

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Omnipaque 300 mg I/ml otopina za injekciju

Omnipaque 350 mg I/ml otopina za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Omnipaque 300 mg I/ml otopina za injekciju: 1 ml otopine sadrži 647 mg joheksola što odgovara 300 mg joda.

Omnipaque 350 mg I/ml otopina za injekciju: 1 ml otopine sadrži 755 mg joheksola što odgovara 350 mg joda.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 0,012 mg natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna do blijedožuta sterilna vodena otopina.

Osmolalnost i viskoznost otopina za Omnipaque 300 i 350 mg I/ml su navedene u tablici:

Koncentracija	Osmolalnost* (Osm/kg H <sub>2</sub> O) 37°C	Viskoznost (mPa s)	
		20°C	37°C
300 mg I/ml	0,64	11,6	6,1
350 mg I/ml	0,78	23,3	10,6

\*Metoda: Osmometrija para – tlak

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ovaj lijek je namijenjen isključivo primjeni prilikom dijagnostičkih postupaka.

Kontrastno sredstvo za primjenu kod odraslih i kod djece za angiografiju, urografiju, flebografiju, te CT pretrage kontrastom. Lumbalna, torakalna, cervikalna mijelografija, te kompjutorizirana tomografija bazalnih cisterni nakon subarahnoidalne injekcije.

Arthrografija, endoskopska retrogradna pankreatografija (ERP), endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP), herniografija, histerosalpingografija, sijalografija, te pretrage gastrointestinalnog trakta.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje je različito, ovisno o vrsti pretrage, dobi, masi, udarnom volumenu srca, općem stanju bolesnika, te primijenjenoj tehnici. Obično se koriste ista koncentracija joda i volumen kao kod drugih jodiranih kontrastnih sredstava za X-zrake koja se trenutno koriste. Prikladna hidracija mora biti osigurana prije i poslije primjene, kao i kod drugih kontrastnih sredstava.

Za intravensku, intraarterijsku i intratekalnu, te za primjenu u tjelesnim šupljinama.

Sljedeće doze mogu služiti kao orijentacija.

Smjernice za intravensku primjenu

Indikacija/Pretraga	Koncentracija	Volumen	Komentar
<b>Urografija</b>			
<u>odrasli</u>	300 mg I/ml ili 350 mg I/ml	40 – 80 ml 40 – 80 ml	u određenim slučajevima moguće je koristiti doze veće od 80 ml
<u>djeca &lt; 7 kg</u>	300 mg I/ml	3 ml/kg	
<u>djeca &gt; 7 kg</u>	300 mg I/ml	2 ml/kg	
<b>Flebografija (noga)</b>	300 mg I/ml	20 – 100 ml/noga	
<b>Digitalna subtraksijska angiografija</b>	300 mg I/ml ili 350 mg I/ml	20 – 60 ml/inj. 20 – 60 ml/inj.	

<b>CT – pojačanje</b>			
<u>odrasli</u>	300 mg I/ml ili 350 mg I/ml	100 – 200 ml 100 – 150 ml	ukupna količina joda obično iznosi 30 – 60 g
<u>djeca</u>	300 mg I/ml	1 – 3 ml/kg do 40 ml	u nekim slučajevima može se dati do 100 ml

<b>Smjernice za intraarterijsku primjenu</b> Indikacija/Pretraga	Koncentracija	Volumen	Komentari
<b>Arteriografija</b>			
luka aorte	300 mg I/ml	30 – 40 ml/inj.	volumen po injekciji ovisi o mjestu injiciranja.
selektivna cerebralna	300 mg I/ml	5 – 10 ml/inj.	
aortografija	350 mg I/ml	40 – 60 ml/inj.	
femoralna	300 mg I/ml ili 350 mg I/ml	30 – 50 ml/inj.	
razne	300 mg I/ml	ovisno o tipu pretrage	
<b>Kardioangiografija</b>			
<u>odrasli</u> injekcija u lijevi ventrikul i korijen aorte	350 mg I/ml	30 – 60 ml/inj.	max. 8 ml/kg
selektivna koronarna arteriografija	350 mg I/ml	4 – 8 ml/inj.	
<u>djeca</u>	300 mg I/ml ili 350 mg I/ml	ovisno o dobi, masi i patologiji	
<b>Digitalna subtrakcijska angiografija</b>	300 mg I/ml	1 – 15 ml/inj.	ovisno o mjestu injiciranja, ponekad se može ubrizgati i do 30 ml

<b>Smjernice za intratekalnu primjenu</b> Indikacija/Pretraga	Koncentracija	Volumen	Komentari
<b>Mijelografija</b>			
Cervikalna mijelografija (lumbalna injekcija)	300 mg I/ml	7 – 10 ml	
Cervikalna mijelografija (lateralna cervikalna injekcija)	300 mg I/ml	6 – 8 ml	

Kako bi se smanjile eventualne nuspojave, ne smije se prekoračiti ukupna doza joda od 3 g.

<b>Smjernice za primjenu u tjelesnim šuplinama</b> Indikacija/Pretraga	Koncentracija	Volumen	Komentari
<b>Artrografija</b>	300 mg I/ml ili 350 mg I/ml	5 – 15 ml 5 – 10 ml	
<b>Histersalpingografija</b>	300 mg I/ml	15 – 25 ml	
<b>Sijalografija</b>	300 mg I/ml	0,5 – 2 ml	

<b>Gastrointestinalne pretrage</b>			
<b>peroralna primjena odrasli</b>	350 mg I/ml	individualno	
<b>djeca ezofagus</b>	300 mg I/ml ili 350 mg I/ml	2 – 4 ml/kg 2 – 4 ml/kg	max. doza 50 ml max. doza 50 ml
<b>nedonošćad</b>	350 mg I/ml	2 – 4 ml/kg	
<b>rektalna primjena djeca</b>	razrijeđeno vodom za piće na 100 – 150 mg I/ml	5 – 10 ml/kg	npr.: razrijedite Omnipaque 300 ili 350 vodom za piće omjerom 1:1 ili 1:2
<b>CT – pojačanje</b>			
<b>peroralna primjena odrasli</b>	razrijedite vodom za piće na ~ 6 mg I/ml	800 – 2000 ml razrijeđene otopine tijekom pretrage	npr.: razrijedite Omnipaque 300 ili 350 vodom za piće omjerom 1:50
<b>djeca</b>	razrijedite vodom za piće na ~ 6 mg I/ml	15 – 20 ml/kg razrijeđene otopine individualno	
<b>rektalna primjena djeca</b>	razrijedite vodom za piće na ~ 6 mg I/ml		

### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.  
Manifestna tireotoksikoza.

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebne mjere opreza pri korištenju neionskih kontrastnih sredstava općenito:

#### *Preosjetljivost*

Pozitivna anamneza alergija, astme ili neželjenih reakcija na jodirana kontrastna sredstva indiciraju potrebu za posebnim oprezom. Svakoju primjeni kontrastnog sredstva stoga mora

prethoditi detaljna medicinska anamneza, a u bolesnika s alergijskom dijatezom i u bolesnika s poznatim reakcijama preosjetljivosti nužna je jasna indikacija.

Premedikaciju kortikosteroidima ili antagonistima histaminskih  $H_1$  i  $H_2$  receptora treba razmotriti u bolesnika koji imaju rizik za netoleranciju, no navedeni možda neće spriječiti anafilaktički šok nego zapravo mogu zamaskirati početne simptome. U bolesnika s bronhijalnom astmom, posebno je povećan rizik od bronhospazma.

Rizik za ozbiljne reakcije povezane s korištenjem Omnipaqua smatra se minornim. Ipak, jodirana kontrastna sredstva mogu provocirati ozbiljne, po život opasne, fatalne anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije ili druge manifestacije preosjetljivosti. Neovisno o količini i putu primjene, simptomi poput angioedema, konjunktivitisa, kašlja, pruritusa, rinitisa, kihanja i urtikarije mogu biti pokazatelji ozbiljne anafilaktoidne reakcije koja zahtijeva liječenje.

Stoga je potrebno unaprijed isplanirati slijed djelovanja, pripremiti potrebne lijekove i opremu za hitno liječenje te imati na raspolaganju iskusno i obučeno medicinsko osoblje, ako se pojavi ozbiljna reakcija. U prijetećem stanju šoka, primjena kontrastnog sredstva se mora odmah prekinuti i po potrebi započeti odgovarajuće intravensko liječenje. Savjetuje se uvijek koristiti trajnu kanilu ili kateter za brzi intravenski pristup tijekom cijelog radiološkog zahvata.

Bolesnici koji koriste beta-adrenergičke blokatore, osobito bolesnici sa astmom, mogu imati niži prag za razvoj bronhospazma te slabije reagiraju na liječenje beta-agonistima i adrenalinom, što može zahtijevati primjenu viših doza. Takvi bolesnici također mogu imati atipične simptome anafilaksije koji se mogu krivo protumačiti kao vagusna reakcija.

Obično se reakcije preosjetljivosti manifestiraju kao manji respiratorni ili kožni simptomi, poput blagih teškoća pri disanju, crvenila kože (eritem), urtikarije, pruritusa ili edema lica. Teške reakcije poput angioedema, edema subglotisa, bronhijalnog spazma i šoka su rijetke. Ove reakcije se najčešće javljaju unutar jednog sata nakon primjene kontrastnog sredstva. U rijetkim slučajevima, mogu se pojaviti i odgođene reakcije preosjetljivosti (nakon nekoliko sati ili dana), no ovi slučajevi su rijetko po život opasni i uglavnom se manifestiraju na koži.

#### Motrenje:

Nakon primjene kontrastnog sredstva potrebno je motriti bolesnika najmanje 30 minuta, nakon zadnje injekcije s obzirom na to da se kroz to vrijeme događa većina teških reakcija.

#### *Koagulopatija*

Tijekom angiokardiografskih postupaka s ionskim i neionskim kontrastnim sredstvima zabilježeni su ozbiljni, rijetko fatalni, tromboembolijski slučajevi koji uzrokuju infarkt miokarda i moždani udar. Pri izvođenju vaskularne kateterizacije potrebno je brižno paziti na angiografsku tehniku te učestalo ispirati kateter (npr. s hepariniziranom fiziološkom otopinom) kako bi se minimalizirao rizik od tromboze i embolije povezanih sa zahvatom.

Tijekom kateterizacije treba uzeti u obzir da osim kontrastnog sredstva i mnogi drugi faktori također mogu utjecati na razvoj tromboembolijskih događaja.

Oni uključuju duljinu trajanja postupka, broj injekcija, vrstu materijala od kojih su izrađeni kateter i štrcaljka, pod ležeće bolesti i lijekove u istodobnoj primjeni.

Postupak treba trajati što je kraće moguće.

Potreban je oprez u bolesnika s homocistinurijom (rizik za tromboemboliju).

Neionska kontrastna sredstva imaju manji inhibitorni učinak na koagulaciju *in vitro* u usporedbi s ionskim sredstvima.

#### *Hidracija*

Prikladna hidracija mora biti osigurana prije i nakon primjene kontrastnog sredstva. Ako je potrebno, bolesnika treba hidrirati intravenskim putem dok se kontrastno sredstvo potpuno ne izluči.

To se posebno odnosi na bolesnike s dis- i paraproteinemijama poput multiplog mijeloma, dijabetes melitusa, disfunkcije bubrega, hiperuricemije, kao i kod dojenčadi, male djece, starijih bolesnika te kod bolesnika u općem lošem stanju. U bolesnika kod kojih postoji rizik, potrebno je kontrolirati metabolizam vode i elektrolita, a simptome pada razine kalcija u serumu treba sanirati.

Zbog rizika od dehidracije uzrokovane diureticima, prvo je nužna rehidracija vode i elektrolita kako bi se smanjio rizik od akutnog oštećenja bubrega.

#### *Kardio-cirkulatorne reakcije*

Paziti se mora i kod bolesnika s ozbiljnom srčanom bolesti/kardio-cirkulatornom bolesti i plućnom hipertenzijom jer se kod njih mogu razviti hemodinamske promjene ili aritmije. Ovo je posebno važno nakon intrakoronarne primjene kontrastnog sredstva u lijevoj ili desnoj srčanoj klijetki (vidjeti također dio 4.8).

Bolesnici s insuficijencijom srca, teškom koronarnom bolešću srca, nestabilnom anginom pectoris, valvularnim bolestima, prethodnim infarktom miokarda, koronarnom prenosnicom (bypass) i plućnom hipertenzijom posebno su predisponirani za srčane reakcije.

U starijih bolesnika i bolesnika s postojećim bolestima srca, češće su reakcije s ishemijskim promjenama na EKG-u i aritmije.

U bolesnika sa srčanom insuficijencijom intravazalna injekcija kontrastnog sredstva može inducirati plućni edem.

#### *Poremećaji središnjeg živčanog sustava (SŽS)*

Bolesnici s akutnom cerebralnom patologijom, tumorima ili anamnezom epilepsije su predisponirani za napadaje pa zahtijevaju posebnu brigu. Alkoholičari i ovisnici o drogama također imaju povećan rizik napada i neuroloških reakcija.

Kod primjene kontrastnih sredstava, kao što je jodheksol prijavljena je encefalopatija. Encefalopatija uzrokovana kontrastnim sredstvom može se manifestirati pojavom simptoma i znakova poremećaja neurološke funkcije (vidjeti dio 4.8). Simptomi se obično pojavljuju unutar minuta do nekoliko sati nakon primjene jodheksola, a u pravilu se povlače unutar nekoliko dana.

Faktori koji povećavaju propusnost krvno-moždane barijere olakšat će prijenos kontrastnih sredstava u moždano tkivo i mogu dovesti do mogućih reakcija središnjeg živčanog sustava kao što je na primjer encefalopatija. Potreban je oprez pri intravaskularnoj primjeni bolesnicima s akutnim cerebralnim infarktom ili akutnim intrakranijalnim krvarenjem kao i kod bolesnika s bolestima koje uzrokuju poremećaje krvno-moždane barijere, kod bolesnika s edemom mozga, akutnom demijelinizacijom ili uznapredovalom cerebralnom aterosklerozom.

Ako se sumnja na encefalopatiju uzrokovanu kontrastnim sredstvom, primjena jodoksola se treba prekinuti te je potrebno započeti odgovarajuće liječenje.

Neurološki simptomi uzrokovani metastazama, degenerativnim ili upalnim procesima mogu se pogoršati primjenom kontrastnog sredstva.

Bolesnici sa simptomatskim cerebrovaskularnim bolestima, prethodnim moždanim udarom ili učestalim prolaznim ishemijskim napadajima imaju povećan rizik za neurološke komplikacije izazvane kontrastnim sredstvom nakon intraarterijske injekcije. Intraarterijska injekcija kontrastnog sredstva može inducirati vazospazam s posljedičnim cerebralnim ishemijskim fenomenom.

Bolesnici s akutnom cerebralnom patologijom, tumorima ili poviješću epilepsije predisponirani su za napadaje i zahtijevaju posebnu brigu. Također, alkoholičari i ovisnici o drogama imaju povećan rizik od napadaja i neuroloških reakcija. Nekoliko bolesnika je razvilo privremeni gubitak sluha ili čak gluhoću nakon mijelografije, za što se vjeruje da je uzrokovano padom likvorskog tlaka uslijed lumbalne punkcije.

#### *Bubrežne reakcije*

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava može uzrokovati povišenje razine serumskog kreatinina i akutno oštećenje bubrega. Kako bi se spriječila ova stanja nakon primjene kontrastnog sredstva posebnu brigu treba voditi u bolesnika s od prije poznatim bubrežnim poremećajem i dijabetes melitusom, s obzirom na to da su isti pod povećanim rizikom.

Drugi predisponirajući faktori su prethodno zatajenje bubrega nakon primjene kontrastnog sredstva, bolesti bubrega u anamnezi, dob preko 60 godina, dehidracija, uznapredovala arterioskleroza, dekompenzirajuća insuficijencija srca, visoke doze kontrastnog sredstva i višestruke injekcije, primjena kontrastnog sredstva direktno u bubrežnu arteriju, izlaganje dodatnim nefrotoksinima, teška i kronična hipertenzija, hiperuricemija, paraproteinemija (mijelomatoza, Waldenströmova makroglobulinemija, plazmocitoma) ili disproteinemija.

#### Preventivne mjere uključuju:

- Identifikaciju visokorizičnih bolesnika
- Osiguranje prikladne hidracije. Ako je potrebno, održavanjem i.v. infuzije od prije početka procedure pa sve dok se kontrast ne izluči bubrezima.
- Izbjegavanje dodatnog opterećenja bubrega nefrotoksičnim lijekovima, oralnim kolecistografskim sredstvima, klemanjem arterije, angioplastikom renalne arterije ili opsežnijim kirurškim zahvatom sve dok se ne izluči kontrastno sredstvo.
- Smanjivanjem doze na najnižu moguću razinu.
- Odgađanje ponovne pretrage kontrastnim sredstvom dok se bubrežna funkcija ne vrati na razinu prije pretrage.

Bolesnici na hemodijalizi mogu primiti kontrastno sredstvo za radiološke zahvate. Korelacija između vremena injiciranja kontrasta s postupkom hemodijalize nije potrebna.

#### *Bolesnici s dijabetesom koji primaju metformin*

Postoji rizik od razvoja laktacidoze kod primjene kontrastnih sredstva s jodom bolesnicima s dijabetesom koji uzimaju metformin, pogotovo kod bolesnika koji imaju oštećenu funkciju bubrega. Kako bi se smanjio rizik od laktacidoze kod bolesnika s dijabetesom koji uzimaju metformin, potrebno je prije intravaskularne primjene jodnog kontrastnog sredstva laboratorijski odrediti razinu serumskog kreatinina, te se trebaju provesti mjere predostrožnosti u sljedećim slučajevima:



- (1) Bolesnici sa eGFR jednakim ili većim od 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CKD 1 i 2) mogu nastaviti primati metformin normalno.
- (2) Bolesnici sa eGFR 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CKD 3)
  - Bolesnici koji primaju intravenski kontrastno sredstvo sa eGRF jednakim ili većim od 45 ml/min /1,73m<sup>2</sup>) mogu nastaviti primati metformin normalno.
  - Kod bolesnika koji primaju kontrastno sredstvo intra-arterijski i onih koji primaju intravenski kontrastno sredstvo sa eGFR između 30 i 44 ml/min/1,73m<sup>2</sup> primjenu metformina treba prekinuti 48 sati prije primjene kontrastnog sredstva i ponovno ga započeti 48 sati nakon pretrage ukoliko se bubrežna funkcija nije pogoršala.
- (3) U bolesnika s eGFR manjim od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD 4 i 5) ili s interkurentnom bolešću koja uzrokuje smanjenu funkciju jetre ili hipoksiju, metformin je kontraindiciran. Treba izbjegavati jodirana kontrastna sredstva.
- (4) U hitnih bolesnika kod kojih je bubrežna funkcija poremećena ili nepoznata, liječnik će procijeniti omjer rizika i koristi pretrage kontrastnim sredstvom. Potrebno je prekinuti primjenu metformina od trenutka primjene kontrastnog medija. Nakon pretrage, bolesnika treba nadzirati zbog znakova laktacidoze. Primjena metformina bi se trebala ponovno nastaviti 48 sati nakon primjene kontrastnog sredstva ukoliko serumski kreatinin/eGFR ostane nepromijenjen u odnosu na razinu prije snimanja.

#### *Bolesnici s poremećajem funkcije jetre i bubrega*

Osobita briga potrebna je u bolesnika s teškim poremećajima i bubrežne i jetrene funkcije obzirom na to da oni mogu imati značajno produženo izlučivanje kontrastnog sredstva. Bolesnici na dijalizi mogu primiti kontrastno sredstvo za radiološke pretrage.

#### *Miastenija gravis*

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava može pojačati simptome miastenije gravis.

#### *Feokromocitom*

U bolesnika s feokromocitomom prilikom intervencijskih pretraga mora se dati alfa blokatore kao profilaksu kako bi se izbjeglo hipertenzivnu krizu.

#### *Poremećaji funkcije štitnjače*

Zbog slobodnog jodida u otopinama i dodatnog jodida koji se oslobađa dejodiranjem, kontrastno sredstvo koje sadrži jod ima utjecaj na funkciju štitnjače. Ovo može inducirati hipertireozu ili čak tireotoksičnu krizu kod predisponiranih bolesnika.

Bolesnici s manifestnom hipertireozom, koja još nije dijagnosticirana, su pod rizikom, kao i bolesnici s latentnom hipertireozom (npr. bolesnici s nodularnom strumom) i s funkcionalnom autonomijom (često stariji bolesnici, posebno u regijama s deficitom joda), stoga je u slučaju sumnje na takva stanja prije pretrage potrebno provjeriti funkciju štitnjače.

Prije nego se bolesniku daje kontrastno sredstvo s jodom, treba biti siguran da bolesnik ne ide upravo obavljati skeniranje štitnjače ili funkcijske testove štitnjače ili će primati liječenje radioaktivnim jodom, budući da davanje kontrastnog sredstva s jodom, neovisno o putu primjene, interferira s rezultatima hormonalnih testova i unosom joda u štitnjaču ili metastaze u karcinomu štitnjače dok se sekrecija joda urinom ne normalizira. Vidjeti također dio 4.5.

Nalazi testova funkcije štitnjače koji ukazuju na hipotireozu ili prolaznu tiroidnu supresiju zabilježeni su nakon primjene jodiranog kontrastnog sredstva u odraslih i djece, uključujući dojenčad. Neki su se bolesnici liječili od hipotireoze. Vidjeti također dio "Pedijatrijska populacija".

#### *Stanja anksioznosti*

Sedativ se može primijeniti u slučaju naglašene anksioznosti.

#### *Bolest srpastih stanica*

Kontrastno sredstvo može potaknuti poboljšanje u pojedinaca koji su homozigoti za bolest srpastih stanica kad se injicira intravenski i intraarterijski.

#### *Dodatni faktori rizika*

Među bolesnicima s autoimunim oboljenjima zabilježeni su slučajevi ozbiljnog vaskulitisa ili sindroma sličnog Stevens-Johnsonu.

Teška vaskularna i neurološka oboljenja, posebno kod starijih bolesnika, predstavljaju faktore rizika za reakcije na kontrastna sredstva.

#### *Ekstravazacija*

Ekstravazacija kontrastnog sredstva može, u rijetkim slučajevima, dovesti do lokalne boli, edema i eritema koji se uglavnom povlače bez posljedica. Ipak, viđeni su i upala pa čak i nekroza tkiva. Uzdizanje i hlađenje zahvaćenog mjesta preporučuju se kao rutinske mjere. Kirurška dekompresija može biti potrebna u slučaju sindroma pretinca (*compartment*).

#### Pedijatrijska populacija

Posebnu pozornost treba obratiti na pedijatrijske bolesnike mlađe od 3 godine, jer incidentno neaktivna štitnjača tijekom ranog života može biti štetna za motorički, slušni i kognitivni razvoj i može zahtijevati prolaznu zamjensku terapiju T4. Zabilježena je incidencija hipotireoze u bolesnika mlađih od 3 godine izloženih jodiranim kontrastnim sredstvima između 1,3% i 15%, ovisno o dobi ispitanika i dozi jodiranog kontrastnog sredstva, a češće su opažena u novorođenčadi i nedonoščadi. Novorođenčad može također biti izložena preko majke tijekom trudnoće. Funkciju štitnjače treba procijeniti u svih pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 godine u roku od 3 tjedna nakon izlaganja jodiranim kontrastnim sredstvima. Ako se dijagnosticira hipotireoza, treba razmotriti potrebu za liječenjem i funkciju štitnjače treba pratiti dok se ne normalizira.

Posebice kod dojenčadi i male djece treba osigurati adekvatnu hidraciju prije i nakon primjene kontrastnog sredstva. Treba prekinuti primjenu nefrotoksičnih lijekova. Reducirana stopa glomerularne filtracije koja ovisi o dobi dojenčeta može rezultirati odgođenim izlučivanjem kontrastnog sredstva.

Mala dojenčad (dob < 1 godine), a osobito novorođenčadi, su osjetljivi na poremećaj elektrolita i hemodinamičke promjene.

#### Intratekalna primjena

Nakon mijelografije bolesnik treba biti miran s glavom i prsnim košem uzdignutim za 20° tijekom jednog sata. Poslije toga bolesnik se može pokrenuti, ali mora izbjeći sagibanje. Glava i prsni koš moraju biti uzdignuti tijekom prvih 6 sati ako bolesnik ostaje u krevetu. Bolesnici za koje se sumnja da imaju nizak prag napadaja moraju biti motreni tijekom ovog perioda. Ambulantni bolesnici ne smiju biti ostavljeni sami tijekom prvih 24 sata.

#### Cerebralna arteriografija

U bolesnika s uznapredovalom arterosklerozom, teškom hipertenzijom, kardijalnom dekompenzacijom, u starijih bolesnika i bolesnika s prethodnom cerebralnom trombozom ili embolijom te migrenom se češće mogu pojaviti kardiovaskularne reakcije poput bradikardije i povišenog ili sniženog krvnog tlaka.

### Arteriografija

Ovisno o primijenjenoj tehnici može se pojaviti povreda arterije, vene, aorte i susjednih organa, pleurocenteza, retroperitonealno krvarenje, povreda kralježnične moždine i simptomi paraplegije.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Primjena jodnih kontrastnih sredstava može rezultirati prolaznim poremećajem renalne funkcije, a to može precipitirati laktacidozu u dijabetičara koji uzimaju metformin (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji su primali interleukin-2 i interferone u zadnja 2 tjedna prije pretrage povezani su s povećanim rizikom od odgođene reakcije (eritem, gripi slični simptomi ili kožne reakcije).

Istodobna primjena određenih neuroleptika ili tricikličkih antidepresiva može sniziti prag napadaja i stoga povećati rizik od napadaja izazvanih primjenom kontrastnog sredstva.

Terapija beta-blokatorima može sniziti prag za pojavu reakcija preosjetljivosti, a bolesnici koji uzimaju beta-blokatore mogu trebati više doze beta-agonista za liječenje reakcija preosjetljivosti.

Beta-blokatori, vazoaktivni lijekovi, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, te antagonisti receptora angiotenzina mogu umanjuju djelotvornost kardiovaskularnih kompenzacijskih mehanizama za promjene krvnog tlaka.

Sva jodirana kontrastna sredstva mogu interferirati s testovima funkcije štitnjače; tako što kapacitet vezanja joda štitnjače može biti smanjen na nekoliko tjedana.

Visoke koncentracije kontrastnog sredstva u serumu i urinu mogu interferirati s laboratorijskim testovima za bilirubin, proteine ili anorganske tvari (npr. željezo, bakar, kalcij i fosfate). Ove tvari, stoga, ne treba mjeriti na dan pretrage.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Trudnoća:

Nije utvrđena sigurnost primjene Omnipaqua tijekom trudnoće kod ljudi. Evaluacija eksperimentalnih studija na životinjama ne ukazuje na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju, razvoj embrija ili fetusa, tijekom trudnoće te peri- i postnatalni razvoj.

Obzirom na to da je, koliko god je moguće, potrebno tijekom trudnoće izbjegavati izlaganje zračenju, potrebno je pažljivo odvagnuti korist pretrage X-zračenjem, sa ili bez kontrastnog sredstva, prema mogućim rizicima. Omnipaque se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako korist prevladava rizik, te ako liječnik to smatra neophodnim. Kada se procjenjuje odnos rizika i koristi, osim izlaganja zračenju, treba uzeti u obzir osjetljivost fetalne štitnjače na jod.

Preporučuje se pratiti funkciju štitnjače u novorođenčadi izložene jodiranom kontrastnom sredstvu *in utero* (vidjeti dio 4.4).

Dojenje:

Kontrastna sredstva se slabo izlučuju u majčino mlijeko te se apsorbiraju u minimalnim količinama u crijevima. Nakon što se jodirano kontrastno sredstvo primjeni majci, može se normalno nastaviti s dojenjem. Količina jodoksola izlučenog u majčino mlijeko 24 sata nakon

injekcije je 0,5% količine prilagođene doze u pokusu. Količina joheksola koje je primilo dijete u prvih 24 sata nakon injekcije odgovara samo 0,2% pedijatrijske doze.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ne preporučuje se voziti automobil ili upravljati strojevima kroz jedan sat nakon zadnje injekcije ili tijekom prvih 24 sata nakon intratekalnog pregleda (vidjeti dio 4.4). Međutim, mora se napraviti individualna procjena ako su prisutni post-mijelografski simptomi.

#### 4.8. Nuspojave

##### **Opće (odnosi se na sve primjene jodiranih kontrastnih sredstava)**

U nastavku su popisane moguće opće nuspojave povezane s radiološkim pretragama koje uključuju korištenje neionskih monomernih kontrastnih sredstava. Nuspojave specifične za svaki pojedini način primjene opisani su kasnije.

Reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti neovisno o dozi i načinu primjene, a blagi simptomi mogu predstavljati prve znakove ozbiljne anafilaktoidne reakcije/šoka. Primjena kontrastnog sredstva mora biti prekinuta odmah, te ako je potrebno, mora se putem vaskularnog pristupa uvesti specifična terapija.

Učestalo je prolazno povišenje S-kreatinina nakon primjene jodiranog kontrastnog sredstva, može doći do pojave nefropatije inducirane primjenom kontrasta.

Jodizam ili "jodni zaušnjaci" vrlo je rijetka komplikacija jodiranih kontrastnih sredstava koja rezultira oticanjem i osjetljivošću žlijezda slinovnica tijekom približno 10 dana nakon primjene. Učestalosti navedenih nuspojava se temelje na internoj kliničkoj dokumentaciji i objavljenim ispitivanjima na velikom broju ispitanika, koja uključuju više od 200 000 bolesnika.

Učestalost nuspojava je sljedeća:

vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

##### *Poremećaji imunološkog sustava*

Rijetko: Preosjetljivost (može biti opasna po život ili smrtonosna), uključujući dispneju, osip, eritem, urtikariju, pruritus, kožne reakcije, konjunktivitis, kašalj, rinitis, kihanje, vaskulitis, angioedem, laringealni edem, laringospazam, bronhospazam ili nekardiogeni pulmonalni edem. Mogu se pojaviti neposredno nakon injekcije i mogu biti pokazatelj početka stanja šoka. Reakcije preosjetljivosti na koži mogu se pojaviti i nekoliko dana nakon injekcije.

Vrlo rijetko: Anafilaktička /anafilaktoidna reakcija (može biti opasna po život ili smrtonosna)

Nepoznato: Anafilaktički/anafilaktoidni šok (može biti opasan po život ili smrtonosan).

##### *Poremećaji živčanog sustava*

Manje često: Glavobolja

Vrlo rijetko: Disgeuzija (prolazni metalni okus), vazovagalna sinkopa

##### *Srčani poremećaji*

Rijetko: Bradikardija

### *Krvožilni poremećaji*

Vrlo rijetko: Hipertenzija, hipotenzija

### *Poremećaji probavnog sustava*

Manje često: Mučnina  
Rijetko: Povraćanje, abdominalna bol  
Vrlo rijetko: Dijareja  
Nepoznato: Povećanje žlijezda slinovnica

### *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Često: Osjećaj vrućine  
Manje često: Hiperhidroza, osjećaj hladnoće, vazovagalna reakcija  
Rijetko: Pireksija  
Vrlo rijetko: Drhtanje (zimica)

### **Intravaskularna primjena (intraarterijska i intravenska primjena)**

*Molimo prvo pročitajte odjeljak "Opće nuspojave". U sljedećem su tekstu opisane samo nuspojave češće kod intravaskularne primjene neionskih monomernih kontrastnih sredstava.*

Priroda nuspojava specifično zabilježenih tijekom intraarterijske primjene ovisi o mjestu injektiranja i danoj dozi. Selektivne arteriografije i druge procedure u kojima kontrastno sredstvo dolazi u određeni organ u visokim koncentracijama mogu biti popraćene komplikacijama u tom određenom organu.

### *Poremećaji krvi i limfnog sustava*

Nepoznato: Trombocitopenija

### *Endokrini poremećaji*

Nepoznato: Tireotoksikoza, prolazni hipotireoidizam

### *Psihijatrijski poremećaji*

Nepoznato: Konfuzija, agitacija, nemir, anksioznost, dezorjentiranost

### *Poremećaji živčanog sustava*

Rijetko: Omaglica, pareza, paraliza  
Vrlo rijetko: Napadaji, poremećaji svijesti, cerebrovaskularna kap, osjetilne abnormalnosti (uključujući hiposteziju), parestezija, tremor.  
Nepoznato: Amnezija, prolazna motorička disfunkcija (uključujući poremećaj govora, afaziju i dizartriju), encefalopatija uzrokovana primjenom kontrasta.

### *Poremećaji oka*

Rijetko: Oštećenje vida (uključujući diplopiju i zamagljen vid), fotofobija  
Nepoznato: Prolazna kortikalna sljepoća

### *Poremećaji uha i labirinta*

Nepoznato: Prolazni gubitak sluha

### *Srčani poremećaji*

Rijetko: Aritmija (uključujući bradikardiju, tahikardiju)  
Vrlo rijetko: Infarkt miokarda, bol u prsištu

Nepoznato: Teške srčane komplikacije (uključujući arrest zastoja, kardio-respiratorni arrest), zatajenje srca, spazam koronarnih arterija, cijanoza

#### *Krvožilni poremećaji*

Vrlo rijetko: Crvenilo uz osjećaj vrućine

Nepoznato: Šok, arterijski spazam, tromboflebitis, venska tromboza

#### *Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*

Često: Prolazne promjene brzine disanja, respiratorni distres

Rijetko: Kašalj, respiratorni arrest

Vrlo rijetko: Dispneja

Nepoznato: Teški respiratorni simptomi i znakovi, plućni edem, akutni respiratorni distres sindrom, bronhospazam, laringospazam, apneja, aspiracija, napad astme

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Rijetko: Osip, pruritus, urtikarija

Nepoznato: Bulozni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza, osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju i sustavne simptome, pogoršanje psorijaze, eritem, izbjivanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, ljuštenje kože

#### *Poremećaji probavnog sustava*

Rijetko: Dijareja

Nepoznato: Pogoršanje pankreatitisa

#### *Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*

Nepoznato: Artralgija, mišićna slabost, mišićno-koštani spazam, bol u leđima

#### *Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava*

Manje često: Akutno oštećenje bubrega

Nepoznato: Povišene razine kreatinina u krvi

#### *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Manje često: Bol i nelagoda

Rijetko: Stanja astenije (uključujući malaksalost, umor)

Nepoznato: Reakcije na mjestu primjene

#### *Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije*

Nepoznato: Jodizam

### **Intratekalna primjena**

*Molimo prvo pročitajte odjeljak "Opće nuspojave". U sljedećem su tekstu opisane samo nuspojave češće kod intratekalne primjene neionskih monomernih kontrastnih sredstava.*

Nuspojave nakon intratekalne primjene mogu biti odgođene i prezentirati se nekoliko sati ili čak dana nakon pretrage. Učestalost je slična kao kod same lumbalne punkcije. Glavobolja, mučnina, povraćanje ili omaglica uglavnom mogu biti propisani gubitku tlaka u subarahnoidalnom prostoru nastalom nakon izlaska likvora na mjestu punkcije. Treba izbjeći vađenje većih količina cerebrospinalne tekućine kako bi se minimiziralo gubitak tlaka.

### *Psihijatrijski poremećaji*

Nepoznato: Konfuzija, agitacija, anksioznost, dezorijentiranost.

### *Poremećaji živčanog sustava*

Vrlo često: Glavobolja (može biti snažna i produljena)

Manje često: Aseptički meningitis (uključujući kemijski meningitis)

Rijetko: Napadaji, omaglica

Nepoznato: Meningizam, *status epilepticus*, encefalopatija uzrokovana primjenom kontrasta, motorička disfunkcija (uključujući poremećaj govora, afazija, dizartrija), parestezija, hipoestezija i senzorni poremećaji.

### *Poremećaji oka*

Nepoznato: Prolazna kortikalna sljepoća, fotofobija

### *Poremećaji uha i labirinta*

Nepoznato: Prolazni gubitak sluha

### *Poremećaji probavnog sustava*

Često: Mučnina, povraćanje

### *Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*

Rijetko: Bol u vratu, bol u leđima

Nepoznato: Mišićni spazam

### *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Rijetko: Bol u ekstremitetima

Nepoznato: Reakcije na mjestu primjene

### **Primjena u tjelesnim šupljinama**

*Molimo prvo pročitajte odjeljak "Opće nuspojave". U sljedećem su tekstu opisane samo nuspojave češće kod primjene neionskih monomernih kontrastnih sredstava u tjelesnim šupljinama.*

Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP):

### *Poremećaji probavnog sustava*

Često: Pankreatitis, povećanje amilaza u krvi

Oralna primjena:

### *Poremećaji probavnog sustava*

Vrlo često: Dijareja

Često: Mučnina, povraćanje

Manje često: Abdominalna bol

### Histerosalpinografija (HSG):

### *Poremećaji probavnog sustava*

Vrlo često: Bol u donjem dijelu abdomena

### Artrografija:



*Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*

Nepoznato: Artritis

*Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Vrlo često: Bol

#### Herniografija:

*Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Nepoznato: Postproceduralna bol

#### Opis odabranih nuspojava:

Prijavljene su tromboembolijske komplikacije povezane s angiografijom koronarnih, cerebralnih, renalnih i perifernih arterija pri kojoj je korišten kontrast. Moguće je da je kontrast pridonio komplikacijama (vidjeti do 4.4).

Srčane komplikacije, uključujući akutni infarkt miokarda, su prijavljene tijekom ili nakon koronarne angiografije pospiješene kontrastom. Rizik je viši kod starijih bolesnika ili bolesnika s teškom bolešću koronarnih arterija, nestabilnom anginom pektoris i disfunkcijom lijevog ventrikula (vidjeti dio 4.4).

U vrlo rijetkim slučajevima kontrastno sredstvo može proći krvno-moždanu barijeru što rezultira unosom kontrastnog sredstva u cerebralni korteks, što može uzrokovati encefalopatiju uzrokovanu kontrastnim sredstvom (vidjeti dio 4.4). Simptomi mogu uključivati glavobolju, poremećaj vida, kortikalno sljepilo, napadaje, konfuziju, dezorijentaciju, somnolenciju, gubitak svijesti, komu, gubitak koordinacije, hemiparezu, poremećaj govora, afaziju, amneziju i edem mozga. Simptomi se obično javljaju unutar nekoliko minuta do 24 sata nakon primjene. U većini prijavljenih slučajeva reakcija je trajala nekoliko sati do 72 sata.

Anafilaktoidne reakcije i anafilaktoidni šok mogu dovesti do duboke hipotenzije i povezanih simptoma i znakova poput hipoksične encefalopatije, renalnog i hepatičkog zatajenja (vidjeti dio 4.4).

U nekoliko slučajevima ekstravazacija kontrastnog sredstva je uzrokovala lokalnu bol i edem, koji se najčešće povukao bez posljedica. Zabilježena je pojava upale, nekroze tkiva i sindroma pretinca (*compartment*) (vidi dio 4.4).

#### Pedijatrijski bolesnici:

Kod nedonoščadi, novorođenčadi i druge djece je prijavljena prolazna hipotireoza nakon primjene jodiranog kontrastnog sredstva. Nedonoščad je posebno osjetljiva na učinak joda. Prijavljena je prolazna hipotireoza kod dojenčadi kada je majka opetovano primala Omnipaque (vidjeti dio 4.4).

Posebice kod dojenčadi i male djece se mora osigurati adekvatna hidracija prije i nakon primjene kontrastnog sredstva. Mora se prekinuti primjena nefrotoksičnih lijekova. Reducirana stopa glomerularne filtracije koja ovisi o dobi dojenčeta može također rezultirati odgođenom ekskrecijom kontrastnog sredstva.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu



Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9. Predoziranje**

Pretklinički podaci ukazuju na visok stupanj sigurnosti lijeka Omnipaque, pa u rutinskoj intravaskularnoj primjeni nije utvrđena fiksna gornja granica doze. Simptomatsko predoziranje je malo vjerojatno u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, osim ako je bolesnik dobio više od 2000 mg I/kg tjelesne mase unutar ograničenog vremenskog razdoblja. Trajanje pretrage važno je za renalnu podnošljivost visokih doza kontrastnog sredstva ( $t_{1/2} \sim 2$  sata). Slučajno predoziranje je najvjerojatnije nakon složenih angiografskih pretraga u djece, osobito kad je bilo dano više injekcija kontrastnog sredstva visoke koncentracije.

U slučajevima predoziranja mora se korigirati svaki poremećaj ravnoteže vode ili elektrolita. Renalna funkcija treba biti praćena sljedeća 3 dana. Ako je potrebno, može se primijeniti hemodijaliza za odstranjivanje viška kontrastnog sredstva. Ne postoji specifični antidot.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Kontrastna sredstva; Vodotopiva, nefrotopna, niskoosmolarna sredstva

ATK oznaka: V08AB02

Nije pronađena značajna devijacija hemodinamskih, kliničko-kemijskih i koagulacijskih parametara u zdravih dobrovoljaca nakon intravenske injekcije joheksola. Nekolicina nađenih promjena laboratorijskih parametara je minorna, te klinički beznačajna.

#### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Blizu 100 % intravenski primijenjenog joheksola izluči se nepromijenjeno bubrežima unutar 24 sata kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Poluvrijeme eliminacije je približno 2 sata kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Nisu pronađeni nikakvi metaboliti.

Vežanje Omnipaqua za proteine plazme je tako nisko (manje od 2 %) da nema kliničkog značaja, te može biti zanemareno.

#### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Joheksol ima vrlo nisku akutnu intravensku toksičnost kod miševa i štakora. Studije na životinjama pokazuju da joheksol ima vrlo slabo vežanje na proteine te da ga bubrezi dobro podnose. Kardiovaskularna i neurotoksičnost su niske. Mogućnost oslobađanja histamina i antikoagulantna aktivnost pokazale su se nižim nego kod ionskih kontrastnih sredstava.

### **6. FARMACEUTSKI PODACI**

#### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Trometamol  
Natrijev kalcijev edetat  
Kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)  
Voda za injekcije.

## 6.2. Inkompatibilnosti

Iako nije nađena niti jedna inkompatibilnost, Omnipaque se ne smije direktno miješati s drugim lijekovima. Mora se koristiti drugu štrcaljka.

## 6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti lijeka u originalnom pakiranju (polipropilenske bočice/boce) je 3 godine. Ovaj lijek treba biti upotrebljen odmah nakon otvaranja. Sav neiskorišten lijek mora se ukloniti.

## 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Lijek u polipropilenskim bočicama od 50 ml i bocama od 100, 200 i 500 ml se može čuvati u komori na temperaturi od 37°C do najviše 1 mjesec prije uporabe.

## 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Otopina se puni u polipropilenske bočice/boce. Bočice/boce su zatvorene halobutilnim gumenim čepom (Ph.Eur.tip I) i zaštitnim plastičnim zatvaračem s navojem.

300 mg I/ml:

Veličina bočice/boce	Veličina pakiranja/Volumen punjenja
50 ml	10 bočica od 50 ml
100 ml	10 boca od 100 ml

350 mg I/ml:

Veličina bočice/boca	Veličina pakiranja/Volumen punjenja
50 ml	10 bočica od 50 ml
100 ml	10 boca od 100 ml
200 ml	10 boca od 200 ml
500 ml	6 boca od 500 ml

## 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kao i svi parenteralni proizvodi, Omnipaque mora biti vizualno pregledan s obzirom na prisutnost čestica, diskoloraciju i cjelovitost spremnika prije uporabe.

Budući da ovaj lijek ne sadrži konzervanse, proizvod mora biti uvučen u štrcaljku neposredno pred uporabu.

Bočice/boce su namijenjene jednokratnoj uporabi, te neupotrebljenu otopinu treba ukloniti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Dodatne informacije kod uporabe auto injektora/pumpe:

Boce od 500 ml kontrastnog sredstva se smiju koristiti isključivo s auto-injektorima/pumpama odobrenim za navedeni volumen. Spajanje treba provesti jednokratno.

Cijev koja vodi kontrastno sredstvo od auto-injektora/pumpe do bolesnika mora se promijeniti nakon svakog bolesnika. Neupotrebljene količine kontrastnog sredstva u bocama ili u cijevima moraju se na kraju dana zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada. U slučaju potrebe, moguće je upotrijebiti i bočice manjeg volumena. Potrebno je slijediti proizvođačeve upute za uporabu auto-injektora/pumpe.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GE Healthcare AS, Nycoveien 1, P.O. Box 4220 Nydalen, NO-0401 Oslo, Norveška

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Omnipaque 300 mg I/ml, otopina za injekciju: HR-H-246368013

Omnipaque 350 mg I/ml, otopina za injekciju: HR-H-813025640

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

08.05.2012./09.10.2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

26. siječnja 2024.