

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

VISIPAQUE 270 mg I/ml soluție injectabilă

VISIPAQUE 320 mg I/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanța activă	Concentrație	Conținut pe ml
Iodixanol	270 mg I/ml	550 mg echivalent cu iod 270 mg
Iodixanol	320 mg I/ml	652 mg echivalent cu iod 320 mg

Concentrația	Osmolalitatea*mOsm/kg H ₂ O 37°C	Vâscozitatea (mPa*s)	
		20°C	37°C
270 mg I/ml	290	11,3	5,8
320 mg I/ml	290	25,4	11,4

Excipienți:

VISIPAQUE 270 mg I/ml soluție injectabilă: sodiu 0,76 mg (0,03 mmoli) per ml

VISIPAQUE 320 mg I/ml soluție injectabilă: sodiu 0,45 mg (0,02 mmoli) per ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră până la slab galbenă, fără particule în suspensie.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic, în cadrul următoarelor investigații

- Angiografie cardiacă
- Arteriografie periferică, cerebrală sau abdominală
- Urografie
- Flebografie
- Tomodensitometrie
- Mielografie lombară, toracică și cervicală
- Artrografie
- Histerosalpingografie

- Investigații la nivelul tractului gastro-intestinal

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată variază în funcție de tipul investigației, tehnica utilizată, greutatea, debitul cardiac și de starea clinică generală a pacientului.

Produsul este destinat administrării intraarteriale, intravenoase, intratecale și intracavitare și poate fi utilizat, de asemenea, pe cale orală sau rectală.

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate, care pot fi utilizate drept ghid.

Indicație/Investigație	Concentrație	Volum
Administrare intraarterială		
<u>Arteriografie</u>		
- cerebrală selectivă	270 mg I/ml sau 320 ⁽¹⁾ mg I/ml	5-10 ml per administrare
- aortografie	270 mg I/ml sau 320 mg I/ml	40-60 ml per administrare
- periferică	270 mg I/ml sau 320 mg I/ml	30-60 ml per administrare
- viscerală selectivă DSA i.a.	270 mg I/ml	10-40 ml per administrare
<u>Angiografie cardiacă</u>		
Adulți		
- administrare la nivelul ventriculului stâng și originii aortei	320 mg I/ml	30-60 ml per administrare
- coronarografie selectivă	320 mg I/ml	4-8 ml per administrare
Copii	270 mg I/ml sau 320 mg I/ml	În funcție de vârstă, greutate și patologie (doza totală maximă recomandată este de 10 ml/kg)
Administrare intravenoasă		
<u>Urografie</u>		
Adulți	270 mg I/ml sau 320 mg I/ml	40-80 ml ⁽²⁾
Copii < 7 kg	270 mg I/ml sau 320 mg I/ml	2-4 ml/kg
Copii > 7 kg	270 mg I/ml sau 320 mg I/ml	2-3 ml/kg Toate dozele depind de vârstă, greutate și patologie (se administrează maxim 50 ml)
<u>Flebografie</u>	270 mg I/ml	50-150 ml per membru inferior
<u>Tomodensitometrie</u>		
Adulți		
- Cerebrală	270 mg I/ml sau 320 mg I/ml	50-150 ml
- Întregul organism	270 mg I/ml sau 320 mg I/ml	75-150 ml
Copii		
- Cerebrală și întregul organism	270 mg I/ml sau 320 mg I/ml	2-3 ml/kg până la 50 ml (în anumite cazuri se pot administra doze de până la 150 ml)
Administrare intratecală-doar la adulți		
<u>Mielografie lombară și toracică</u>	270 mg I/ml sau 320 mg I/ml	10-12 ml ⁽³⁾

(administrare lombară)		
<u>Mielografie cervicală</u> (administrare cervicală sau lombară)	270 mg I/ml sau 320 mg I/ml	10-12 ml ⁽³⁾
Administrare intracavitară		Doza poate fi ajustată individual, pentru a permite vizualizarea optimă.
Artrografie	270 mg I/ml	1-15 ml
Histerosalpingografie (HSG)	270 mg I/ml	5-10 ml Doza recomandată poate fi depășită în caz de reflux la nivelul cavității uterine (au fost studiate doze de până la 40 ml).
Investigații gastrointestinale		Doza trebuie ajustată individual pentru a permite vizualizarea optimă.
Administrare orală		
Adulți		
- Esofag	320 mg I/ml	80-200 ml în studiile realizate
- Stomac	320 mg I/ml	10-200 ml
Copii	320 mg I/ml 270 mg I/ml sau 320 mg I/ml	20-200 ml în studiile realizate 5 ml/kg, 10-240 ml în studiile realizate
Administrare rectală		
Copii	270 mg I/ml sau 320 mg I/ml	30-400 ml în studiile realizate

⁽¹⁾ Au fost efectuate studii cu ambele concentrații, dar în majoritatea cazurilor se recomandă concentrația de 270 mg I/ml.

⁽²⁾ în urografia care necesită doze mari se pot depăși 80 ml.

⁽³⁾ pentru minimalizarea reacțiilor adverse posibile, nu trebuie depășită doza totală de 3,2 g iod.

Vârstnici: dozele sunt aceleași ca și pentru adulți.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Tireotoxicoză manifestă
- Antecedente de reacție alergică severă imediată sau reacție cutanată tardivă după administrarea substanței de contrast iodată (Visipaque)
- Insuficiență cardiacă decompensată în cazul administrării sistemice
- Histerosalpingografie la gravide
- Suspiciune de fistulă eso-bronșică (risc de edem intra-alveolar)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Indiferent de calea de administrare și de doză, riscul unei reacții alergice există.
- Riscul de intoleranță nu este evident atunci când este vorba despre substanțe administrate local pentru opacifierea cavităților corpului:
 - a) administrarea pe anumite căi speciale (articulară, biliară, intratecală, intra-uterină...) antrenează un pasaj sistemic deloc de neglijat: pot fi observate efecte sistemice.

- b) administrarea pe cale orală sau pe cale rectală antrenează în mod normal o difuziune sistemică foarte limitată; dacă mucoasa digestivă este normală, atunci nu vom regăsi în urină mai mult de 5% din doza administrată, restul fiind eliminat prin fecale.

În cazul unei afecțiuni la nivelul mucoasei, absorbția este crescută; aceasta este totală și rapidă în caz de perforație, cu trecere în cavitatea peritoneală iar medicamentul este eliminat pe cale urinară. Eventualitatea apariției efectelor sistemice dependente de doză este în funcție de starea mucoasei digestive.

- c) Mecanismul imuno-alergic este însă independent de doză și întotdeauna susceptibil de a fi observat, oricare ar fi calea de administrare.

Deci, din punct de vedere al frecvenței și intensității reacțiilor adverse, se clasifică în funcție de:

- substanțele administrate pe cale vasculară și anumite căi locale
- substanțele administrate pe cale digestivă și puțin absorbite la starea normală

Informații generale referitoare la toate mediile de contrast iodate

Atenționări

Hipersensibilitate

Toate mediile de contrast iodate pot fi la originea reacțiilor alergice minore sau majore care pot pune în joc prognosticul vital. Aceste reacții pot fi imediate (apar în mai puțin de 60 de minute) sau tardive (până la 7 zile) și sunt adesea imprevizibile.

Riscul unei reacții majore presupune implicit de a aplica imediat măsuri de susținere de urgență.

Mai multe mecanisme au fost evocate:

- toxicitate directă la nivelul endoteliului vascular și proteinelor tisulare.
- acțiune farmacologică cu modificarea concentrației anumitor factori endogeni (histamina, fracțiuni ale complementului, mediatori ai inflamației), mai frecventă în relație cu mediile hiperosmolare
- alergie imediată de tip IgE dependentă de mediul de contrast Visipaque (anafilaxie).
- reacții alergice prin mecanism celular (reacții cutanate tardive).
Pacienții care au prezentat deja o reacție în momentul unei administrări precedente a unei substanțe de contrast iodat prezintă un risc crescut de a face o nouă reacție în cazul unei readministrări, fie a aceleiași, sau eventual a unei alte substanțe de contrast iodat. Mediile de contrast iodate sunt deci considerate ca factori de risc.

Precauții pentru utilizare

Intoleranță la mediile de contrast iodate

Înainte de examinarea:

- identificați subiecții cu risc pe baza unei anamneze precise privind antecedentele.

Un istoric medical de alergii, astm sau reacții nedorite la mediile de contrast indică nevoia unei precauții speciale.

Corticosteroizii sau antihistaminicele H₁ și H₂ ar putea fi considerate ca premedicație pentru pacienții care prezintă cel mai mare risc de reacție alergică (cunoscută la un mediu de contrast iodat). Totuși, utilizarea acestora nu previne riscul apariției unui șoc anafilactic grav sau care poate pune viața în pericol. În timpul perioadei examinării, se impune a asigura:

- supravegherea medicală
- menținerea unei căi de abord venos

După examinare:

- După administrarea unui mediu de contrast iodat, pacientul trebuie să fie ținut sub observație cel puțin 30 de minute, deoarece majoritatea reacțiilor adverse grave survin în acest interval.
- Pacientul trebuie să fie atenționat asupra posibilității apariției reacțiilor tardive (până la 7 zile) (vezi pct. 4.8).

Reacții renale

Mediile de contrast iodate pot determina o afectare tranzitorie a funcției renale sau agravarea unei insuficiențe renale preexistente. Măsurile preventive sunt aceleași ca pentru celelalte medii de contrast iodate chiar dacă un studiu la pacienți diabetici cu insuficiență renală cronică moderată (clearance-ul creatininei aproximativ 50 ml/min), a arătat că riscul de a dezvolta o nefropatie indusă după injectarea intra-arterială este mai mic cu iodixanol (vezi pct. 5.1.). Aceste măsuri sunt:

- identificarea pacienților cu risc: pacienți deshidratați, cu insuficiență renală, diabet zaharat, cu insuficiență cardiacă severă, cu gamapati monoclonală (mielom multiplu, maladia Waldenström), subiecți având antecedente de insuficiență renală după administrarea mediilor de contrast iodate, copii cu vârsta sub 1 an, subiecți vârstnici cu ateroscleroză.
- hidratarea printr-un aport hidrosodat adecvat, dacă este cazul. Dacă e necesar, se va păstra o perfuzie intravenoasă dinainte de începerea procedurii până la îndepărtarea mediului de contrast de către rinichi.
- evitarea efortului adițional asupra rinichilor sub forma medicamentelor nefrotice, agenților orali de colecistografie, clampare arterială, angioplastie arterială renală sau intervenție chirurgicală majoră, până la eliminarea mediului de contrast.
- reducerea la minim a dozei.
- respectarea unui interval de cel puțin 48 de ore între două explorări radiologice cu injectare de substanță de contrast, sau amânarea oricărei noi examinări până la revenirea funcției renale la parametrii inițiali.

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă se pot administra medii de contrast iodate pentru investigații radiologice deoarece acestea sunt dializabile. Nu este necesară corelarea timpului de injectare a mediului de contrast cu ședința de hemodializă, deoarece nu există dovezi care să arate că hemodializa protejează pacienții cu funcție renală afectată de nefropatia indusă de mediile de contrast.

Pacienții diabetici care primesc metformină

Prevenirea acidozei lactice la pacienții cu diabet zaharat tratați cu metformină se bazează pe monitorizarea creatininemiei.

Funcție renală normală: administrarea metforminei este întreruptă în momentul administrării mediului de contrast pentru o perioadă de cel puțin 48 ore sau până la normalizarea funcției renale.

Funcție renală modificată: administrarea metforminei este contraindicată, iar examinarea cu mediu de contrast trebuie amânată 48 ore. Administrarea de metformină trebuie reluată doar dacă funcția renală/creatinina din ser este neschimbată.

În cazurile de urgență, unde funcția renală este modificată sau necunoscută, medicul trebuie să evalueze raportul risc/beneficiu al examinării cu substanță de contrast și sunt necesare precauții: administrarea de metformină trebuie întreruptă, hidratarea adecvată, monitorizarea funcției renale iar pacientul trebuie supravegheat pentru evidențierea simptomelor de acidoză lactică.

Insuficiența hepatică

Pacienții diagnosticați atât cu insuficiență renală cât și cu insuficiență hepatică necesită o atenție deosebită, deoarece pot prezenta un clearance al mediului de contrast prelungit semnificativ.

Astmul bronșic

Echilibrarea astmului bronșic este recomandată înaintea injectării unui mediu de contrast iodat.

O atenție deosebită este necesară în cazul unei crize de astm bronșic apărută în perioada de 8 zile premergătoare examinării, având în vedere riscul crescut de producere a unui bronhospasm.

Tulburări ale funcției tiroidiene

O atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu gușă multinodulară și pacienților cu antecedente de afectare a tiroidei care pot prezenta risc de apariție, fie a unui puseu de tireotxicoză, fie de inducție a unei hipotiroidii după administrarea mediilor de contrast iodate.

Populația pediatrică

Medicul trebuie să ia în considerare posibilitatea de a induce un hipotiroidism temporar la nou-născuții prematuri cărora li se administrează un mediu de contrast iodat. Funcția tiroidiană trebuie verificată în cazul nou-născuților în prima săptămână de viață, în urma administrării de agenți de contrast iodați mamei pe perioada de sarcină. Repetarea testului de funcție tiroidiană se recomandă între 2 și 6 săptămâni, în special la nou-născuții cu greutate mică sau nou-născuții prematuri. A se vedea și punctul 4.6.

Agenții de contrast iodinați și glanda tiroidă.

Înainte de administrarea agenților de contrast iodați, trebuie să ne asigurăm că pacientul nu a fost supus unei scintigrafii sau unei explorări biologice a glandei tiroide sau nu a fost supus administrării de substanțe iodate radioactive cu acțiune terapeutică.

Utilizarea agenților iodați indiferent de calea de administrare, influențează dozarea hormonală și fixarea iodului de către tiroidă sau de către metastazele cancerului tiroidian până la normalizarea ioduriei.

Coagulopatie

Mediile de contrast iodate neionizate blochează coagularea sanguină in vitro mai puțin decât mediile de contrast ionizate. S-au raportat cheaguri atunci când sângele a rămas în contact cu seringile care conțineau medii de contrast, inclusiv medii neionizate. Utilizarea seringilor de plastic în locul celor de sticlă contribuie, dar nu elimină, conform studiilor, posibilitatea apariției coagulării in vitro.

În timpul procedurilor angio-cardiografice cu medii de contrast ionizate și neionizate, s-au raportat evenimente tromboembolice grave, rar fatale, care au condus la infarct miocardic și accident vascular cerebral. Există numeroși factori, cum ar fi durata procedurii, materialul cateterului și seringii, starea de fond a bolii și medicațiile concomitente, care pot contribui la apariția evenimentelor tromboembolice. Din aceste motive, se recomandă tehnici angiografice meticuloase, inclusiv atenție sporită la manevrarea firului de ghidare și a cateterului, folosirea sistemelor cu distribuție și/sau robinetelor cu trei intrări, spălarea frecvenă a cateterului cu soluție salină heparinizată și micșorarea duratei procedurii.

Trebuie să fie disponibile de urgență echipamente avansate de susținere a vieții.

Hidratare

Trebuie asigurată o hidratare adecvată înainte și după administrarea mediului de contrast. Aceasta este valabilă, în special, la pacienții cu mielom multiplu, diabet zaharat, disfuncție renală, precum și în cazul sugarilor, copiilor mici și pacienților în vârstă. Sugarii (vârstă <1 an), și în special, nou-născuții, sunt predispuși perturbațiilor electrolitice și modificărilor hemodinamice.

Boli cardiovasculare severe

Deoarece pot să apară modificări hemodinamice severe, edem pulmonar, ischemie miocardică sau aritmii, mediile de contrast iodate trebuie administrate cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă diagnosticată sau de debut, coronaropatii, valvulopatii sau hipertensiune arterială pulmonară. Rareori, au avut loc reacții severe care au pus în pericol viața și fatalități de origine cardiovasculară, cum ar fi stop cardiac, cardio-respirator și infarct miocardic.

Tulburări ale sistemului nervos central

Raportul risc/beneficiu trebuie estimat în fiecare caz în parte:

- la pacienții cu antecedente de accident ischemic tranzitoriu, infarct cerebral acut, hemoragie intracraniană recentă, edem cerebral, epilepsie idiopatică sau secundară (tumori, cicatrici), deoarece simptomatologia neurologică se poate agrava. Pacienții cu patologie cerebrală acută, tumori sau antecedente de epilepsie sunt susceptibili să prezinte convulsii și trebuie tratați cu atenție deosebită.
- de asemenea, alcoolicii și dependenții de droguri au un risc crescut de convulsii și reacții neurologice.
- în ceea ce privește aplicarea intravasculară, trebuie acordată atenție sporită pacienților cu accidente vasculare cerebrale acute sau hemoragii intracraniene grave, pacienților cu bariera hematoencefalică deteriorată, edem cerebral sau demielinizare gravă.

Feocromocitom

La pacienții cu feocromocitom la care se efectuează intervenții chirurgicale, pentru a se evita puseul hipertensiv, trebuie administrate profilactic alfa-blocante.

Miastenia gravis

Administrarea de medii de contrast iodate poate agrava simptomele miasteniei gravis.

Intensificarea reacțiilor adverse

Manifestările reacțiilor adverse determinate de administrarea mediilor de contrast iodate pot fi intensificate de stări emoționale accentuate, anxietate și durere. Este necesar tratament adecvat de susținere putând merge până la sedarea pacientului.

Trebuie acordată o atenție specială pacienților cu homocisteinurie. (Risc de tromboembolism).

Extravazare

În caz de extravazare, este foarte probabil ca VISIPAQUE, datorită caracterului izoton, să producă dureri mai puțin intense și edeme extravasculare comparativ cu mediile de contrast hiperosmolare. Ca măsură de rutină, se recomandă ridicarea și răcirea zonei afectate; va fi necesară decompresie chirurgicală în cazul sindroamelor de compartiment.

Atenționări și precauții pentru utilizare specifice anumitor căi de administrare cu difuziune sistemică importantă

Administrarea intracavitară pentru histerosalpingografie

Pe baza anamnezei și prin măsuri adecvate, se investighează sistematic la femeile de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini. Expunerea la razele X a căilor genitale feminine trebuie să facă obiectul unei evaluări atente a raportului risc/beneficiu.

În cazul unei inflamații sau infecții pelvine acute, histerosalpingografia nu poate fi practică decât după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu.

Medii injectabile pe cale intratecală

Precauții pentru utilizare

Indicația de mielografie trebuie să fie evaluată cu atenție la pacienții având un risc epileptogen crescut, antecedente epileptice sau care prezintă o insuficiență hepato-renală gravă.

Pacienții sub tratament anticonvulsivant nu trebuie să întrerupă acest tratament.

Mobilizarea pacientului în timpul și după examinare trebuie să fie de mică amplitudine. După examinare, pacientul trebuie să rămână în decubit dorsal, cu capul ridicat pe o perioadă de cel puțin 8 ore. Supravegherea pacientului se va face atent pe o perioadă de 24 ore, în timpul căreia se recomandă pacientului să nu se aplece.

Administrare orală sau rectală

Atenționări

Dacă mucoasa digestivă este normală, difuziunea sistemică a mediului de contrast iodat este în principiu prea slabă pentru a determina reacții sistemice dependente de doză. Dacă peretele tubului digestiv este afectat și în cazul unei perforații, riscul reacțiilor adverse este similar cu cel rezultat în urma unei administrări pe cale generală.

O difuziune sistemică redusă nu exclude posibilitatea apariției unei reacții alergice. Aceste reacții sunt imprevizibile, dar apar mai frecvent la pacienții care au prezentat o sensibilitate deosebită la o examinare anterioară cu un mediu de contrast iodat.

Explorările tiroidiene fiind afectate de către substanțele iodate, este recomandabil a fi practicate înainte de explorarea radiologică.

Precauții pentru utilizare

Apariția diareei poate fi cauza deshidratării, mai ales la copii și în mod special la sugari. Este recomandabilă asigurarea unei reechilibrări hidro-electrolitice la pacienții deshidratați.

Pancreatografia retrogradă pe cale endoscopică (PRE) în caz de pancreatită acută, cu excepția situației când există o indicație de sfincterotomie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente

+ **Metformina** la pacienții cu diabet zaharat. Utilizarea mediilor de contrast iodate poate conduce la insuficiență renală tranzitorie, ceea ce ar putea produce acidoză lactică la diabeticii aflați pe metformină (vezi pct. 4.4 Precauții pentru utilizare – Insuficiența renală)

+ **Radiofarmaceutice** (vezi pct. 4.4 Atenționări)

Mediile de contrast iodate afectează pe o durată de câteva săptămâni captarea iodului radioactiv de către țesutul tiroidian putând determina pe de o parte o lipsă de fixare în scintigrafia tiroidiană și pe de altă parte o scădere a eficacității tratamentului cu iod 131. Deoarece în cazul unei scintigrafii renale realizată prin injectarea produsului radiofarmaceutic secreția de către tubulul renal este prevăzută, este de preferat ca aceasta să se efectueze înainte de injectarea mediului de contrast iodat.

+ **Beta-blocante**, substanțe vasoactive, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniști ai receptorilor de angiotensină.

Aceste medicamente pot declanșa o scădere a eficacității mecanismelor de compensare cardiovasculară a tulburărilor tensionale: medicul trebuie să fie informat înainte de injectarea mediului de contrast iodat și să dispună de măsurile de susținere.

+ **Diuretice**

Datorită riscului de deshidratare provocat de diuretice, o rehidratare hidro-electrolitică prealabilă este necesară pentru a limita riscurile apariției insuficienței renale acute.

+ **Interleukina –2**

Există un risc crescut de apariție a unei reacții la mediile de contrast în cazul pacienților tratați cu interleukina-2 cu mai puțin de două săptămâni înainte de injectarea unui mediu de contrast iodat: reacții întârziate, erupție cutanată sau mult mai rar hipotensiune arterială, oligurie, chiar insuficiență renală.

+ **Alte medicamente**

Neurolepticele, analgezicele, antiemeticele și sedativele din calasa fenotiazinelor sunt susceptibile de diminuarea pragului epileptogen în momentul injectării intratecale a mediului de contrast.

Alte forme de interacțiune

Toate mediile de contrast iodate pot afecta testele asupra funcției tiroidiene, astfel că puterea de legare a iodului de către tiroidă ar putea fi redusă pe un interval de până la câteva săptămâni.

Concentrații plasmatiche și urinare crescute ale mediului de contrast iodat pot modifica valorile obținute în cadrul investigațiilor paraclinice de determinare a bilirubinei, proteinelor și a substanțelor anorganice (de exemplu fier, cupru, calciu și fosfat); este recomandat a nu fi efectuate determinări pentru acești parametri timp de 24 de ore după examinare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Embriotoxicitate

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte teratogene. În absența efectelor teratogene la animale, malformațiile la om nu sunt de așteptat. Până în prezent, substanțele care determină malformații la om au dovedit efecte teratogene la animale în timpul studiilor la două specii. Deoarece expunerea la radiații trebuie evitată, pe cât posibil, în timpul sarcinii, beneficiile oricărei examinări radiologice, cu sau fără mediu de contrast, trebuie analizate cu atenție față de riscurile potențiale. Produsul nu se va folosi în timpul sarcinii decât dacă beneficiile depășesc riscurile, iar utilizarea sa este considerată esențială de către medic.

Fetotoxicitate

Supradozajul cu iodul consecutiv administrării substanței la mamă poate determina tulburări tiroidiene fetale dacă examinarea se efectuează după 14 săptămâni de amenoree.

Reversibilitatea acestui efect și beneficiul matern așteptate justifică continuarea administrării mediului de contrast iodat în cazul indicației examenului radiologic la o gravidă la care se consideră investigația radiologică absolut necesară. Funcția tiroidiană trebuie verificată în cazul nou-născuților în prima săptămână de viață, în urma administrării de agenți de contrast iodați mamei pe perioada de sarcină. Repetarea testului de funcție tiroidiană se recomandă între 2 și 6 săptămâni, în special la nou-născuții cu greutate mică sau nou-născuții prematuri.

Mutagenitate și fertilitate

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au evidențiat efecte asupra funcției de reproducere, fertilității, dezvoltării fătului sau dezvoltării postnatale.

Alăptare

Administrarea mediului de contrast la mamă nu necesită întreruperea alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu se cunosc efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, din cauza riscului de reacții adverse, se recomandă ca în primele 24 ore după administrarea intratecală, pacientul să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

În continuare sunt prezentate posibilele reacții adverse relaționate cu investigațiile radiologice, incluzându-le pe cele determinate de utilizarea VISIPAQUE.

Reacțiile adverse sunt prezentate clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție

- foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

- foarte rare (<1/10000)
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

Frecvențele prezentate se bazează pe documentația clinică internă și studiile publicate care au inclus peste 48000 de pacienți.

Reacțiile adverse asociate cu utilizarea Visipaque sunt, de regulă, ușoare până la moderate și tranzitorii. Reacțiile adverse grave precum și reacțiile cu potențial letal au fost raportate foarte rar, ele incluzând insuficiență renală acută spre cronică, insuficiență renală acută, șoc anafilactic sau anafilactoid, reacție de hipersensibilitate urmată de reacții cardiace (Sindromul lui Kounis), stop cardiac sau cardio-respirator și infarct miocardic. Reacția cardiacă poate fi provocată de boala de fond sau procedură.

Reacțiile de hipersensibilitate pot apărea sub forma simptomelor respiratorii sau cutanate, cum ar fi dispnee, erupție, eritem, urticarie, prurit, reacții cutanate grave, edem angioneurotic, hipotensiune, febră, edem laringian, bronhospasm sau edem pulmonar. Au fost observate cazuri de vasculită și sindrom Stevens-Johnson în cazul pacienților cu boli autoimune.

Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară indiferent de modul de administrare. Simptomele ușoare pot fi semnul de debut al unei reacții anafilactoid grave. În astfel de cazuri, se întrerupe imediat administrarea mediului de contrast și se instituie tratamentul de urgență adecvat. Pacienții tratați cu beta-blocante pot prezenta reacții de hipersensibilitate atipice, care pot fi interpretate în mod eronat ca reacții vagale.

O creștere tranzitorie minoră al creatininei serului este un aspect normal în urma administrării mediului de contrast iodat, dar, în general, nu are relevanță clinică.

Administrare intravasculară

Tulburări ale sistemului sanguin și limfatic

Necunoscute: Trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate

Cu frecvență necunoscută: reacție anafilactoidă, șoc anafilactic

Tulburări psihice

Foarte rare: Agitație, anxietate

Cu frecvență necunoscută: stare confuzională

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: cefalee

Rare: amețeli

Foarte rare: accidente vasculare cerebrale, amnezie, tulburări senzoriale inclusiv perturbări gustative, parestezie, sincopă

Cu frecvență necunoscută: comă, disfuncții motorii, perturbări ale stării de conștiență, convulsii, encefalopatie tranzitorie indusă de mediile de contrast, inclusiv halucinații, stare confuzională, tremor.

Tulburări oculare

Foarte rare: cecitate temporară, deficiență vizuală

Tulburări cardiace

Rare: aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie), infarct miocardic

Foarte rare: stop cardiac

Cu frecvență necunoscută: insuficiență cardiacă, tulburări de circulație, hipokinezie ventriculară, ischemie miocardică, stop cardio-respirator, tromboză arterială coronariană.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: congestie

Rare: hipotensiune
Foarte rare: hipertensiune, ischemie
Cu frecvență necunoscută: șoc, spasm arterial, tromboză, tromboflebită

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare: tuse
Foarte rare: dispnee
Cu frecvență necunoscută: edem pulmonar, stop respirator, insuficiență respiratorie

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: greață, vărsături
Foarte rare: durere abdominală, disconfort abdominal
Necunoscute: pancreatită acută, pancreatită agravată, mărirea glandelor salivare

Tulburări ale sistemului cutanat și subcutanat

Mai puțin frecvente: erupție, prurit, urticarie
Foarte rare: angioedem, eritem
Necunoscute: dermatită buloasă, Sindrom Stevens-Johnson, eritem multiform, necroliză epidermică toxică, pustuloză exantematică generalizată acută, erupții medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice, erupție medicamentoasă, dermatită alergică, exfoliere a pielii

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte rare: durere lombară, spasm muscular
Cu frecvență necunoscută: artralgie

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: deficiența funcției renale, inclusiv insuficiență renală acută

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: senzație de căldură, durere toracică
Rare: durere, disconfort, frisoane (tremurături), febră, reacții în zona de administrare inclusiv extravazare
Foarte rare: senzație de frig, stări de astenie (de ex., stare de rău, oboseală)

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

Cu frecvență necunoscută: intoxicație cu iod

Administrare intratecală

Reacțiile adverse după administrarea intratecală pot fi tardive, putând debuta la câteva ore sau chiar zile de la examinare. Reacțiile apar cu aceeași frecvență ca și în cazul puncției lombare. Iritația meningeală cu fotofobie și meningism și meningita chimică francă au fost observate în cazul administrării altor medii de contrast iodate non-ionice. De asemenea, trebuie luată în considerare posibilitatea unei meningite infecțioase. În cazul administrării altor medii de contrast iodate non-ionice s-a observat o disfuncție cerebrală tranzitorie, care a inclus convulsii, confuzie, tulburări motorii și senzoriale. La câțiva pacienți s-au observat modificări ale EEG.

Tulburări ale sistemului imunitar:

Necunoscute: hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice / anafilactoide

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: cefalee (posibil gravă și de durată)
Cu frecvență necunoscută: amețeli, encefalopatie tranzitorie indusă de mediile de contrast, inclusiv amnezie, halucinații, stare confuzională și alte simptome neurologice

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: vărsături

Cu frecvență necunoscută: greață

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cu frecvență necunoscută: durere la locul injectării

Administrare intracavitară:

Histerosalpingografie (HSG)

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: hipersensibilitate

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: durere abdominală

Frecvente: greață

Cu frecvență necunoscută: vărsături

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte frecvente: hemoragie vaginală

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: febră

Necunoscute: frisoane, reacție la locul injectării

Artrografie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice / anafilactoidice

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: durere la locul injectării

Necunoscute: frisoane

Examinarea tractului gastro-intestinal

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice / anafilactoidice

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: diaree, durere abdominală, greață

Mai puțin frecvente: vărsături

Tulburări generale și reacții în zona de administrare

Necunoscute: frisoane

4.9 Supradozaj

Supradozajul este puțin probabil la pacienții cu funcție renală normală. Durata investigației diagnostice este importantă pentru tolerabilitatea renală a dozelor mari de mediu de contrast ($t_{1/2}$ este de aproximativ 2 ore). În eventualitatea supradozajului accidental, pierderile de apă și electroliți trebuie compensate prin administrarea de soluții perfuzabile de reechilibrare hidro-electrolitică. Funcția renală trebuie monitorizată timp de cel puțin 3 zile după supradozaj. Dacă este necesar, se poate recurge la hemodializă pentru îndepărtarea iodixanolului din organismul pacientului. Nu există antidot specific.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medii de contrast cu iod pentru radiologie, nefrotropice, hidrosolubile cu osmolaritate mică, codul ATC: V08AB09.

Acest medicament este un mediu de contrast radiologic hexa-iodat, dimeric non-ionic, solubil în apă. Acest mediu de contrast are o osmolaritate similară cu cea sanguină. Este izotonic în raport cu mediile biologice normale datorită prezenței electroliților.

În timpul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb au fost incluși 129 pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau 2 și insuficiență renală moderată (clearance al creatininei aproximativ 50 ml/min). Rezultatele acestui studiu care compară Visipaque cu o substanță monomerică non-ionică (iohexol) au arătat că riscul dezvoltării unei nefropatii induse de mediul de contrast administrat intra-arterial este statistic semnificativ mai mic cu Visipaque:

- în timpul a trei zile după injectare, creșterea creatininemiei a fost de 11,2 $\mu\text{mol/l}$ cu Visipaque comparativ cu 48,2 $\mu\text{mol/l}$ dată de substanța non-ionică cu osmolaritate mică ($p=0,001$)
- 3% din pacienți au prezentat o creștere a creatininemiei $\geq 44,2 \mu\text{mol/l}$ cu Visipaque comparativ cu 26% din pacienții care au primit substanța non-ionică cu osmolaritate mică ($p=0,002$)
- nici un pacient cu Visipaque nu a prezentat creștere a creatininemiei $\geq 88,4 \mu\text{mol/l}$ (comparativ cu 15% din pacienții care au primit substanța non-ionică cu osmolaritate scăzută).

Două studii multicentrice, prospective, randomizate, dublu-orb, au inclus 815, respectiv 1411 pacienți cu sau fără risc crescut de complicații trombotice (angină instabilă, infarct miocardic, ischemie post-infarct). Rezultatele acestor studii care compară Visipaque cu o substanță de contrast iodată cu osmolaritate mică nu indică diferențe semnificative la pacienții cu evenimente cardiovasculare majore (moarte cardiacă, infarct miocardic non-letal cu sau fără undă Q, accident vascular cerebral, accident tromboembolic, ocluzie coronariană acută, by-pass coronarian de urgență, cateterism sau angioplastie de urgență).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Iodixanolul se distribuie rapid în organism, având un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin distribuție de aproximativ 21 de minute. Volumul aparent de distribuție are aceeași valoare cu cea a lichidului extracelular (0,26 l/kg), indicând faptul că iodixanol este distribuit numai la nivel extracelular.

Nu au fost decelați metaboliți. Legarea de proteinele plasmatică este sub 2%.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 ore. La copii, eliminarea iodixanolului este prelungită - timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 4 ore la nou-născuți. Iodixanol este excretat în principal de rinichi, prin filtrare glomerulară. După administrarea intravenoasă la voluntari sănătoși, aproximativ 80% din doza administrată se regăsește nemetabolizată în urină în decurs de 4 ore și aproximativ 97% în decurs de 24 ore. Aproximativ 1,2% din doza administrată se elimină prin fecale într-un interval de 72 ore. Concentrația urinară maximă apare în decurs de aproximativ 1 oră după injectare.

Nu s-au observat modificări farmacocinetice dependente de doză, în intervalul de doze recomandate.

După administrarea intratecală timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit, reflectând rata de eliminare de la nivelul compartimentului sistemului nervos central în circulația sistemică. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază, dar valoarea medie este de aproximativ 12 ore.

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice specifice cu privire la utilizarea intracavitară.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri nu au evidențiat afectarea fertilității sau efecte teratogene datorate iodixanol.

La câini, după administrarea intraventriculară a unei doze de 4 ori mai mare decât doza maximă recomandată în clinică, la unele dintre animale s-a observat inflamație meningeală multifocală. Relația de cauzalitate cu administrarea de iodixanol nu este sigură.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipientilor

Trometamol
Clorură de sodiu
Clorură de calciu
Edetat de sodiu și calciu
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Visipaque nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Pentru administrarea altor medicamente trebuie utilizată o seringă separată.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30° C. A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină și de razele-X.

Produsul ambalat în flacoane din polipropilenă/sticlă cu capacitatea de 50, 100 și 200 ml poate fi păstrat timp de până la 1 lună la temperatura de 37°C.

Produsul ambalat în flacoane din polipropilenă cu capacitatea de 20 ml poate fi păstrat timp de până la 1 săptămână la temperatura de 37°C.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Visipaque 270 mg I/ml soluție injectabilă

- Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră tip I, închise cu dop din cauciuc clorobutilic, sigilate cu capsă din aluminiu, cu disc din polipropilenă, a câte 20 ml soluție injectabilă
- Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră tip I, închise cu dop din cauciuc clorobutilic, sigilate cu capsă din aluminiu, cu disc din polipropilenă, a câte 50 ml soluție injectabilă
- Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră tip I, închise cu dop din cauciuc clorobutilic, sigilate cu capsă din aluminiu, cu disc din polipropilenă, a câte 100 ml soluție injectabilă
- Cutie cu 6 flacoane din sticlă incoloră tip I, închise cu dop din cauciuc clorobutilic, sigilate cu capsă din aluminiu, cu disc din polipropilenă, a câte 200 ml soluție injectabilă
- Cutie cu 10 flacoane din polipropilenă, închise cu dop din cauciuc, prevăzute cu capac cu filet din polipropilenă, cu inel de sigilare, a câte 50 ml soluție injectabilă
- Cutie cu 10 flacoane din polipropilenă, închise cu dop din cauciuc, prevăzute cu capac cu filet din polipropilenă, cu inel de sigilare, a câte 100 ml soluție injectabilă
- Cutie cu 10 flacoane din polipropilenă, închise cu dop din cauciuc, prevăzute cu capac cu filet din polipropilenă, cu inel de sigilare, a câte 200 ml soluție injectabilă

Visipaque 320 mg I/ml soluție injectabilă

- Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră tip I, închise cu dop din cauciuc clorobutilic, sigilate cu capsă din aluminiu, cu disc din polipropilenă, a câte 20 ml soluție injectabilă
- Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră tip I, închise cu dop din cauciuc clorobutilic, sigilate cu capsă din aluminiu, cu disc din polipropilenă, a câte 50 ml soluție injectabilă
- Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră tip I, închise cu dop din cauciuc clorobutilic, sigilate cu capsă din aluminiu, cu disc din polipropilenă, a câte 100 ml soluție injectabilă
- Cutie cu 6 flacoane din sticlă incoloră tip I, închise cu dop din cauciuc clorobutilic, sigilate cu capsă din aluminiu, cu disc din polipropilenă, a câte 200 ml soluție injectabilă
- Cutie cu 10 flacoane din polipropilenă, închise cu dop din cauciuc, prevăzute cu capac cu filet din polipropilenă, cu inel de sigilare, a câte 50 ml soluție injectabilă
- Cutie cu 10 flacoane din polipropilenă, închise cu dop din cauciuc, prevăzute cu capac cu filet din polipropilenă, cu inel de sigilare, a câte 100 ml soluție injectabilă
- Cutie cu 10 flacoane din polipropilenă, închise cu dop din cauciuc, prevăzute cu capac cu filet din polipropilenă, cu inel de sigilare, a câte 200 ml soluție injectabilă

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fiecare flacon este destinat pentru utilizare la un singur pacient.

Similar tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, înainte de utilizare, Visipaque trebuie inspectat vizual pentru a observa prezența de particule străine, modificări de culoare și integritatea flaconului.

Produsul trebuie tras în seringă imediat înainte de utilizare. Visipaque poate fi încălzit la temperatura corpului înainte de administrare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GE Healthcare AS

P.O. Box 4220 Nydalen, NO-0401 Oslo, Norvegia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2481/2010/01-02-03-04-05-06-07

2482/2010/01-02-03-04-05-06-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației-Aprilie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie, 2019