с 200 мл раствора содержит 61 200 мг йодиксанола (эквивалентно 30 000 мг йода).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Йодиксанол, 270 мг йода/мл, раствор для инъекций

Каждый мл раствора содержит 550 мг йодиксанола (эквивалентно 270 мг йода).

Каждый флакон с 20 мл раствора содержит 11 000 мг йодиксанола (эквивалентно 5 400 мг йода).

Каждый флакон с 50 мл раствора содержит 27 500 мг йодиксанола (эквивалентно 13 500 мг йода).

Каждая бутылка с 100 мл раствора содержит 55 000 мг йодиксанола (эквивалентно 27 000 мг йода).

Каждая бутылка с 200 мл раствора содержит 110 000 мг йодиксанола (эквивалентно 54 000 мг йода).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Йодиксанол, 320 мг йода/мл, раствор для инъекций

Каждый мл раствора содержит 652 мг йодиксанола (эквивалентно 320 мг йода).

Каждый флакон с 20 мл раствора содержит 13 040 мг йодиксанола (эквивалентно 6 400 мг йода).

Каждый флакон с 50 мл раствора содержит 32 600 мг йодиксанола (эквивалентно 16 000 мг йода).

Каждая бутылка с 100 мл раствора содержит 65 200 мг йодиксанола (эквивалентно 32 000 мг йода).

Каждая бутылка с 200 мл раствора содержит 130 400 мг йодиксанола (эквивалентно 64 000 мг йода).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный бесцветный или светло-желтого цвета раствор.

Физико-химические свойства

Йодиксанол – неионное, димерное, гексайдированное, водорастворимое рентгеноконтрастное средство. pH препарата 6,8–7,6.

Чистый водный раствор йодиксанола во всех клинических используемых концентрациях имеет меньшую осмоляльность, чем цельная кровь и неионные мономерные контрастные средства в тех же концентрациях. Йодиксанол изотоничен по отношению к нормальным жидкостям тела за счет добавления электролитов.

Осмоляльность и вязкость препарата Йодиксанол приведены ниже:

Концентрация	Осмоляльность (мОсм/кг H ₂ O) 37 °C	Вязкость (мПа*с)	
		20 °C	37 °C
150 мг йода/мл	290	2,7	1,7
270 мг йода/мл	290	11,3	5,8
320 мг йода/мл	290	25,4	11,4

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат применяется исключительно в диагностических целях.

Препарат Йодиксанол показан к применению у взрослых в качестве рентгеноконтрастного средства для проведения:

- кардиоангиографии, коронарографии, церебральной ангиографии, периферической ангиографии, абдоминальной аортографии (внутриартериальная дигитальная субтракционная ангиография (ДСА)), урографии, флебографии, контрастного усиления при компьютерной томографии (КТ) и исследования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- люмбальной, торакальной и цервикальной миелографии;
- артрографии и гистеросальпингографии.

Препарат Йодиксанол показан к применению у детей в возрасте от 0 месяцев в качестве рентгеноконтрастного средства для проведения кардиоангиографии, урографии, контрастного усиления при КТ и исследования ЖКТ.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лекарственный препарат Йодиксанол должен вводиться только медицинскими работниками, имеющими опыт проведения исследований с применением рентгеноконтрастных средств.

Режим дозирования

Дозирование зависит от типа и метода исследования, возраста, массы тела, состояния гемодинамики, общего состояния пациента. Обычно используются те же концентрация и объем, что и при применении других йодсодержащих рентгеноконтрастных средств. В некоторых исследованиях была получена достаточная диагностическая информация при использовании йодиксанола с несколько меньшей концентрацией йода.

Рекомендуемый режим дозирования приведен в таблице ниже.

Дозы при внутриаартериальном введении указаны для однократной инъекции, которая может быть проведена повторно.

Показание/обследование	Концентрация	Объем
Внутриартериальное введение		
<i>Артериография</i>		
Селективная церебральная	150/270/320 ⁽¹⁾ мг йода/мл	5–10 мл/ инъекция
Аортография	270/320 мг йода/мл	40–60 мл/ инъекция
Периферическая	150/270/320 мг йода/мл	30–60 мл/ инъекция
Селективная висцеральная внутриартериальная ДСА	270 мг йода/мл	10–40 мл/ инъекция
<i>Кардиоангиография</i>		
Левый желудочек и корень аорты	320 мг йода/мл	30–60 мл/ инъекция
Селективная коронарография	320 мг йода/мл	4–8 мл/ инъекция
Внутривенное введение		
<i>Урография</i>	270/320 мг йода/мл	40–80 мл ⁽²⁾
<i>Флебография</i>	270 мг йода/мл	50–150 мл/ конечность
Усиление при КТ		
КТ головы	270/320 мг йода/мл	50–150 мл
КТ тела	270/320 мг йода/мл	75–150 мл
Инtrateкальное введение		
Люмбальная и торакальная миелография (люмбальная инъекция)	270 мг йода/мл или 320 мг йода/мл	10–12 мл ⁽³⁾ 10 мл ⁽³⁾
Цервикальная миелография (цервикальная или люмбальная инъекция)	270 мг йода/мл или 320 мг йода/мл	10–12 мл ⁽³⁾ 10 мл ⁽³⁾
Введение в полости тела	Дозу подбирают индивидуально для оптимальной визуализации	
<i>Артрография</i>	270 мг йода/мл	1–15 мл
<i>Гистеросальпингография</i>	270 мг йода/мл	5–10 мл Рекомендуемая доза может быть превышена в несколько раз, например, при обратном затекании во влагалище (были изучены дозы до 40 мл)
Исследование ЖКТ	Дозу подбирают индивидуально для оптимальной визуализации	
Перорально		
Оценка пассажа по ЖКТ	320 мг йода/мл	80–200 мл

Пищевод	320 мг йода/мл	10–200 мл
Желудок	320 мг йода/мл	20–200 мл

⁽¹⁾ В большинстве случаев рекомендуется 270 мг йода/мл.

⁽²⁾ При высокодозной урографии можно использовать более высокие дозы.

⁽³⁾ Для уменьшения возможных нежелательных реакций общая доза не должна превышать 3,2 г йода.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью

Коррекция дозы у пациентов с печеночной и/или почечной недостаточностью не требуется.

Дети

Режим дозирования для детей приведен в таблице ниже.

Показание/обследование	Концентрация	Объем
Внутриартериальное введение		
Кардиоангиография	270/320 мг йода/мл	В зависимости от возраста, массы тела и патологии (рекомендуемая максимальная общая доза не более 10 мл/кг)
Внутривенное введение		
<i>Урография</i>		
Дети (масса тела < 7 кг)	270/320 мг йода/мл	2–4 мл/кг
Дети (масса тела > 7 кг)	270/320 мг йода/мл	2–3 мл/кг Все дозы в зависимости от возраста, массы тела и патологии (максимально 50 мл)
Усиление при КТ		
КТ головы и тела	270/320 мг йода/мл	2–3 мл/кг, до 50 мл Все дозы в зависимости от возраста, массы тела и патологии (в отдельных случаях можно вводить до 150 мл)
Исследование ЖКТ		
Перорально	270/320 мг йода/мл	5 мл/кг массы тела, 10–240 мл
Ректально	270/320 мг йода/мл	30–400 мл

Способ применения

Препарат предназначен для внутрисосудистого (внутриартериального, внутривенного), интратекального, внутриполостного введения и для ректального и перорального применения при исследованиях ЖКТ.

При выполнении ангиографических исследований следует тщательно соблюдать их методику и часто промывать катетер (например, гепаринизированным изотоническим раствором хлорида натрия) для минимизации риска тромбоза и эмболии (см. раздел 4.4).

Инструкции по работе с препаратом см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к йодиксанолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Данные о серьезных нежелательных реакциях на йодиксанол в анамнезе.
- Манифестирующий тиреотоксикоз.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

При использовании неионных рентгеноконтрастных средств следует соблюдать осторожность:

- при наличии в анамнезе аллергии, бронхиальной астмы или других нежелательных реакций на йодсодержащие рентгеноконтрастные средства. Рекомендуется премедикация глюкокортикостероидами или антагонистами H_1 - и H_2 -гистаминовых рецепторов;
- при исследовании пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями и легочной гипертензией из-за риска развития нарушений гемодинамики или аритмий;
- при исследовании пациентов с острой церебральной патологией, опухолями или эпилепсией в анамнезе, в связи с предрасположенностью данной категории пациентов к судорогам. Риск развития судорог и неврологических реакций также повышен у пациентов с алкоголизмом и наркотической зависимостью;
- при исследовании пациентов с тяжелыми сочетанными нарушениями функции печени и почек, так как у них значительно снижен клиренс рентгеноконтрастных средств;
- для предотвращения развития острой почечной недостаточности после введения рентгеноконтрастных средств, препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек и сахарным диабетом, а также у пациентов с парапротеинемией (миеломатозом и макроглобулинемией Вальденстрема);
- при исследовании пациентов с гомоцистинурией;
- при исследовании пациентов с феохромоцитомой;
- пациентам с выраженным, но еще не диагностированным гипертиреозом, пациентам с латентным гипертиреозом (например, узловым зобом) и пациентам с функциональной автономией (например, пожилым пациентам (особенно в регионах с дефицитом йода));
- при исследовании детей до 3 лет;
- при исследовании пациентов с множественной миеломой, сахарным диабетом, нарушением функции почек, новорожденных, детей до года и пожилых пациентов необходимо проведение адекватной регидратации до и после введения рентгеноконтрастного средства;
- при исследовании пациентов с сахарным диабетом, принимающих метформин.

Особые указания

Гиперчувствительность

Наличие в анамнезе аллергии, бронхиальной астмы или других нежелательных реакций на йодсодержащие рентгеноконтрастные средства указывает на необходимость соблюдения особых мер предосторожности. Рекомендуется премедикация глюкокортикостероидами или

антагонистами H₁- и H₂-гистаминовых рецепторов.

Риск развития серьезных нежелательных реакций при применении препарата Йодиксанол считается небольшим. Однако йодсодержащие рентгеноконтрастные средства могут вызывать анафилактикоидные реакции или другие проявления гиперчувствительности.

Всегда следует учитывать возможность гиперчувствительности, включая серьезные, опасные для жизни, фатальные анафилактические/анафилактоидные реакции. Большинство серьезных нежелательных реакций возникает в течение первых 30 минут. Могут возникать реакции гиперчувствительности с поздним возникновением (через 1 час и более после введения).

Следует заранее продумать порядок действий в случае возникновения серьезных реакций и иметь наготове необходимые препараты и оборудование для экстренного оказания помощи.

Рекомендуется всегда устанавливать канюлю или катетер для обеспечения быстрого внутривенного доступа на протяжении всей процедуры рентгенографии.

Применение бета-адреноблокаторов может снижать порог возникновения бронхоспазма у пациентов с бронхиальной астмой, а также снижает чувствительность к терапии анафилактоидных реакций адреналином.

Пациенты с бронхиальной астмой, получающие сопутствующую терапию бета-адреноблокаторами, подвержены большему риску (см. раздел 4.5).

После введения рентгеноконтрастного средства пациент должен находиться под наблюдением не менее 30 минут.

Коагулопатия

Неионные йодсодержащие контрастные средства обладают менее выраженным эффектом на систему свертывания крови *in vitro*, чем ионные контрастные средства. Сообщалось о случаях свертывания, когда кровь оставалась в контакте со шприцами, содержащими контрастные вещества, включая неионогенные среды. Сообщалось, что использование пластиковых шприцев вместо стеклянных снижает, но не устраняет вероятность образования тромбов *in vitro*.

Риск тромбоэмболии

Серьезные, редко фатальные, тромбоэмболические осложнения, вызывающие инфаркт миокарда и инсульт, были зарегистрированы во время ангиокардиографических процедур как с ионными, так и с неионными контрастными веществами. Поэтому необходима тщательная техника внутрисосудистого введения, особенно во время ангиографических процедур, чтобы свести к минимуму тромбоэмболические осложнения. Многочисленные факторы, в том числе продолжительность процедуры, материал катетера и шприца, основное заболевание и сопутствующие лекарства, могут способствовать развитию тромбоэмболических осложнений. По этим причинам рекомендуется тщательно следовать методике ангиографии, в том числе уделять пристальное внимание манипуляциям с проводником и катетером, использовать систему Манифолд и/или трехходовых кранов, часто промывать катетеры (например, гепаринизированными солевыми растворами) и минимизировать продолжительность процедуры. Необходимо иметь наготове необходимые препараты и оборудование для экстренного оказания помощи.

Особую осторожность следует проявлять у пациентов с гемоцистинурией.

Гидратация

Адекватная гидратация должна быть обеспечена до и после введения контрастного вещества.

Особенно это относится к пациентам с множественной миеломой, сахарным диабетом, нарушениями функции почек, а также к младенцам, маленьким детям и пациентам пожилого возраста. Маленькие дети (возраст < 1 года) и особенно новорожденные подвержены нарушениям электролитного баланса и гемодинамическим нарушениям.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Следует также соблюдать осторожность у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями и легочной гипертензией из-за риска развития нарушений гемодинамики или аритмий. Зарегистрированы редкие случаи тяжелых, опасных для жизни реакций и летальных исходов в результате сердечно-легочной деятельности, летальных исходов в результате сердечно-сосудистых явлений, таких как остановка сердечной или сердечно-легочной деятельности и инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны центральной нервной системы

Сообщалось о случаях развития энцефалопатии при применении йодиксанола (см. раздел 4.8).

Контраст-индуцированная энцефалопатия может проявляться симптомами и признаками неврологических нарушений, таких как головная боль, нарушение зрения, корковая слепота, спутанность сознания, судороги, потеря координации, гемипарез, афазия, потеря сознания, кома и отек мозга, в течение нескольких минут или часов после введения йодиксанола и обычно проходит в течение нескольких дней. Препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с состояниями, при которых наблюдается нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что может привести к повышению проницаемости ГЭБ для контрастного средства и увеличению риска развития энцефалопатии.

Пациенты с острой церебральной патологией, опухолями или эпилепсией в анамнезе требуют особого внимания в связи с предрасположенностью данной категории пациентов к судорогам. Риск развития судорог и неврологических реакций также повышен у пациентов с алкоголизмом или наркотической зависимостью. При внутрисосудистом введении необходимо соблюдать осторожность у пациентов с острым инсультом или острым внутричерепным кровоизлиянием, нарушениями ГЭБ, отеком мозга или острой демиелизацией.

При подозрении на контраст-индуцированную энцефалопатию введение препарата следует прекратить и начать соответствующее лечение.

Нарушения со стороны почек

Основным фактором риска индуцированной контрастным веществом нефропатии является почечная дисфункция.

Сахарный диабет и объем вводимого йодсодержащего контрастного вещества являются факторами, способствующими развитию почечной дисфункции. Дополнительными опасениями являются обезвоживание, выраженный атеросклероз, плохая почечная перфузия и наличие других факторов, которые могут быть нефротоксическими, таких как определенные лекарства или серьезное хирургическое вмешательство.

Для предотвращения развития острой почечной недостаточности после введения рентгеноконтрастных средств, препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек и сахарным диабетом, а также у пациентов с парапротеинемией (миеломатозом и макроглобулинемией Вальденстрема).

Меры профилактики нежелательных реакций:

- идентификация пациентов групп риска;
- обеспечение адекватной регидратации пациента при необходимости путем постоянной внутривенной инфузии, начатой до момента введения препарата и продолжающейся до его выведения почками;
- предотвращение дополнительной нагрузки на почки, возникающей при применении нефротоксичных препаратов, лекарственных средств для пероральной холецистографии, пережатии почечных артерий, ангиопластики почечных артерий, хирургических операциях, до выведения препарата из организма;
- снижение дозы до минимума;
- повторные исследования с применением рентгеноконтрастных средств должны выполняться не ранее того момента, когда функция почек восстановится до исходного уровня.

Пациентам, находящимся на гемодиализе, можно вводить йодсодержащие контрастные вещества, поскольку они удаляются в процессе диализа.

Пациенты с сахарным диабетом, получающие метформин

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных средств может привести к острому нарушению почечной функции и связано с развитием лактоацидоза у пациентов с нарушенной функцией почек, получающих метформин.

Перед внутрисосудистым введением йодсодержащего рентгеноконтрастного средства пациентам с сахарным диабетом, получающим метформин, для предотвращения возникновения молочнокислого ацидоза следует измерить концентрацию креатинина в сыворотке крови.

1. Пациенты с рСКФ (расчетная скорость клубочковой фильтрации) 60 мл/мин/1,73 м² или больше (хроническая болезнь почек (ХБП) 1 и 2 стадии) обычно могут продолжать принимать метформин.
2. Пациенты с рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3 стадии):
 - a. Пациенты с рСКФ 45 мл/мин/1,73 м² или больше, получающие внутривенное контрастное средство, обычно могут продолжать принимать метформин.
 - b. У пациентов, получающих контрастное средство внутриаартериально, а также получающих контрастное средство внутривенно с рСКФ от 30 до 44 мл/мин/1,73 м², необходимо отменить метформин в течение не менее 48 часов до и в течение 48 часов после введения препарата, если почечная функция не ухудшилась.
3. У пациентов с рСКФ меньше 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП 4 и 5 стадии) или с сопутствующим заболеванием, сопровождающимся ослабленной функцией печени или гипоксией, прием метформина противопоказан, и введения йодсодержащего контрастного средства необходимо избегать.
4. В экстренных случаях у пациентов с нарушением функции почек (в т.ч. если функциональное состояние почек неизвестно) врач должен оценить соотношение риск/польза проведения исследования с применением контрастного средства. Необходимо прекратить прием метформина на время введения контрастного средства. После завершения процедуры пациента необходимо оставить под наблюдением для отслеживания признаков молочнокислого ацидоза. Возобновить прием метформина можно через 48 часов после введения

контрастного средства, если соотношение сывороточного креатинина/рСКФ не изменилось относительно значения, полученного до исследования.

Нарушения со стороны печени и почек

У пациентов с серьезным нарушением функции почек и печени может быть значительно снижен клиренс препарата. Пациенты на гемодиализе могут получать контрастные вещества при проведении рентгенологических исследований. Доказательства того, что проведение гемодиализа у пациентов с нарушенной функцией почек предотвращает развитие контраст-индуцированной нефропатии (КИН), отсутствуют. Поэтому необходимости в корреляции между временем введения рентгеноконтрастных средств и проведением гемодиализа нет.

Миастения гравис

Введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может усугублять симптомы миастении гравис.

Феохромоцитомы

При выполнении инвазивных исследований и вмешательств у пациентов с феохромоцитомой необходимо профилактическое использование альфа-адреноблокаторов для предупреждения гипертонических кризов.

Нарушения функции щитовидной железы

Пациенты с выраженным, но еще не диагностированным гипертиреозом, пациенты с латентным гипертиреозом (например, узловым зобом) и пациенты с функциональной автономией (например, пожилые пациенты (особенно в регионах с дефицитом йода)) подвергаются более высокому риску острого тиреотоксикоза после применения йодсодержащих контрастных веществ. У таких пациентов следует оценить дополнительный риск перед применением йодсодержащего контрастного вещества. Тестирование функции щитовидной железы перед введением контрастного вещества и/или профилактическим тиреостатическим лечением может быть предусмотрено у пациентов с подозрением на гипертиреоз. Пациенты из группы риска должны находиться под наблюдением на предмет развития тиреотоксикоза в течение нескольких недель после инъекции.

После введения йодсодержащего рентгеноконтрастного средства взрослым и детям, включая младенцев, функциональные исследования щитовидной железы свидетельствовали о гипотиреозе или преходящем подавлении функции щитовидной железы. Некоторые пациенты лечились от гипотиреоза.

Экстравазация

Благодаря своей изотоничности йодиксанол вызывает меньшую локальную боль и отек, чем гиперосмолярные рентгеноконтрастные средства. При экстравазации рекомендуется приподнять и охладить пораженный участок.

При развитии синдрома сдавливания может потребоваться хирургическая декомпрессия.

Наблюдение за пациентом после процедуры

После введения рентгеноконтрастного средства пациент должен находиться под наблюдением не менее 30 минут, поскольку большинство серьезных нежелательных реакций развиваются в этот период времени. Однако имеющийся опыт показывает, что реакции гиперчувствительности могут развиваться и через несколько часов и даже дней после инъекции.

Интратекальное введение

После миелографии пациент должен в течение 1 часа находиться в горизонтальном положении с приподнятыми на 20° головой и грудью. После чего пациент может осторожно ходить, но не должен наклоняться. Если пациент остается в кровати, то в течение 6 часов его голова и грудь должны оставаться приподнятыми. При подозрении на низкий судорожный порог пациент в этот период времени должен оставаться под наблюдением врача. Амбулаторных пациентов нельзя оставлять без наблюдения в первые 24 часа после введения рентгеноконтрастного средства.

Гистеросальпингография

Гистеросальпингографию не следует проводить у беременных женщин и при наличии острого тазового перитонита.

Лабораторные исследования

Все йодсодержащие контрастные средства могут влиять на способность щитовидной железы связывать йод, которая может быть понижена в течение нескольких недель, что повлияет на результаты анализа поглощения йода (с использованием радиоактивного йода). Высокие концентрации препарата в сыворотке и моче пациента могут оказать влияние на результаты лабораторных исследований по определению билирубина, белков или неорганических веществ (например, железа, кальция, меди и фосфатов). Поэтому подобные анализы не следует выполнять в день исследования.

Вспомогательные вещества

Для дозировки 150 мг йода/мл: данный препарат содержит 0,069 ммоль (1,596 мг) натрия в 1 мл.
Для дозировки 270 мг йода/мл: данный препарат содержит 0,032 ммоль (0,747 мг) натрия в 1 мл.
Для дозировки 320 мг йода/мл: данный препарат содержит 0,019 ммоль (0,448 мг) натрия в 1 мл.

В зависимости от вводимого объема доза препарата Йодиксанол может содержать более 1 ммоль (23 мг) натрия. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Дети

Особое внимание следует уделять детям в возрасте до 3 лет, поскольку гипопункция щитовидной железы в раннем возрасте может быть вредна для двигательного, слухового и когнитивного развития и может потребовать временной заместительной терапии Т4. Заболеваемость гипотиреозом у детей до 3 лет, подвергшихся воздействию йодсодержащего рентгеноконтрастного средства, составляет от 1,3 до 15 % в зависимости от возраста пациентов и дозы йодсодержащего рентгеноконтрастного вещества и чаще наблюдается у новорожденных и недоношенных детей. У новорожденных, подвергшихся воздействию йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата в период внутриутробного развития, рекомендуется контролировать функцию щитовидной железы.

Следует проводить мониторинг функции щитовидной железы у новорожденных и детей в возрасте до 3 лет в течение 3 недель после введения йодсодержащих контрастных средств с диагностической целью. При выявлении гипотиреоза следует рассмотреть необходимость лечения и контролировать функцию щитовидной железы до ее нормализации.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Использование йодиксанола у пациентов с диабетической нефропатией, принимающих бигуаниды (метформин), может приводить к преходящему нарушению функции почек и развитию молочнокислого ацидоза (см. раздел 4.4).

Пациенты, принимавшие менее чем за 2 недели до исследования интерлейкин-2, были склонны к повышенной частоте отсроченных нежелательных реакций (гриппоподобные состояния или кожные реакции).

Имеются доказательства того, что применение бета-блокаторов является фактором риска возникновения анафилактоидных реакций на рентгеноконтрастное вещество (тяжелая артериальная гипотензия наблюдалась при введении рентгеноконтрастного средства пациенту, получавшему бета-блокаторы). Пациенты с бронхиальной астмой, получающие сопутствующую терапию бета-адреноблокаторами, подвержены большему риску (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения йодиксанола при беременности не установлена. Оценка экспериментальных исследований на животных не указывает на прямое или косвенное вредное воздействие на репродуктивную функцию, развитие эмбриона или плода, течение беременности и пери- и постнатальное развитие.

Препарат не следует применять у беременных, за исключением тех случаев, когда предполагаемая польза для матери от его применения превышает потенциальный риск для плода, и подобное исследование назначается врачом в силу необходимости.

Лактация

Контрастные вещества почти не попадают в грудное молоко человека, в кишечнике всасывается их минимальное количество. Поэтому вероятность причинения вреда ребенку, находящемуся на грудном вскармливании, представляется маловероятной. Однако при необходимости введения препарата следует прекратить грудное вскармливание перед введением препарата и не возобновлять как минимум на протяжении 24 часов после исследования.

Фертильность

Влияние йодиксанола на репродуктивную функцию человека не установлено. Результаты экспериментальных исследований на животных не указывают на прямые или косвенные вредные эффекты в отношении фертильности.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований о влиянии на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в течение 24 часов после проведения исследования.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, связанные с препаратом Йодиксанол, обычно умеренно выражены и носят обратимый характер. Серьезные реакции, а также летальный исход возникают лишь в очень редких случаях, они могут включать обострение хронической почечной недостаточности, острую почечную недостаточность, анафилактический или анафилактоидный шок, реакцию гиперчувствительности с последующими реакциями со стороны сердца (синдром Коуниса), остановку сердечной или сердечно-легочной деятельности и инфаркт миокарда. Реакция со стороны сердца может быть спровоцирована основным заболеванием или процедурой.

Реакции гиперчувствительности могут проявляться респираторными или кожными симптомами, такими как одышка, сыпь, эритема, крапивница, зуд, выраженные кожные реакции, ангионевротический отек, гипотензия, лихорадка, отек гортани, бронхоспазм или отек легких. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями наблюдались случаи васкулита и ССД-подобного синдрома (синдрома Стивенса-Джонсона).

Реакции могут появиться сразу после инъекции либо через несколько дней. Реакции гиперчувствительности могут возникать независимо от дозы и способа введения, а легкие симптомы могут представлять собой первые признаки серьезной анафилактоидной реакции/шока.

В случае развития реакции гиперчувствительности введение рентгеноконтрастного средства должно быть немедленно прекращено, и при необходимости начато специфическое лечение. У пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, при применении йодиксанола проявления анафилаксии могут быть атипичными и ошибочно приниматься за вагусные реакции.

После введения йодсодержащего контрастного средства часто наблюдается незначительное транзиторное повышение креатинина в сыворотке крови, которое обычно не имеет клинического значения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Приведенные значения основаны на первичной клинической документации и данных опубликованных исследований, в которых участвовало более 57705 пациентов.

Внутрисосудистое введение

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	частота неизвестна	тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	нечасто	гиперчувствительность
	частота неизвестна	анафилактический/анафилактоидный шок, анафилактическая/анафилактоидная реакция, включая анафилаксию, представляющую угрозу для жизни, вплоть до летального исхода
<i>Эндокринные нарушения</i>	частота неизвестна	гипертиреоз, гипотиреоз

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Психические нарушения</i>	очень редко	ажитация, тревожность
	частота неизвестна	спутанность сознания
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	нечасто	головная боль
	редко	головокружение, нарушение чувствительности, включая дисгевзию, парестезию, паросмию
	очень редко	геморрагический инсульт, амнезия, обморок, тремор (преходящий), гипестезия
	частота неизвестна	кома, нарушение сознания, судороги, транзиторная контраст-индуцированная энцефалопатия*, вызванная экстравазацией контрастного вещества, которая может проявляться как сенсорная, моторная или общая неврологическая дисфункция (включая амнезию, галлюцинации, паралич, парез, дезориентацию, преходящее расстройство речи, афазию и дизартрию)
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	очень редко	корковая слепота (преходящая), нарушения зрения (включая, диплопию, расфокусированное зрение), отек век
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	редко	аритмия (в т.ч. брадикардия, тахикардия), инфаркт миокарда
	очень редко	остановка сердца, учащенное сердцебиение
	частота неизвестна	сердечная недостаточность, желудочковая гипокинезия, спазмы коронарных артерий, остановка сердца и дыхания, нарушение проводимости, тромбоз коронарных артерий, стенокардия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	нечасто	приливы крови к лицу
	редко	снижение артериального давления
	очень редко	повышение артериального давления, ишемия
	частота неизвестна	шок, спазм артерий, тромбоз, тромбофлебит
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	редко	кашель, чихание
	очень редко	одышка, раздражение горла, отек гортани
	частота неизвестна	некардиогенный отек легких, остановка дыхания, дыхательная недостаточность, бронхоспазм, чувство стеснения в горле, отек глотки
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	нечасто	тошнота, рвота
	очень редко	боль/дискомфорт в животе, диарея
	частота неизвестна	острый панкреатит, обострение панкреатита, увеличение слюнных желез

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция (последовательность 0002)
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	нечасто	сыпь или лекарственная сыпь, зуд, крапивница
	очень редко	ангионевротический отек, эритема, гипергидроз
	частота неизвестна	буллезный или эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	очень редко	боль в спине, мышечные спазмы
	частота неизвестна	артралгия
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	нечасто	острое повреждение почек или токсическая нефропатия (КИН)
	частота неизвестна	повышенная концентрация креатинина в крови
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	нечасто	боль в грудной клетке, ощущение изменения температуры тела
	редко	озноб, лихорадочное состояние, боль и дискомфорт, реакции в месте введения, включая экстравазацию
	очень редко	астенические состояния (например, дисфория, утомляемость), отек лица, локализованный отек
	частота неизвестна	отечность
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	частота неизвестна	йодизм

*Для получения более подробной информации см. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

Инtrateкальное введение

После инtrateкального введения нежелательные реакции могут возникать через несколько часов или даже дней после проведения диагностической процедуры. Частота нежелательных реакций такая же, как после люмбальной пункции.

При введении других неионных йодсодержащих рентгеноконтрастных средств описаны случаи менингеального раздражения, фотофобии, менингизма и химического менингита. Также следует учитывать возможность развития инфекционного менингита.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	частота неизвестна	гиперчувствительность включая анафилактические/анафилактоидные реакции
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	нечасто	головная боль (может быть сильной и длительной)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция (после введения дозы 0002)
	частота неизвестна	кома, нарушение сознания, судороги, транзиторная контраст-индуцированная энцефалопатия*, вызванная экстравазацией контрастного вещества, которая может проявляться как сенсорная, моторная или общая неврологическая дисфункция
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	нечасто	рвота
	частота неизвестна	тошнота
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	частота неизвестна	мышечные спазмы
Общие нарушения и реакции в месте введения	частота неизвестна	озноб, болевые ощущения в месте введения

*Для получения более подробной информации см. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

Гистеросальпингография

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	частота неизвестна	гиперчувствительность
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головная боль
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень часто	боль в животе
	часто	тошнота
	нечасто	рвота
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	очень часто	вагинальное кровотечение
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	лихорадка
	частота неизвестна	озноб, болевые ощущения в месте введения

Артрография

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	частота неизвестна	гиперчувствительность, включая анафилактические/анафилактоидные реакции
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	боль в месте введения
	частота неизвестна	озноб

Исследование ЖКТ

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	частота неизвестна	гиперчувствительность, включая анафилактические/анафилактоидные реакции
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	часто	диарея, боль в животе, тошнота
	нечасто	рвота
Общие нарушения и реакции в месте введения	частота неизвестна	озноб

Описание отдельных нежелательных реакций

Преходящая контраст-индуцированная энцефалопатия

В неизвестных случаях контрастное вещество может проникать через ГЭБ, что приводит к поглощению контрастного вещества корой головного мозга, что может вызвать контраст-индуцированную энцефалопатию. Симптомы могут включать ажитацию, преходящую корковую слепоту, амнезию, галлюцинации, паралич, парез, дезориентацию, преходящее нарушение речи, афазию, дизартрию.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка маловероятна у пациентов с нормальной функцией почек. В случае использования высоких доз препарата большое значение в отношении влияния на почки имеет длительность процедуры (период полувыведения препарата приблизительно равен 2 часам).

Лечение

В случае передозировки необходимо компенсировать потерю воды и электролитов. Почечную функцию следует контролировать в течение как минимум следующих 3 дней. При необходимости можно использовать гемодиализ для удаления йодиксанола из организма пациента. Специфического антидота не существует, лечение симптоматическое, возможно проведение гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: контрастные средства; рентгеноконтрастные средства, содержащие йод; водорастворимые нефротропные низкоосмолярные рентгеноконтрастные средства.

Код АТХ: V08AB09.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Йодиксанол – неионный йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат.

После введения органически связанный йод, находящийся в сосудах и тканях, поглощает излучение.

Для большинства гемодинамических, клинко-химических и коагуляционных параметров, исследованных после внутривенной инъекции йодиксанола здоровым добровольцам, не было обнаружено значительных отклонений от значений до инъекции. Несколько изменений, наблюдаемых в лабораторных параметрах, были незначительными и не имели клинического значения.

Применение йодиксанола у 64 пациентов с сахарным диабетом с концентрацией креатинина в сыворотке крови 1,3–3,5 мг/дл сопровождалось повышением концентрации креатинина на $\geq 0,5$ мг/дл, но ни у одного пациента не наблюдалось повышения на $\geq 1,0$ мг/дл. При использовании йодиксанола секреция ферментов (щелочной фосфатазы и N-ацетил- β -глюкозаминидазы) в проксимальных канальцах почек была слабее, чем после введения неионных мономерных контрастных средств и такой же, как после введения ионных димерных контрастных средств.

Такие сердечно-сосудистые показатели, как конечно-диастолическое давление в левом желудочке, систолическое давление в левом желудочке, частота сердечных сокращений, интервал QT и скорость тока в бедренной артерии, в меньшей степени изменялись после введения йодиксанола, чем после введения других контрастных средств.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Йодиксанол быстро распределяется во внеклеточной жидкости организма. Период распределения в среднем составляет около 21 минуты. Кажущийся объем распределения совпадает с объемом внеклеточной жидкости (0,26 л/кг массы тела), что свидетельствует о распределении препарата только во внеклеточной жидкости. С белками связывается менее 2 % препарата.

Биотрансформация

Метаболиты йодиксанола не выявлены.

Элиминация

Период полувыведения в среднем составляет около 2 часов. Йодиксанол преимущественно выводится почками путем клубочковой фильтрации. После внутривенного введения йодиксанола здоровым добровольцам в течение 4 часов с мочой в неизменном виде выводится примерно 80 % введенной дозы, а в течение 24 часов – 97 % препарата. Кишечником выводится только 1,2 % введенной дозы в течение 72 часов. Максимальная концентрация препарата в моче достигается примерно через 1 час после инъекции.

Линейность (нелинейность)

В диапазоне рекомендуемых доз фармакокинетика не имеет дозовой зависимости. Конкретных фармакокинетических исследований для применения в полостях тела не проводилось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Трометамол

Натрия хлорид
Натрия кальция эдетат
Кальция хлорида дигидрат
3 М раствор хлористоводородной кислоты (для коррекции pH)
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачке/коробке/ящике) для защиты от света и вдали от вторичного рентгеновского излучения месте при температуре не выше 30 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 20 мл, 50 мл препарата во флаконы из стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

По 100 мл, 200 мл препарата в бутылки стеклянные для инфузионных и трансфузионных препаратов, герметично укупоренные пробками резиновыми и обжатые колпачками алюминиевыми.

По 1, 5 или 10 флаконов по 20 мл вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

По 1 флакону по 50 мл вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

По 25 флаконов по 20 мл, 10 флаконов по 50 мл с приложением инструкций по медицинскому применению в количестве, равном количеству флаконов, помещают в коробку из картона (для стационаров).

1 бутылку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

35 бутылок по 100 мл, 24, 28 бутылок по 200 мл с приложением инструкций по медицинскому применению в количестве, равном количеству бутылок, помещают в ящики из картона гофрированного (для стационаров).

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Инструкции по работе с препаратом перед применением

Как все препараты для парентерального введения, препарат Йодиксанол перед использованием

должен быть осмотрен визуально на предмет отсутствия нерастворимых частиц, изменений цвета и нарушений целостности упаковки.

Препарат следует набирать в шприц непосредственно перед применением.

Не следует смешивать препарат с другими лекарственными средствами (необходимо использовать отдельный шприц).

Перед введением препарат Йодиксанол может быть нагрет до температуры 37 °С (до температуры тела).

Неиспользованные остатки препарата к дальнейшему применению не допускаются.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Йодиксанол доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.