**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Iohexol ADOH 350 mg I/ml oplossing voor injectie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

| Werkzame stof | Concentratie | Gehalte per ml |
|---|---|---|
| Iohexol (INN) | 350 mg I/ml | 755 mg overeenkomend met 350 mg I |

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Iohexol is een niet-ionisch, monomerisch, getri-jodeerd, wateroplosbaar röntgencontrastmiddel (Iohexol ADOH is in een concentratie van 140 mg I/ml isotoon met bloed en weefselvocht). De pH is 6,9-7,6.

De osmolaliteit en viscositeit van Iohexol ADOH is als volgt:

| **Concentratie** | **Osmolaliteit (mOsmol/kg 37 °C)** | **Viscositeit (mPa.s)** | |
|---|---|---|---|
| | | **20 °C** | **37 °C** |
| 350 mg I/ml | 760~928 | 23,3 | 10,6 |

Methode: damp-drukosmometrie

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie voor intraveneuze, intra-arteriële toediening en voor toediening in lichaamsholten. Iohexol ADOH wordt gebruiksklaar geleverd als een heldere, kleurloze tot lichtgele, steriele, waterige oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Röntgencontrastmiddel voor toediening aan volwassenen en kinderen voor angiografie, urografie en CT-versterking. Artrografie en onderzoek van het maagdarmkanaal.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering hangt af van het type onderzoek, leeftijd, gewicht, hartminuutvolume en algehele toestand van de patiënt en de toegepaste techniek. Meestal worden dezelfde jodiumconcentratie en hetzelfde volume toegediend als voor andere jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen die thans in gebruik zijn. Net als voor andere contrastmiddelen moet voor en na toediening toereikende hydratatie worden gegarandeerd.

De volgende doseringen kunnen dienen als leidraad:

INTRAVENEUZE TOEDIENING

| Indicatie | | Concentratie | Volume | Opmerkingen |
|---|---|---|---|---|
| **Urografie** | Volwassenen | 350 mg I/ml | 40-80 ml | In sommige gevallen kan meer dan 80 ml worden toegediend |
| **Digitale subtractie angiografie** | | 350 mg I/ml | 20-60 ml/inj. | |
| **CT-versterking** | Volwassenen | 350 mg I/ml | 100-150 ml | Totale dosis I gewoonlijk 30-60 g |

INTRA-ARTERIEEL

| Indicatie | | Concentratie | Volume | Opmerkingen |
|---|---|---|---|---|
| **Arteriografie** | - Abdominale aortografie | 350 mg I/ml | 40-60 ml/inj. | Het volume per injectie hangt af van de injectieplaats |
| | - Femoraal | 350 mg I/ml | 30-50 ml/inj. | |
| **Cardio-angiografie** | Volwassenen<br>- Linkerventrikel en aortaboog | 350 mg I/ml | 30-60 ml/inj. | |
| | - Selectieve coronaire arteriografie | 350 mg I/ml | 4-8 ml/inj. | |
| | Kinderen | 350 mg I/ml | Afhankelijk van leeftijd, gewicht en pathologie (max. 8 ml/kg lichaamsgewicht) | |

LICHAAMSHOLTEN

| Indicatie | | Concentratie | Volume | Opmerkingen |
|---|---|---|---|---|
| **Artrografie** | | 350 mg I/ml | 5-10 ml | |
| **Gastro-intestinaal onderzoek** | Orale toediening volwassenen | 350 mg I/ml | Individueel | |
| | Oesofagus Kinderen | 350 mg I/ml | 2-4 ml/kg lichaamsgewicht | Max. dosis 50 ml |
| | Premature kinderen | 350 mg I/ml | 2-4 ml/kg lichaamsgewicht | |
| | Rectale toediening kinderen | **Verdun** met kraanwater tot 100-150 mg I/ml | 5-10 ml/kg lichaamsgewicht | Voorbeeld: **verdun** Iohexol ADOH met kraanwater 1:2 |
| **CT-versterking** | Orale toediening volwassenen | **Verdun** met kraanwater tot 6 mg I/ml | 800-2000 ml van de verdunde oplossing gedurende een bepaalde periode | Voorbeeld: **Verdun** Iohexol ADOH met kraanwater 1:50 |
| | Orale toediening kinderen | **Verdun** met kraanwater tot 6 mg I/ml | 15-20 ml/kg lichaamsgewicht van de verdunde oplossing | |
| | Rectale toediening kinderen | **Verdun** met kraanwater tot 6 mg I/ml | Individueel | |

*Speciale populaties*

Er geldt geen speciale doseringsaanbeveling voor oudere patiënten en patiënten met een lever- en/of nierfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Intraveneuze, intra-arteriële toediening en toediening in lichaamsholten.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Manifeste thyreotoxicose.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere voorzorgsmaatregelen voor het gebruik van niet-ionische contrastmiddelen in het algemeen

*Overgevoeligheid*
Voorzichtigheid is met name geboden bij een voorgeschiedenis van allergie, astma of ongewenste reacties op jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen. Elke toepassing van contrastmiddelen moet daarom worden voorafgegaan door een uitgebreide anamnese; bij patiënten met allergische diathese en bij patiënten met bekende overgevoeligheidsreacties is een zeer strikte indicatie een vereiste.
Premedicatie met corticosteroïden of histamine H1- en H2-antagonisten kan worden overwogen bij patiënten met een risico van intolerantie. Deze kunnen echter geen anafylactische shock voorkomen. Ze kunnen juist de eerste symptomen maskeren. Bij patiënten met astma bronchiale is met name het risico van bronchospasme verhoogd.

Het risico van ernstige bijwerkingen bij toediening van Iohexol ADOH wordt als minimaal beschouwd. Jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen kunnen echter ernstige, levensbedreigende, fatale anafylactische/anafylactoïde reacties of andere tekenen van overgevoeligheid veroorzaken.
Onafhankelijk van de hoeveelheid en de wijze van toediening kunnen symptomen als angio-oedeem, conjunctivitis, hoesten, pruritus, rinitis, niezen en urticaria wijzen op een ernstige anafylactische reactie die behandeling vereist.
Voorafgaand moet dus een behandelplan worden opgesteld, met noodzakelijke geneesmiddelen en apparatuur, medische ervaring en ervaren medewerkers die beschikbaar zijn voor onmiddellijke behandeling mocht zich een ernstige reactie voordoen.
In geval van een dreigende shock moet de toediening van het contrastmiddel onmiddellijk worden gestaakt en moet - indien noodzakelijk - een specifieke intraveneuze behandeling worden ingesteld.
Het is aanbevolen om gedurende het gehele röntgenonderzoek een verblijfscanule of -katheter te gebruiken voor intraveneuze toegang.

Patiënten die bèta-adrenoceptorantagonisten gebruiken, met name astmatische patiënten, hebben mogelijk een lagere drempel voor bronchospasme en reageren minder op behandeling met bèta-agonisten en adrenaline, waardoor mogelijk hogere doses noodzakelijk zijn. De patiënten kunnen zich ook presenteren met atypische symptomen van anafylaxie, die ten onrechte kunnen worden geïnterpreteerd als een vagale reactie.

Meestal manifesteren overgevoeligheidsreacties zich als geringe respiratoire of cutane symptomen, zoals lichte ademhalingsmoeilijkheden, roodverkleuring van de huid (erytheem), urticaria, pruritus of gezichtsoedeem. Ernstige reacties zoals angio-oedeem, subglottis-oedeem, bronchiaal spasme en shock zijn zeldzaam. Deze reacties treden gewoonlijk op binnen één uur na toediening van het contrastmiddel. In zeldzame gevallen kan vertraagde overgevoeligheid optreden (na uren of dagen), maar deze gevallen zijn zelden levensbedreigend en betreffen voornamelijk de huid.

Observatieperiode:
Patiënten moeten in het algemeen gedurende ten minste 30 minuten na toediening onder medisch toezicht blijven aangezien het merendeel van de bijwerkingen binnen deze periode optreedt. Vertraagde reacties kunnen worden waargenomen. De observatieperiode geldt in het bijzonder voor patiënten met

een nierfunctiestoornis. Voor patiënten met hartfalen moet een observatieperiode van enkele uren in acht worden genomen.

*Coagulopathie*
Ernstige, zelden fatale trombo-embolische voorvallen die myocardinfarct en beroerte veroorzaken, zijn gemeld tijdens angiocardiografische procedures met zowel ionische als niet-ionische contrastmiddelen.

Bij het uitvoeren van vasculaire katheterisatieprocedures moet nauwgezette aandacht worden besteed aan de angiografische techniek en moet de katheter regelmatig worden doorgespoeld (bijv. met geheparinisеerde zoutoplossing) om de kans op *procedure-gerelateerde* trombose en embolie te minimaliseren.
Tijdens katheterisatie moet er rekening mee worden gehouden dat afgezien van het contrastmiddel ook talrijke andere factoren van invloed kunnen zijn op het ontstaan van trombo-embolische voorvallen.
Deze zijn onder meer: de duur van het onderzoek, het aantal injecties, type katheter en spuitmateriaal, bestaande onderliggende ziekten en gelijktijdig gebruikte medicatie.
Het onderzoek moet zo kort mogelijk worden gehouden.

Bij patiënten met homocystinurie bestaat het risico dat een angiografische procedure trombose of embolie kan veroorzaken.
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten bij wie trombose, flebitis, ischemie, lokale infectie of een totale afsluiting van het veneuze systeem wordt vermoed. Om extravasatie te voorkomen wordt toediening onder doorlichting geadviseerd.
Wanneer het contrastmiddel intra-arterieel wordt toegediend, moeten altijd pulsaties worden waargenomen.

In geval van oblitererende tromboangiitis (M. Buerger) of bij ascenderende infecties met ischemie moet er een duidelijke indicatie voor angiografie bestaan. Anders wordt in deze gevallen een onderzoek afgeraden.

*In vitro* hebben niet-ionische contrastmiddelen een zwakker coagulatieremmend effect dan ionogene contrastmiddelen.

*Hydratatie*
Voor en na toediening van contrast moet ervoor worden gezorgd dat de patiënt voldoende is **gehydrateerd**. Zo nodig moet de patiënt intraveneus worden gehydrateerd tot het contrastmiddel volledig is uitgescheiden. Dit geldt met name voor patiënten met multipel myeloom, diabetes mellitus, nierinsufficiëntie, hyperurikemie evenals voor (jonge) kinderen, ouderen en patiënten met een slechte algehele conditie. Bij risicopatiënten moet het vocht- en elektrolytmetabolisme worden gemonitord en moeten symptomen van een plotselinge daling van de serumcalciumspiegel worden behandeld.
Vanwege het risico van dehydratatie geïnduceerd door diuretica is eerst rehydratatie van vocht en elektrolyten noodzakelijk om het risico van acuut nierfalen te beperken. In het bijzonder **kinderen** jonger dan 1 jaar en **pasgeborenen** zijn gevoelig voor hemodynamische en elektrolytstoornissen.

*Cardio-circulaire reacties*
Speciale aandacht moet worden besteed aan patiënten met een ernstige hartziekte/cardio-circulatoire ziekte en pulmonale hypertensie omdat bij deze patiënten hemodynamische veranderingen of hartritmestoornissen kunnen optreden. Dit geldt met name na toediening van een contrastmiddel in de kransslagaders, de linker- en rechterventrikel (zie ook rubriek 4.8).

Met name patiënten met hartinsufficiëntie, ernstige coronaire hartziekte, instabiele angina pectoris, hartklepaandoening, eerder myocardinfarct, coronaire bypassoperatie en pulmonale hypertensie zijn gepredisponeerd voor cardiale reacties.

Bij oudere patiënten en patiënten met een reeds bestaande hartziekte komen reacties met ischemische veranderingen op het ECG en aritmie vaker voor.

Bij patiënten met hartfalen kan intravasculaire injectie van contrastmiddelen longoedeem veroorzaken.

*CZS -stoornissen*
Vanwege het bestaande risico van convulsies is voorzichtigheid geboden bij patiënten met **acute cerebrale pathologie**, **tumoren** of **epilepsie**. **Alcohol- en drugsverslaafden** hebben eveneens een verhoogd risico van convulsies en neurologische bijwerkingen.

Bij toediening van contrastmiddelen als iohexol is encefalopathie gemeld. Door contrastmiddelen geïnduceerde encefalopathie kan zich manifesteren met klachten en symptomen van neurologische disfunctie (zie rubriek 4.8). Symptomen treden gewoonlijk op binnen minuten tot uren na toediening van iohexol en verdwijnen in het algemeen binnen enkele dagen. Factoren die de permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière verhogen, zullen de overdacht van contrastmiddelen naar het hersenweefsel vergemakkelijken en kunnen leiden tot mogelijke CZS-reacties, bijv. encefalopathie.
Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij intravasculaire toediening bij patiënten met een acuut herseninfarct of een acute intracraniële bloeding en bij patiënten met een ziekte die verstoring van de bloed-hersenbarrière veroorzaakt, evenals bij patiënten met hersenoedeem, acute demyelinisatie of gevorderde cerebrale atherosclerose.
Als door contrastmiddelen geïnduceerde encefalopathie wordt vermoed, moet de toediening van iohexol worden gestaakt en een passende medische behandeling worden ingesteld.
Neurologische symptomen veroorzaakt door metastasen, degeneratieve of inflammatoire processen kunnen worden verergerd door toediening van contrastmiddelen.
Patiënten met symptomatische cerebrovasculaire ziekte, eerdere beroerte of frequente transiënte ischemische aanvallen hebben een verhoogd risico van door contrastmiddelen geïnduceerde neurologische complicaties na intra-arteriële injectie. Intra-arteriële injectie van contrastmiddelen kan vasospasmen induceren, wat resulteert in cerebrale ischemische symptomen.

Enkele patiënten hebben een tijdelijk gehoorverlies of zelfs doofheid na myelografie ervaren. Er wordt aangenomen dat de oorzaak hiervan ligt in een daling van de spinale vloeistofdruk als gevolg van de lumbaalpunctie.

*Renale reacties*
Toediening van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen kan leiden tot een stijging van serumcreatinine en tot acuut nierfalen. Om te voorkomen dat deze bijwerkingen optreden na toediening van contrastmiddelen moet bijzondere voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis en diabetes mellitus aangezien voor deze patiënten een verhoogd risico geldt.
Andere predisponerende factoren gaan vooraf aan nierfalen na toediening van contrastmiddelen, een voorgeschiedenis van nierziekte, leeftijd boven de 60 jaar, uitdroging, gevorderde arteriosclerose, gedecompenseerde hartinsufficiëntie, hoge doses van contrastmiddelen en meerdere injecties, directe toediening van contrastmiddelen aan de nierslagader, blootstelling aan andere nefrotoxinen, ernstige en chronische hypertensie, hyperurikemie, paraproteïnemieën (myelomatose en macroglobulinemie van Waldenström, plasmacytoom) of dysproteïnemieën.

<u>Preventieve maatregelen:</u>
- Identificatie van patiënten met een hoog risico.
- Zorgdragen voor toereikende hydratatie, zo nodig intraveneus voorafgaand aan de toediening totdat het contrastmiddel door de nieren is uitgescheiden.
- Vermijding van extra belasting van de nieren door nefrotoxische geneesmiddelen, cholecystografische middelen, arteriële afklemming, renale arteriële angioplastiek of uitgebreide chirurgie, totdat het contrastmiddel door de nieren is uitgescheiden.
- Dosisverlaging tot een minimum.
- Uitstel van herhaald onderzoek met contrastmiddelen totdat de nierfunctie tot de uitgangswaarde is hersteld.

Röntgenonderzoek met contrastmiddelen is toegestaan bij hemodialysepatiënten. Het tijdsinterval tussen injectie van het contrastmiddel en de hemodialyse is niet van belang.

<u>Diabetespatiënten die met metformine worden behandeld.</u>
Diabetespatiënten die worden behandeld met metformine hebben een risico op het ontstaan van lactaatacidose wanneer jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen worden toegediend, met name patiënten met een nierfunctiestoornis. Om het risico van lactaatacidose te minimaliseren moet de

serumspiegel van creatinine worden bepaald bij diabetespatiënten die worden behandeld met metformine vóór intravasculaire toediening van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen en moeten de volgende voorzorgsmaatregelen in acht genomen worden bij de volgende omstandigheden.

(1) Patiënten met een eGFR gelijk aan of groter dan 60 ml/min/1,73 $m^2$ (CKD 1 en 2) kunnen metformine normaal blijven gebruiken.
(2) Patiënten met een eGFR van 30-59 ml/min/1,73 $m^2$ (CKD 3).
   - Patiënten die intraveneus een contrastmiddel krijgen met een eGFR gelijk aan of groter dan 45 ml/min/1,73 $m^2$), kunnen metformine normaal blijven gebruiken.
   - Bij patiënten die intra-arterieel een contrastmiddel krijgen en bij patiënten die intraveneus een contrastmiddel krijgen met een eGFR tussen 30 en 44 ml/min/1,73 $m^2$, moet metformine 48 uur vóór toediening van het contrastmiddel worden gestaakt en mag pas 48 uur na de toediening van het contrastmiddel opnieuw worden gestart als de nierfunctie functie niet is verslechterd.
(3) Bij patiënten met een eGFR van minder dan 30 ml/min/1,73 $m^2$ (CKD 4 en 5) of met een bijkomende ziekte die een leverfunctiestoornis of hypoxie veroorzaakt, is metformine gecontra-indiceerd, jodiumhoudende contrastmiddelen moeten worden vermeden.
(4) Bij spoedeisende patiënten bij wie de nierfunctie verminderd of onbekend is, moet de arts de risico's en voordelen van een onderzoek met een contrastmiddel tegen elkaar afwegen. Metformine moet worden gestopt vanaf het moment dat het contrastmiddel wordt toegediend. Na de procedure moet de patiënt worden gemonitord op symptomen van lactaatacidose. Metformine moet 48 uur na toediening van het contrastmiddel weer worden gestart als het serumcreatinine/de eGFR onveranderd is ten opzichte van het niveau vóór de beeldvorming.

*Patiënten met een lever- en nierfunctiestoornis*
Bijzondere aandacht is vereist bij patiënten met ernstige verstoring van zowel de nier- als leverfunctie omdat bij deze patiënten de uitscheiding van het contrastmiddel aanzienlijk is vertraagd.

*Myasthenia gravis*
Toediening van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen kan de symptomen van **myasthenia gravis** verergeren.

*Feochromocytoom*
Bij patiënten met **feochromocytoom** die interventieprocedures ondergaan, moeten alfa-blokkers worden gegeven als profylaxe ter voorkoming van een hypertensieve crisis.

*Verstoorde schildklierfunctie*
Als gevolg van vrij jodide in de oplossingen en extra jodide dat vrijkomt door dejodering hebben jodiumhoudende contrastmiddelen invloed op de schildklierfunctie. Dit kan **hyperthyreoïdie** of zelfs een thyreotoxische crisis bij gepredisponeerde patiënten induceren. Indien nodig moet het onderzoek worden uitgevoerd onder bescherming van thyreostatica (zie rubriek 4.3). Speciale aandacht is nodig bij patiënten met hyperthyreoïdie. Patiënten met manifeste maar nog niet gediagnosticeerde hyperthyreoïdie lopen een risico; bij patiënten met latente hyperthyreoïdie (bijv. nodulair struma) en bij patiënten met functionele autonomie (vaak bijvoorbeeld oudere patiënten, vooral in gebieden met jodiumdeficiëntie) moet daarom vóór het onderzoek hun schildklierfunctie worden beoordeeld indien dergelijke omstandigheden worden verwacht.

Zorg ervoor dat de patiënt vóór toediening van een jodiumhoudend contrastmiddel geen schildklierscan, schildklierfunctietests of behandeling met radioactief jodium moet ondergaan, omdat toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen, ongeacht de route, interfereert met hormoonanalyses en jodiumopname door de schildklier of metastasen van schildklierkanker tot de urinaire jodiumexcretie weer normaal is. Zie ook rubriek 4.5.

Schildklierfunctietests die wijzen op hypothyreoïdie of tijdelijke schildkliersuppressie zijn gemeld na toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen aan volwassen en pediatrische patiënten, inclusief zuigelingen. Sommige patiënten werden behandeld voor hypothyreoïdie. Zie ook de rubriek m.b.t. pediatrische patiënten.

*Angststoornissen*
In geval van opvallende angst kan een sedatief worden toegediend.

*Sikkelcelziekte*
Contrastmiddelen kunnen sikkelvorming bevorderen bij personen die homozygoot zijn voor sikkelcelziekte bij intraveneuze of intra-arteriële injectie.

*Overige risicofactoren*
Bij patiënten met auto-immuunziekten zijn gevallen van ernstige vasculitis of Stevens-Johnson-achtige syndromen waargenomen.

Ernstige vasculaire en neurologische aandoeningen, die vooral voorkomen bij oudere patiënten, zijn risicofactoren voor reacties op contrastmiddelen.

*Extravasatie*
Extravasatie van contrastmiddel kan in zeldzame gevallen lokale pijn, oedeem en erytheem veroorzaken, doorgaans zonder blijvende gevolgen. Ontstekingsverschijnselen en zelfs weefselnecrose zijn waargenomen. In een dergelijk geval worden hoog leggen en koeling van de aangedane locaties aangeraden als standaardmaatregelen. In geval het compartimentsyndroom optreedt, kan chirurgische decompressie noodzakelijk zijn.
Wanneer het contrastmiddel intra-arterieel wordt toegediend, moeten altijd pulsaties worden waargenomen.

Pediatrische patiënten:
Speciale aandacht moet worden besteed aan pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar omdat een incidentele traag werkende schildklier op zeer jonge leeftijd schadelijk kan zijn voor de motorische en cognitieve ontwikkeling evenals voor de ontwikkeling van het gehoor en kan mogelijk tijdelijke T4-substitutietherapie noodzakelijk maken. De incidentie van hypothyreoïdie bij patiënten jonger dan 3 jaar die zijn blootgesteld aan jodiumhoudende contrastmiddelen, is gemeld tussen 1,3% en 15%, afhankelijk van de leeftijd van de patiënten en de dosis van het jodiumhoudende contrastmiddel en wordt vaker waargenomen bij pasgeborenen en premature zuigelingen. Pasgeborenen kunnen tijdens de zwangerschap ook via de moeder worden blootgesteld.
De schildklierfunctie moet worden beoordeeld bij alle pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar na blootstelling aan jodiumhoudende contrastmiddelen. Als hypothyreoïdie wordt aangetoond, moet de noodzaak van behandeling worden overwogen en moet de schildklierfunctie worden gemonitord totdat deze is genormaliseerd.

Met name bij zuigelingen en kleine kinderen moet voor en na de toediening van het contrastmiddel worden zorggedragen voor toereikende hydratatie. Nefrotoxische medicatie moet worden opgeschort. De leeftijdsafhankelijke verminderde glomerulaire filtratiesnelheid bij zuigelingen kan ook leiden tot vertraagde uitscheiding van contrastmiddelen.

Jonge kinderen (leeftijd <1 jaar) en in het bijzonder pasgeborenen zijn gevoelig voor elektrolytstoornissen en hemodynamische veranderingen.

Cerebrale arteriografie
Bij patiënten met gevorderde atherosclerose, ernstige hypertensie, hartdecompensatie, ouderdom en eerdere cerebrale trombose of embolie en migraine, kunnen cardiovasculaire reacties zoals bradycardie en stijgingen of dalingen van de bloeddruk vaker optreden.

Arteriografie
De toegepaste procedure kan gepaard gaan met letsel van de slagader, ader, aorta en aangrenzende organen, pleurocentese, retroperitoneale bloeding, ruggenmergletsel en symptomen van paraplegie kunnen optreden.

Natrium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per volume-eenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen kunnen een tijdelijke nierfunctiestoornis veroorzaken, wat bij diabetici in combinatie met metformine tot lactaatacidose kan leiden (zie rubriek 4.4).

Om het risico van mogelijke onverenigbaarheden te verminderen wordt aanbevolen het contrastmiddel niet te mengen met andere geneesmiddelen.

Patiënten die behandeld worden met interleukine-2 en interferonen binnen twee weken voorafgaand aan het onderzoek, hebben een verhoogd risico van late reacties (erytheem, griepachtige symptomen of huidreacties).

Het gelijktijdige gebruik van bepaalde antipsychotica of tricyclische antidepressiva kan de drempel voor epileptische aanvallen verlagen en dus het risico van door contrastmiddel geïnduceerde epileptische aanvallen verhogen.

Behandeling met β-blokkers kan de drempel voor overgevoeligheidsreacties verlagen, alsook hogere doses van β-agonisten noodzakelijk maken wanneer overgevoeligheidsreacties worden behandeld.

Bètablokkers, vasoactieve stoffen, angiotensine-converterende enzymremmers en angiotensinereceptorblokkers kunnen de werkzaamheid verminderen van de cardiovasculaire compensatiemechanismen van veranderingen in de bloeddruk.

Alle jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen kunnen schildklierfunctietests beïnvloeden, waarbij de bindingscapaciteit van jodium door de schildklier gedurende enkele weken na het onderzoek verminderd is.

Schildklierfunctietests die niet zijn gebaseerd op jodiumbepalingen b.v. $T_3$-harsopnametest of directe thyroxine-tests, worden niet beïnvloed.

Hoge concentraties contrastmiddel in serum en urine kunnen laboratoriumtests voor bilirubine, eiwitten of anorganische stoffen (zoals ijzer, koper, calcium en fosfaat) beïnvloeden. Deze stoffen mogen daarom niet worden getest op de dag van het onderzoek.

De literatuur geeft geen aanwijzingen voor interacties tussen via de nieren uitgescheiden contrastmiddelen en orale contrastmiddelen voor cholecystografie.

Bij gelijktijdig gebruik van contrastmiddelen en geneesmiddelen die vasoconstrictie kunnen veroorzaken, kunnen neurologische bijwerkingen worden verhevigd.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:
De veiligheid van iohexol voor toediening tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Een beoordeling van dierexperimenteel onderzoek toonde geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot de voortplanting, de ontwikkeling van het embryo of de foetus, het verloop van de zwangerschap en de peri- en postnatale ontwikkeling.

Voor zover mogelijk moet blootstelling aan straling tijdens de zwangerschap worden vermeden. Daarom moeten de voordelen van een röntgenonderzoek, met of zonder contrastmiddel, zorgvuldig worden afgewogen tegen de mogelijke risico's. Iohexol ADOH mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij het voordeel opweegt tegen de risico's en de arts het onderzoek als essentieel beoordeeld.

Wanneer de risico's en voordelen worden beoordeeld, moet naast het vermijden van blootstelling aan straling ook rekening worden gehouden met de gevoeligheid van de foetale schildklier voor jodium.

Bij pasgeborenen die in utero zijn blootgesteld aan jodiumhoudende contrastmiddelen, wordt aanbevolen de schildklierfunctie te monitoren (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding:
Contrastmiddelen worden maar minimaal uitgescheiden in de moedermelk en slechts in geringe hoeveelheden geabsorbeerd door de darm. Het geven van borstvoeding kan normaal worden voortgezet wanneer jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen aan de moeder worden toegediend. In een klinisch onderzoek was de hoeveelheid iohexol die wordt uitgescheiden in de moedermelk binnen 24 uur na de injectie 0,5% van de aan het gewicht aangepaste dosis. De hoeveelheid iohexol ingenomen door de baby in de eerste 24 uur na de injectie komt overeen met slechts 0,2% van de pediatrische dosis.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het wordt afgeraden om een auto te besturen of machines te bedienen gedurende één uur na de laatste injectie.

Ambulante patiënten die het ziekenhuis verlaten na een korte observatieperiode, moeten rekening houden met het optreden van duizeligheid.

## 4.8 Bijwerkingen

Frequenties van ongewenste bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd:
Zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

*ALGEMEEN (geldt voor elke toediening van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen)*

Hieronder staan de mogelijke algemene bijwerkingen gerelateerd aan röntgenonderzoeken vermeld, die kunnen optreden bij (toediening van) niet-ionische monomerische röntgencontrastmiddelen. Voor de bijwerkingen die specifiek zijn voor de wijze van toediening, wordt verwezen naar de betreffende rubrieken.

Overgevoeligheidsreacties kunnen onafhankelijk van de dosis en wijze van toediening optreden. Lichte symptomen kunnen de eerste tekenen zijn van ernstige anafylactische reactie/shock. De toediening van het contrastmiddel moet onmiddellijk worden gestaakt en, zo nodig, moet specifieke therapie worden ingesteld via de vasculaire toegang.

Een tijdelijke stijging van S-creatinine na toediening van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen komt vaker voor.

Contrast geïnduceerde encefalopathie kan optreden na intravasculaire toediening van Iohexol ADOH. Dit wordt veroorzaakt door extravasatie van het contrastmiddel, wat zich kan manifesteren als sensorische, motorische of algehele neurologische disfunctie.

Contrast geïnduceerde nefropathie kan voorkomen.

Iodisme of 'jodiumbof' is een zeer zeldzame complicatie van röntgencontrastmiddelen waarbij zwelling en gevoeligheid optreedt van de speekselklieren tot ongeveer 10 dagen na het onderzoek.

**Immuunsysteemaandoeningen:**
Zelden: overgevoeligheid (kan levensbedreigend of fataal zijn) inclusief dyspneu, huiduitslag, erytheem, urticaria, pruritus, huidreactie, conjunctivitis, hoesten, rinitis, niezen, vasculitis, angioneurotisch oedeem, larynxoedeem, laryngospasme, bronchospasme of niet-cardiogeen longoedeem. De verschijnselen kunnen optreden hetzij onmiddellijk na de injectie of tot een paar

dagen later en kunnen een aanwijzing zijn voor het begin van shock. Aan overgevoeligheid gerelateerde huidreacties kunnen tot enkele dagen na injectie optreden.
Zeer zelden: anafylactische/anafylactoïde reacties (kunnen levensbedreigend of fataal zijn)
Niet bekend: anafylactische/anafylactoïde shock (kan levensbedreigend of fataal zijn)

**Zenuwstelselaandoeningen:**
Soms: hoofdpijn
Zeer zelden: dysgeusie (tijdelijke metaalachtige smaak), convulsies, vasovagale syncope (plotseling bewustzijnsverlies)

**Hartaandoeningen:**
Zelden: bradycardie

**Bloedvataandoeningen:**
Zeer zelden: hypertensie, hypotensie

**Maagdarmstelselaandoeningen:**
Soms: misselijkheid
Zelden: braken, buikpijn
Zeer zelden: diarree
Niet bekend: zwelling en gevoeligheid van de speekselklieren

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:**
Vaak: pijn, een warm gevoel, tijdelijke verhoging van creatinine
Soms: hyperhidrose, een koud gevoel, vasovagale reacties
Zelden: koorts
Zeer zelden: koude rillingen

*INTRAVASCULAIRE TOEDIENING (INTRA-ARTERIEËLE EN INTRAVENEUZE TOEDIENING):*

Lees eerst de rubriek 'ALGEMEEN'. Hieronder worden alleen bijwerkingen en hun frequentie beschreven bij intravasculaire toedieningen van niet-ionische monomerische contrastmiddelen.

De aard van de bijwerkingen die hoofdzakelijk tijdens intra-arteriële toediening zijn opgetreden, hangt af van de plaats van injectie en de toegediende dosering. Selectieve arteriografie en andere procedures waarbij het contrastmiddel in een bepaald orgaan hoge concentraties bereikt, kunnen gepaard gaan met complicaties in dat betreffende orgaan.

**Bloed- en lymfestelselaandoeningen:**
Niet bekend: trombocytopenie

**Endocriene aandoeningen**
Niet bekend: thyreotoxicose, tijdelijke hypothyreoïdie

**Psychische stoornissen**:
Niet bekend: verwardheid, agitatie, rusteloosheid, angst, desoriëntatie

**Zenuwstelselaandoeningen**:
Zelden: duizeligheid, parese, paralyse
Zeer zelden: convulsies, bewustzijnsstoornis, cerebrovasculair accident, stupor, sensorische afwijkingen (waaronder hypo-esthesie), paresthesie, tremor
Niet bekend: voorbijgaande motorische disfunctie (met inbegrip van spraakstoornissen, afasie en dysartrie), tijdelijke contrastgeïnduceerde encefalopathie (waaronder tijdelijk geheugenverlies, desoriëntatie, coma, stupor, retrograde amnesie, hemiparese en hersenoedeem)

**Oogaandoeningen**:
Zelden: verminderd gezichtsvermogen (waaronder diplopie, wazig zien), fotofobie

Niet bekend: tijdelijke corticale blindheid

**Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:**
Niet bekend: tijdelijk gehoorverlies

**Hartaandoeningen**:
Zelden: aritmie (waaronder bradycardie, tachycardie)
Zeer zelden: myocardinfarct, pijn op de borst
Niet bekend: ernstige cardiale complicaties (waaronder hartstilstand, hart-/ademstilstand), hartfalen, spasme van de kransslagaders, cyanose

**Bloedvataandoeningen**:
Zeer zelden: plotselinge roodheid van gezicht of hals
Niet bekend: shock, arterieel spasme, tromboflebitis, veneuze trombose

**Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**:
Vaak: tijdelijke veranderingen in ademhalingsfrequentie, ademnood
Zelden: hoesten, ademhalingsstilstand
Zeer zelden: dyspneu, astma-aanval (*)
Niet bekend: ernstige respiratoire klachten en symptomen, longoedeem, 'acute respiratory distress'-syndroom, bronchospasme, laryngospasme, apneu, aspiratie, astma-aanval
(*) De bijwerking werd niet waargenomen in klinische onderzoeken

**Maagdarmstelselaandoeningen**:
Zelden: Diarree
Niet bekend: verergering van pancreatitis

**Huid- en onderhuidaandoeningen**
Zelden: huiduitslag, pruritus, urticaria
Niet bekend: bulleuze dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (*), geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen, geïnduceerde psoriasis, erytheem, geneesmiddeleneruptie, huidexfoliatie
(*) De bijwerking werd niet waargenomen in klinische onderzoeken

**Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**:
Niet bekend: artralgie, spierzwakte, spierspasme, rugpijn

**Nier- en urinewegaandoeningen:**
Soms: acute nierbeschadiging
Niet bekend: verhoogde creatinine in bloed

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**:
Soms: pijn en ongemak
Zelden: asthenie-aandoeningen (zoals onwel zijn, vermoeidheid)
Niet bekend: toedieningsplaatsreacties

**Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties**
Niet bekend: jodiumvergiftiging

*TOEDIENING IN LICHAAMSHOLTEN*

Lees eerst de rubriek 'ALGEMEEN'. Hieronder worden alleen bijwerkingen en hun frequenties beschreven die gerelateerd zijn aan de toediening van niet-ionische monomerische contrastmiddelen in lichaamsholten.

• *ENDOSCOPISCHE RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATICOGRAFIE (ERCP):*

**Maagdarmstelselaandoeningen:**
Vaak: pancreatitis, bloedamylase verhoogd

• *ORALE TOEDIENING:*

**Maagdarmstelselaandoeningen:**
Zeer vaak: diarree
Vaak: misselijkheid, braken
Soms: buikpijn

• *ARTROGRAFIE:*

**Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:**
Niet bekend: artritis

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**:
Zeer vaak: pijn

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Trombo-embolische complicaties zijn gemeld in samenhang met contrastversterkte angiografie van coronaire, cerebrale, renale en perifere arteriën. Het contrastmiddel kan hebben bijgedragen aan de complicaties (zie rubriek 4.4).

Cardiale complicaties waaronder acuut myocardinfarct zijn gemeld tijdens of na contrastversterkte coronaire angiografie. Oudere patiënten of patiënten met ernstige coronaire aandoeningen, instabiele angina pectoris en linkerventrikeldisfunctie hadden een hoger risico (zie rubriek 4.4).

In zeer zeldzame gevallen kan het contrastmiddel de bloed-hersenbarrière passeren resulterend in absorptie van het contrastmiddel in de cerebrale cortex wat tot contrast encefalopathie kan leiden (zie rubriek 4.4). De symptomen kunnen zijn: hoofdpijn, een verstoord gezichtsvermogen, corticale blindheid, insulten, verwardheid, desoriëntatie, slaperigheid, bewusteloosheid, coma, verlies van coördinatie, hemiparese, spraakstoornis, afasie, geheugenverlies en hersenoedeem. Symptomen treden gewoonlijk binnen enkele minuten tot 24 uur na toediening op. In de meeste gevallen duurde de reactie enkele uren tot maximaal 72 uur.

Anafylactische reactie en anafylactoïde shock kunnen leiden tot: ernstige hypotensie en gerelateerde symptomen, zoals hypoxische encefalopathie, nier- en leverfalen (zie rubriek 4.4).
In sommige gevallen heeft extravasatie van contrastmiddelen lokale pijn en oedeem veroorzaakt, wat doorgaans verdween zonder gevolgen. Ontsteking, weefselnecrose en compartimentsyndroom hebben zich voorgedaan (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten:
Tijdelijke hypothyreoïdie is na toediening van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen gemeld bij premature zuigelingen, pasgeborenen en bij andere kinderen. Preterme zuigelingen zijn met name gevoelig voor het effect van jodium. Tijdelijke hypothyreoïdie bij een premature zuigeling die borstvoeding kreeg is gemeld. De moeder werd herhaaldelijk blootgesteld aan iohexol (zie rubriek 4.4).

Voor en na de toediening van contrastmiddel moet vooral bij zuigelingen en kleine kinderen worden zorggedragen voor toereikende hydratatie. Nefrotoxische medicatie moet worden gestaakt. De leeftijdsgerelateerde verminderde glomerulaire filtratiesnelheid bij zuigelingen kan ook leiden tot vertraagde uitscheiding van contrastmiddelen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

### 4.9 Overdosering

Symptomen
De maximale dosis iohexol die intravasculair kan worden toegediend, is niet bekend. Met name bij patiënten met een verminderde lever-, nier- of hartfunctie moet rekening worden gehouden met het optreden van overdosering. Bij overdosering treden voornamelijk symptomen van circulatiestoornissen van longen en hart op.
Iohexol is slechts in geringe mate neurotoxisch.

Preklinische gegevens wijzen op een hoge veiligheidsmarge voor iohexol en er is geen vaste bovengrens voor de dosis vastgesteld voor routinematige intravasculaire toediening. Symptomatische overdosering is onwaarschijnlijk bij patiënten met een normale nierfunctie, tenzij de patiënt een overmaat van 2000 mg I/kg lichaamsgewicht gedurende een beperkte tijdsduur heeft gekregen. De duur van de procedure is belangrijk voor renale verdraagbaarheid van hoge doses contrastmiddel (t½ 2 uur). Een overdosis die per ongeluk is toegediend, is het meest waarschijnlijk als gevolg van complexe angiografie bij kinderen, met name wanneer er eerder injecties contrastmiddel met een hoge concentratie zijn toegediend.

Behandeling
De behandeling is symptomatisch.

Hemodialyse kan noodzakelijk zijn voor patiënten met een verminderde nierfunctie.

De vocht- of elektrolytendisbalans moet worden gecorrigeerd. De nierfunctie moet gedurende 3 dagen worden gemonitord. Zo nodig kan hemodialyse worden toegepast voor de klaring van de overmaat aan contrastmiddel. Er is geen specifiek antidotum.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: wateroplosbaar, nefrotroop, laagosmolair röntgencontrastmiddel, ATC-code: V08AB02

Iohexol ADOH fungeert als een niet-ionisch röntgencontrastmiddel. Doordat de moleculen niet dissociëren is het aantal deeltjes in verhouding tot de hoeveelheid jodiumatomen nodig voor een goede werking, minder dan bij geïoniseerde contrastmiddelen. Als gevolg van de hiermee samenhangende lagere toxiciteit is het risico van bijwerkingen lager. De niet-ionische contrastmiddelen hebben geen klinisch relevante effecten op bloedstollingsprocessen.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Binnen 24 uur wordt nagenoeg 100% van het intraveneus geïnjecteerde iohexol onveranderd met de urine uitgescheiden door middel van glomerulaire filtratie. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 2 uur, maar langer in geval van nierinsufficiëntie. Op grond van hydrofiele eigenschappen vindt er extracellulaire distributie plaats. Er zijn geen metabolieten aangetoond. Iohexol dejodeert niet. De eiwitbinding is zeer laag.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen details.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Trometamol (TRIS) 1,2 mg

| | |
|---|---|
| Natriumcalciumedetaat | 0,1 mg |
| Zoutzuur (voor pH-aanpassing) | tot pH 6,9-7,6 |
| Water voor injectie | tot 1 ml |

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.
Er moet een aparte spuit worden gebruikt.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Na verdunning met drinkwater heeft het product een houdbaarheid van 12 uur (bewaren bij 15～25 °C). Het verdunde geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor toediening bij gastro-intestinaal onderzoek, en alleen voor rectaal onderzoek en CT-versterking.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren. Beschermen tegen secundaire straling. Het product kan 1 maand worden bewaard bij 37 °C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen flacons van 100 ml. De flacons zijn gemaakt van kleurloos borosilicaat glas (Ph.Eur. type I), afgesloten met chlorobutylrubberen stoppers (Ph.Eur. type I) en verzegeld met doppen vervaardigd van een combinatie van aluminium en kunststof.

Verpakkingsgrootten

30 x 100 ml flacons

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor toediening moet Iohexol ADOH, zoals geldt voor alle parenterale producten, worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van verontreiniging, verkleuring en flesbeschadiging. Het contrastmiddel mag pas vlak voor toediening in de spuit worden opgezogen. Eén flacon is bedoeld voor eenmalig gebruik; eventuele restanten weggooien.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543 JA Nijmegen
Nederland

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 132878

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 april 2025

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 19 augustus 2026