CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Visipaque, 550 mg/ml, (270 mg I/ml), roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 550 mg jodiksanolu (*Iodixanolum*), co odpowiada stężeniu 270 mg I/ml.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Produkt leczniczy zawiera 0,76 mg (0,03 mmol) sodu w każdym mililitrze roztworu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów, którzy kontrolują zawartość sodu w diecie (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań
Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór wodny

Jodiksanol jest niejonowym, dimerycznym, sześciojodowym, rozpuszczalnym w wodzie środkiem kontrastowym. Czyste roztwory wodne jodiksanolu, we wszystkich klinicznie stosowanych stężeniach, mają osmolalność mniejszą niż krew pełna czy niejonowe monomeryczne środki kontrastowe w odpowiadających stężeniach. Izotoniczność produktu leczniczego Visipaque w stosunku do płynów ustrojowych uzyskano poprzez dodatek elektrolitów. Wartości osmolalności i lepkości produktu leczniczego przedstawiono poniżej:

Stężenie	Osmolalność* mOsm/ kg H_2O 37˚C	Lepkość (mPa · s) 20˚C	Lepkość (mPa · s) 37˚C
270 mg I/ ml	290	11,3	5,8

*Metoda: osmometria parowo – ciśnieniowa

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Produkt leczniczy Visipaque jest stosowany do kardioangiografii, angiografii mózgowej (konwencjonalnej), arteriografii obwodowej (konwencjonalnej), angiografii brzusznej (m.in. DSA – dotętnicza cyfrowa angiografia subtrakcyjna), urografii, flebografii, w tomografii komputerowej wzmocnionej kontrastowo.
Mielografia lędźwiowa, piersiowa i szyjna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie może różnić się w zależności od typu badania, wieku, wagi, pojemności minutowej serca, ogólnego stanu pacjenta oraz techniki podania. Zazwyczaj stosuje się takie same stężenia oraz ilości jodu, jak w przypadku innych powszechnie używanych jodowych środków kontrastowych, jednak w niektórych typach badań można uzyskać klinicznie użyteczne informacje stosując nieco mniejsze stężenia jodu.
Przed podaniem produktu leczniczego oraz po jego zakończeniu należy zapewnić właściwe nawodnienie pacjenta, tak samo jak jest to konieczne przy stosowaniu innych środków kontrastowych.
Produkt leczniczy przeznaczony jest do stosowania dożylnego, dotętniczego, dokanałowego.
W tabeli podano zalecane dawkowanie produktu leczniczego. Dawki do wstrzyknięć dotętniczych dotyczą pojedynczego podania i można je powtarzać.

Podanie dotętnicze

Wskazania (Rodzaj badania)	**Zalecane stężenie**	**Zalecana objętość**
Arteriografia		
wybiórcza tętnic mózgowych	270/320[(1)] mg I/ml	5-10 ml / wstrzyknięcie
aortografia	270/320 mg I/ml	40-60 ml / wstrzyknięcie
naczyń obwodowych	270/320 mg I/ml	30-60 ml / wstrzyknięcie
selektywna cyfrowa angiografia subtrakcyjna tętnic trzewnych	270 mg I/ml	10-40 ml / wstrzyknięcie
Kardioangiografia		
Dorośli		
wstrzyknięcie do komory lewej i korzenia aorty	320 mg I/ml	30-60 ml / wstrzyknięcie
wybiórcza koronarografia	320 mg I/ml	4-8 ml / wstrzyknięcie
Dzieci	270/320 mg I/ml	W zależności od wieku, masy ciała i rodzaju patologii. Zalecana całkowita dawka maksymalna 10 mg/kg mc.

Podanie dożylne

Wskazania (Rodzaj badania)	**Zalecane stężenie**	**Zalecana objętość**
Urografia		
dorośli	270/320 mg I/ml	40-80 ml[(2)]
dzieci < 7 kg	270/320 mg I/ml	2-4 ml/kg mc.
dzieci >7 kg	270/320 mg I/ml	2-3 ml/kg mc.
		Wszystkie dawki zależne od wieku, wagi i patologii (maks. 50 ml)
Flebografia	270 mg I/ml	50-150 ml/ kończynę
Tomografia komputerowa wzmocniona kontrastem (CT)		
Dorośli TK głowy TK ciała	 270/320 mg I/ml 270/320 mg I/ml	 50-150 ml 75-150 ml

Dzieci TK głowy i ciała	270/320 mg I/ml	2-3 ml/kg do 50 ml (w szczególnych przypadkach maks. do 150 ml)

<u>Podanie do kanału kręgowego</u>

Wskazania/ Rodzaj badania	Zalecane stężenie	Zalecana objętość
Mielografia lędźwiowa i piersiowa (z dojścia lędźwiowego)	270 mg I/ml lub 320 mg I/ml	10-12 ml(3) lub 10 ml(3)
Mielografia szyjna (z dojścia szyjnego i lędźwiowego)	270 mg I/ml lub 320 mg I/ml	10-12 ml(3) lub 10 ml(3)

(1) Badano oba stężenia, jednak stężenie 270 mg I/ml jest zalecane w większości przypadków.
(2) Podczas urografii, gdy jest to wymagane, można zastosować większą dawkę.
(3) Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, nie należy przekraczać dawki 3,2 g jodu w podanej całkowitej dawce produktu leczniczego.

<u>Osoby w podeszłym wieku:</u> dawkowanie jak dla innych dorosłych osób.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (jodiksanol) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Tyreotoksykoza przebiegająca z widocznymi objawami.
Potwierdzone ciężkie reakcje na Visipaque.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

<u>Ogólne ostrzeżenia dotyczące stosowania wszystkich niejonowych środków kontrastowych</u>

<u>Reakcje nadwrażliwości</u>
Specjalnej uwagi wymagają pacjenci z alergią w wywiadzie, astmą oraz niekorzystnymi, nieprzewidzianymi reakcjami na jodowe środki kontrastowe.
W takich przypadkach należy rozważyć zastosowanie premedykacji glikokortykosteroidami lub środkami blokującymi receptory histaminowe H_1 i H_2.
Uważa się, że ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji po podaniu produktu leczniczego Visipaque jest niewielkie. Należy jednak pamiętać, iż jodowe środki kontrastowe mogą wyzwalać reakcje anafilaktoidalne lub inne objawy nadwrażliwości. W związku z powyższym należy z wyprzedzeniem zaplanować i przygotować niezbędne produkty lecznicze oraz sprzęt, konieczne do zastosowania w takiej sytuacji. Przez cały okres badania radiologicznego należy utrzymywać w naczyniu żylnym kaniulę lub cewnik zapewniający natychmiastowy dostęp.

Należy zawsze brać pod uwagę możliwość wystąpienia rekcji nadwrażliwości, w tym poważnych, zagrażających życiu oraz śmiertelnych reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. Większość ciężkich działań niepożądanych występuje w przeciągu pierwszych 30 minut po podaniu środka kontrastowego. Istnieje również możliwość wystąpienia opóźnionych reakcji nadwrażliwości (pojawiających się 1 godzinę po podaniu lub później).

Pacjentów należy obserwować przez co najmniej 30 minut po podaniu produktu leczniczego Visipaque.

Pacjenci przyjmujący jednocześnie produkty lecznicze blokujące receptor β-adrenergiczny mogą mieć nietypowe objawy reakcji nadwrażliwości, które mogą być mylone z objawami związanymi z pobudzeniem nerwu błędnego.
Stosowanie produktów leczniczych blokujących receptor β-adrenergiczny może powodować większą skłonność do skurczu oskrzeli po podaniu środków kontrastowych u pacjentów chorujących na astmę i może zmniejszać odpowiedź na leczenie adrenaliną.

Koagulopatia
W porównaniu z jonowymi środkami kontrastowymi, środki niejonowe w mniejszym stopniu wpływają na układ krzepnięcia w warunkach *in vitro*.
Zgłaszano przypadki krzepnięcia krwi po kontakcie ze strzykawkami zawierającymi środki kontrastowe, w tym środki niejonowe. Zastosowanie strzykawek plastikowych, zamiast szklanych, zmniejsza prawdopodobieństwo krzepnięcia krwi *in vitro*, jednak nie eliminuje go całkowicie.
Zgłaszano ciężkie, rzadko śmiertelne, przypadki powikłań zakrzepowo-zatorowych prowadzących do zawału mięśnia sercowego oraz udaru mózgu występujące podczas procedur angiokardiograficznych z zastosowaniem zarówno jonowych jak i niejonowych środków kontrastowych.
Na rozwój powikłań zakrzepowo-zatorowych może wpływać również wiele innych czynników, w tym czas trwania zabiegu, materiał, z którego wykonano cewnik i strzykawkę, stan zaawansowania choroby podstawowej oraz jednoczesne stosowanie produktów leczniczych. Z tego względu, należy drobiazgowo przestrzegać właściwej techniki wykonywania angiografii, poświęcając szczególną uwagę na prawidłowe manipulowanie cewnikiem oraz prowadnikiem, zastosowanie systemów rozgałęziających i (lub) trójstronnych zaworów odcinających, konieczność częstego przepłukiwania cewnika heparynizowaną solą fizjologiczną oraz minimalizację czasu trwania procedury, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zakrzepu lub zatoru związanego z badaniem.

Należy zapewnić natychmiastowy dostęp do niezbędnych, zaawansowanych środków ratujących życie.

Należy objąć opieką pacjentów cierpiących na homocystynurię (ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych).

Nawodnienie
Przed oraz po podaniu środka kontrastowego należy zapewnić właściwe nawodnienie pacjenta. Dotyczy to szczególnie chorych z białaczką, cukrzycą, zaburzeniami czynności nerek, jak również niemowląt, małych dzieci oraz osób w podeszłym wieku. Niemowlęta (w wieku poniżej 1 roku), a szczególnie noworodki, są wrażliwe na zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz zmiany hemodynamiczne.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe
Szczególną uwagę należy także zwrócić na pacjentów z poważnymi chorobami serca oraz nadciśnieniem płucnym. Mogą u nich wystąpić zaburzenia hemodynamiczne i zaburzenia rytmu serca. W rzadkich przypadkach występowały ciężkie, zagrażające życiu reakcje lub zgony spowodowane zaburzeniami sercowo-naczyniowymi takimi jak zatrzymanie akcji serca, zatrzymanie krążenia i oddechu oraz zawał mięśnia sercowego.

Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego
Podczas stosowania jodiksanolu notowano przypadki encefalopatii (patrz punkt 4.8).
Objawami encefalopatii po podaniu środka kontrastującego mogą być takie zaburzenia neurologiczne, jak ból głowy, zaburzenia widzenia, ślepota korowa, splątanie, drgawki, utrata koordynacji, niedowład połowiczy, afazja, utrata przytomności, śpiączka i obrzęk mózgu, występujące w ciągu minut lub godzin po podaniu jodiksanolu i zazwyczaj ustępujące po kilku dniach.

Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami, które prowadzą do przerwania integralności bariery krew-mózg (BKM), co może prowadzić do zwiększonej przepuszczalności

środków kontrastujących przez BKM i zwiększać tym samym ryzyko encefalopatii. Szczególną troską należy objąć pacjentów z ostrymi patologiami mózgowymi, nowotworami czy padaczką w wywiadzie, ze względu na zwiększone ryzyko drgawek. Także u osób uzależnionych od alkoholu lub narkotyków występuje obniżony próg drgawkowy oraz obniżony próg występowania reakcji neurologicznych. Ze względu na podawanie donaczyniowe, należy zachować ostrożność u pacjentów z ostrym udarem mózgu lub ostrym krwawieniem wewnątrzczaszkowym, a także u pacjentów z zaburzeniami bariery krew-mózg, z obrzękiem mózgu lub z ostrą demielinizacją.

Jeśli zachodzi obawa wystąpienia encefalopatii po podaniu środka kontrastującego, należy przerwać podawanie jodiksanolu i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne.

Zaburzenia czynności nerek
Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia nefropatii wywołanej podaniem środków kontrastowych są pierwotne zaburzenia nerek. Cukrzyca oraz objętość podanego jodowego środka kontrastowego stanowią dodatkowe czynniki predysponujące do rozwoju tego schorzenia u pacjentów z istniejącymi już zaburzeniami nerek. Innymi czynnikami predysponującymi są: odwodnienie, zaawansowana arterioskleroza, zmniejszony przepływ nerkowy oraz obecność innych czynników potencjalnie nefrotoksycznych, takich jak niektóre produkty lecznicze czy rozległe zabiegi chirurgiczne.
Aby zapobiec wystąpieniu ostrej niewydolności nerek występującej po podaniu środków kontrastowych specjalną opieką należy również otoczyć chorych z uprzednio istniejącą niewydolnością nerek oraz cukrzycą.

Chorzy z paraproteinemiami (mielomatoza, makroglobulinemia Waldenström'a) znajdują się również w grupie zwiększonego ryzyka.

Postępowanie zapobiegawcze:
- identyfikacja grupy ryzyka;
- zapewnienie właściwego nawodnienia; jeśli zachodzi potrzeba, wlew dożylny powinien być rozpoczęty przed zabiegiem i utrzymywany przez cały czas, aż do całkowitego usunięcia środka kontrastowego przez nerki;
- unikanie dodatkowego obciążenia nerek, jakim jest równoczesne stosowanie produktów leczniczych o potencjalnych właściwościach nefrotoksycznych, doustnych produktów leczniczych stosowanych podczas cholecystografii, zacisków naczyniowych, angioplastyki tętnicy nerkowej lub innych rozległych zabiegów chirurgicznych, aż do momentu kiedy środek kontrastowy nie zostanie całkowicie usunięty z organizmu;
- ograniczenie dawki środka kontrastowego do minimum;
- opóźnienie powtórnego podania środka kontrastowego, aż do momentu, kiedy parametry czynności nerek powrócą do wartości wyjściowej.

Jodowe środki kontrastowe można podawać pacjentom poddawanym hemodializie ponieważ środki te są usuwane w trakcie dializy.

Pacjenci chorzy na cukrzycę przyjmujący metforminę
W celu uniknięcia kwasicy mleczanowej u diabetyków przyjmujących metforminę, przed podaniem środków kontrastowych należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy.

(1) Pacjenci z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 (stadium 1 i 2 przewlekłej choroby nerek) mogą kontynuować zalecane przyjmowanie metforminy.

(2) Pacjenci z eGFR 30-59 ml/min/1,73 m^2 (stadium 3 przewlekłej choroby nerek)
- Pacjenci otrzymujący środek kontrastowy dożylnie, z eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m^2 mogą kontynuować zalecane przyjmowanie metforminy.
- U pacjentów otrzymujących środek kontrastowy dotętniczo oraz otrzymujących środek kontrastowy dożylnie, przy eGFR 30-44 ml/min/1,73 m^2 należy przerwać podawanie metforminy na 48 godzin przed podaniem środka kontrastowego i nie wznawiać przed

upływem 48 godzin po podaniu środka kontrastowego oraz stwierdzeniem, że czynność nerek nie uległa pogorszeniu.

(3) U pacjentów z eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 (stadium 4 i 5 przewlekłej choroby nerek) lub ze współistniejącą chorobą powodującą osłabienie czynności wątroby lub hipoksję, metformina jest przeciwwskazana. Jodowe środki kontrastowe nie powinny być podawane.

(4) W nagłych przypadkach u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z niepewnością co do ich stanu, lekarz powinien oszacować stosunek korzyści do ryzyka przed podaniem środka kontrastowego. Metformina powinna zostać odstawiona od chwili podania środka kontrastowego. Po zakończeniu procedury należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia objawów kwasicy mleczanowej. Przyjmowanie metforminy należy wznowić po 48 godzinach od podania środka kontrastowego, jeżeli poziom kreatyniny w surowicy/eGFR nie uległ zmianie w stosunku do poziomu stwierdzonego przed badaniem.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Należy zwrócić szczególną uwagę na chorych z jednoczesnymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby, ponieważ klirens jodiksanolu może być znacznie wydłużony. Chorym leczonym dializami można podawać środki kontrastowe. Nie jest konieczna zależność czasu podania środka kontrastowego od przeprowadzania dializy.

Miastenia
Podanie środka kontrastowego może zaostrzyć objawy u chorych z miastenią.

Guz chromochłonny nadnerczy
Należy zachować ostrożność przy podawaniu jodowego środka kontrastowego pacjentom z guzem chromochłonnym nadnerczy lub z jego podejrzeniem.
Pacjentom z guzem chromochłonnym nadnerczy, poddawanym zabiegom, należy przed rozpoczęciem badania podać produkty lecznicze blokujące receptory α. Pozwoli to uniknąć przełomu nadciśnieniowego.

Zaburzenia czynności tarczycy
Pacjenci z widoczną, ale jeszcze nie zdiagnozowaną nadczynnością tarczycy, pacjenci z utajoną nadczynnością tarczycy (np. posiadający wole guzkowe) i pacjenci z funkcjonalną autonomią (często np. pacjenci w podeszłym wieku, szczególnie z regionów objętych niedoborem jodu) są bardziej narażeni na ostrą tyreotoksykozę po zastosowaniu jodowych środków kontrastowych. U takich pacjentów należy ocenić dodatkowe ryzyko przed zastosowaniem jodowego środka kontrastowego. U pacjentów z podejrzeniem nadczynności tarczycy, przed podaniem środka kontrastowego, można rozważyć wykonanie badań czynności tarczycy i (lub) zastosować profilaktyczne leczenie tyreostatyczne. Pacjenci objęci ryzykiem powinni być obserwowani pod kątem rozwoju tyreotoksykozy w ciągu najbliższych tygodni po wstrzyknięciu produktu.
Zgłaszano przypadki testów czynnościowych tarczycy wykazujących niedoczynność tarczycy lub obniżenie jej funkcji po podaniu jodowych środków kontrastowych dorosłym i dzieciom, w tym niemowlętom. Niektórzy pacjenci byli leczeni na niedoczynność tarczycy.

Dzieci i młodzież
Szczególną uwagę należy zwrócić na dzieci leczone w wieku poniżej 3 lat, ponieważ wystąpienie niedoczynności tarczycy we wczesnym okresie życia może być szkodliwe dla rozwoju motorycznego, słuchowego i poznawczego oraz może wymagać przejściowej terapii zastępczej z zastosowaniem T4. Zgłaszana częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów w wieku poniżej 3 lat, którzy byli narażeni na jodowe środki kontrastowe, wynosiła od 1,3% do 15% w zależności od wieku badanych i dawki jodowego środka kontrastującego oraz częściej obserwowano tę niedoczynność u noworodków i wcześniaków. Noworodki mogą być również narażone na jodowy środek kontrastowy za pośrednictwem matki w czasie ciąży. U wszystkich pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 3 lat po ekspozycji na jodowe środki kontrastowe należy ocenić czynność tarczycy.

W przypadku stwierdzenia niedoczynności tarczycy należy rozważyć konieczność leczenia i monitorować czynność tarczycy do czasu jej unormowania.

Pozanaczyniowe podanie produktu leczniczego Visipaque
Nie opisano skutków przypadkowego pozanaczyniowego podania produktu leczniczego Visipaque. Produkt leczniczy jest izotoniczny i wydaje się, że ból i obrzęk powinny być mniej nasilone, niż po przypadkowym pozanaczyniowym podaniu środków hiperosmolarnych.
Jeśli przypadkowo dojdzie do pozanaczyniowego podania środka, zaleca się ochłodzenie i uniesienie kończyny. W przypadku wystąpienia zespołów ciasnoty przedziałów powięziowych może być konieczna chirurgiczna dekompresja.

Czas obserwacji pacjenta po podaniu produktu leczniczego Visipaque
Po podaniu środka kontrastowego pacjent powinien być obserwowany przez co najmniej 30 minut, ponieważ większość ciężkich działań niepożądanych występuje w tym czasie. Doświadczenia wskazują, że możliwe jest również wystąpienie opóźnionych reakcji nadwrażliwości, pojawiających się do kilkunastu godzin lub dni od podania produktu leczniczego.

Podanie do kanału kręgowego
Po mielografii pacjent powinien przez 1 godzinę odpoczywać z głową i klatką piersiową uniesioną o 20 stopni. Następnie chory może opuścić gabinet, należy go jednak uprzedzić, że nie powinien się schylać. Jeśli pozostaje w łóżku, w pozycji leżącej, głowa oraz klatka piersiowa powinny być uniesione przez 6 godzin. W tym czasie należy szczególnie obserwować pacjentów z niskim progiem drgawkowym. Pacjenci leczeni ambulatoryjnie nie powinni pozostawać bez osoby towarzyszącej przez 12 do 24 godzin.

Histerosalpingografia
Histerosalpingografii nie należy wykonywać u kobiet w ciąży ani u kobiet, u których występuje ostre zapalenie narządów miednicy mniejszej (ang. pelvic inflammatory disease – PID).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód
Produkt leczniczy zawiera 0,76 mg sodu w każdym mililitrze roztworu, co odpowiada 0,038% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wszystkie jodowe środki kontrastowe mogą zaburzać testy czynnościowe tarczycy. Z tego względu zdolność wiązania jodu przez tarczycę może być zmniejszona do kilku tygodni po badaniu.

Wysokie stężenie środka kontrastowego w surowicy i moczu może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych. Dotyczy to oznaczeń bilirubiny, białek oraz substancji nieorganicznych, takich jak żelazo, miedź, wapń i fosforany. Z tego względu nie należy oznaczać stężenia tych substancji w dniu badania radiologicznego.

Podanie jodowych środków kontrastowych może powodować przejściowe zaburzenia czynności nerek, które mogą doprowadzić do wystąpienia kwasicy u pacjentów chorych na cukrzycę, przyjmujących metforminę (patrz punkt 4.4).

U pacjentów, którzy przyjmowali interleukinę-2 na krócej niż 2 tygodnie przed badaniem z zastosowaniem jodowego środka kontrastowego istnieje zwiększone ryzyko powstania opóźnionych reakcji, takich jak reakcje skórne oraz objawy przypominające grypę.

Istnieją dowody wskazujące, że stosowanie produktów leczniczych blokujących receptory β-adrenergiczne stanowi czynnik ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych po podaniu środków

kontrastowych stosowanych w rentgenodiagnostyce (obserwowano przypadki występowania ostrego nadciśnienia po podaniu środków kontrastowych pacjentom stosującym produkty lecznicze blokujące receptory β-adrenergiczne).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Visipaque u kobiet w okresie ciąży.
Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję, rozwój zarodka lub płodu, przebieg ciąży lub rozwój około- i pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).
Badania nad wpływem na reprodukcję wykonane u zwierząt nie zawsze można odnieść do ludzi, dlatego produkt powinien być stosowany u kobiet w ciąży jedynie w razie konieczności.

Ponieważ u kobiet będących w ciąży, jeśli to możliwe, należy unikać ekspozycji na promieniowanie rentgenowskie, należy rozważyć, czy korzyści związane z badaniem radiologicznym, z lub bez podania środka kontrastowego, przewyższają potencjalne ryzyko.
Nie należy stosować produktu leczniczego Visipaque u kobiet w ciąży, chyba, że korzyści przewyższają ryzyko, a lekarz uzna badanie za niezbędne.

U noworodków, które były narażone na jodowe środki kontrastowe *in utero*, zaleca się monitorowanie czynności tarczycy (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią
Środek kontrastowy w niewielkich ilościach przenika do mleka kobiet karmiących piersią oraz w niewielkich ilościach jest wchłaniany przez jelita. Karmienie piersią może być kontynuowane w czasie, gdy środek kontrastowy podawany jest matce.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Niemniej jednak, nie zaleca się prowadzenia pojazdów oraz obsługiwania maszyn w czasie 24 godzin od dokanałowego podania produktu leczniczego.
Podanie do kanału kręgowego może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej podano możliwe reakcje niepożądane, które mogą wystąpić w trakcie badania radiograficznego, w tym z zastosowaniem produktu leczniczego Visipaque.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Visipaque są zwykle łagodne lub umiarkowane i przejściowe. Ciężkie działania niepożądane, w tym przypadki śmiertelne, obserwowano bardzo rzadko. Obejmowały one przewlekłą, zaostrzoną niewydolność nerek, ostrą niewydolność nerek, wstrząs anafilaktyczny lub anafilaktoidalny, objawy ze strony serca w przebiegu reakcji nadwrażliwości (zespół Kounisa), zatrzymanie akcji serca lub zatrzymanie krążenia i oddechu oraz zawał mięśnia sercowego. Do wystąpienia reakcji ze strony serca może przyczynić się choroba podstawowa lub zabieg.

Reakcje nadwrażliwości mogą występować w postaci objawów ze strony układu oddechowego oraz w postaci reakcji skórnych. Mogą one obejmować duszności, wysypkę, rumień, pokrzywkę, świąd, ciężkie reakcje skórne, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, gorączkę, obrzęk krtani, skurcz oskrzeli lub obrzęk płuc. U pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi obserwowano przypadki zapalenia naczyń oraz występowanie objawów przypominających zespół Stevensa-Johnsona.
Mogą one wystąpić natychmiast po podaniu środka kontrastowego lub kilka dni później.

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić niezależnie od dawki i sposobu podania. Łagodne objawy mogą być pierwszym sygnałem ciężkich reakcji anafilaktoidalnych lub wstrząsu anafilaktoidalnego. Należy wtedy natychmiast przerwać podawanie środka kontrastowego i w razie potrzeby rozpocząć odpowiednie leczenie donaczyniowe. U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze blokujące receptory β-adrenergiczne mogą wystąpić nietypowe objawy reakcji nadwrażliwości, które mogą być mylone z objawami związanymi z pobudzeniem nerwu błędnego.

Po podaniu jodowych środków kontrastowych często obserwuje się niewielki, przejściowy wzrost stężenia kreatyniny w osoczu, który z reguły nie ma znaczenia klinicznego.

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:
- bardzo często (≥1/10),
- często (≥1/100 do <1/10),
- niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100),
- rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000),
- bardzo rzadko (<1/10 000),
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstości występowania działań niepożądanych są oparte na dokumentacji klinicznej oraz na opublikowanych wynikach badań, obejmujących ponad 57 705 pacjentów.

Podanie donaczyniowe (dożylne i dotętnicze)
Działania niepożądane po podaniu jodowych środków kontrastowych są zwykle łagodne lub umiarkowane, przejściowe i mniej częste po podaniu środków niejonowych niż po podaniu środków jonowych. Ciężkie działania niepożądane, jak również przypadki śmiertelne, są obserwowane bardzo rzadko.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Częstość nieznana: trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego
Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości.
Częstość nieznana: wstrząs anafilaktyczny/anafilaktoidalny, reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne, w tym zagrażające życiu lub śmiertelna anafilaksja.

Zaburzenia endokrynologiczne
Częstość nieznana: nadczynność tarczycy, przejściowa niedoczynność tarczycy.

Zaburzenia psychiczne
Bardzo rzadko: pobudzenie, lęk.
Częstość nieznana: stan splątania.

Zaburzenia układu nerwowego
Niezbyt często: bóle głowy.
Rzadko: zawroty głowy, zaburzenia sensoryczne, w tym zaburzenia smaku, parestezje, zaburzenia węchu.
Bardzo rzadko: udar naczyniowy mózgu, omdlenia, drżenie (przejściowe), hipoestezja. Jodiksanol może przekroczyć barierę krew-mózg, co umożliwia wychwyt środka przez korę mózgową i jest widoczne w obrazie CT do następnego dnia po badaniu. Może to powodować przejściowe splątanie i ślepotę korową.
Częstość nieznana: śpiączka, zaburzenia motoryczne, zaburzenia świadomości, drgawki, przejściowe encefalopatie indukowane wynaczynieniem kontrastu, które mogą objawiać się jako sensoryczne, ruchowe lub ogólne zaburzenia neurologiczne (w tym amnezja, omamy, paraliż, niedowład, dezorientacja, przejściowe zaburzenia mowy, afazja, dyzartia).

Zaburzenia oka
Bardzo rzadko ślepota korowa (przemijająca), przejściowe zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie), obrzęk powiek.

Zaburzenia serca
Rzadko: arytmia (w tym bradykardia i tachykardia), zawał mięśnia sercowego.
Bardzo rzadko: zatrzymanie akcji serca, kołatanie serca.
Częstość nieznana: niewydolność serca, zatrzymanie krążenia i oddechu, zaburzenia przewodnictwa serca, hipokinezy komorowe, zakrzepica tętnic wieńcowych, dusznica bolesna, skurcz tętnic wieńcowych.

Zaburzenia naczyniowe
Niezbyt często: uderzenia gorąca.
Rzadko: spadek ciśnienia tętniczego krwi.
Bardzo rzadko: nadciśnienie tętnicze, niedokrwienie.
Częstość nieznana: skurcz tętnicy, zakrzepica, zakrzepowe zapalenie żył, wstrząs.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Rzadko: kaszel, kichanie.
Bardzo rzadko: duszność, podrażnienie gardła, obrzęk krtani, obrzęk gardła.
Częstość nieznana: obrzęk płucny, skurcz oskrzeli, ucisk w gardle, zatrzymanie oddechu, niewydolność oddechowa.

Zaburzenia żołądka i jelit
Niezbyt często: nudności, wymioty.
Bardzo rzadko: uczucie dyskomfortu lub bólu w jamie brzusznej, biegunka.
Częstość nieznana: ostre zapalenie trzustki, nasilenie zapalenia trzustki, powiększenie gruczołu ślinowego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Niezbyt często: wysypka lub wykwity polekowe, świąd, pokrzywka.
Rzadko: rumień.
Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, nadmierna potliwość.
Częstość nieznana: rumień trwały, pęcherzowe lub złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwicza toksyczna nekroliza naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi.

Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej
Rzadko: ból w obwodowym odcinku kończyny.
Bardzo rzadko: bóle pleców, skurcze mięśni.
Częstość nieznana: bóle stawowe.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Często: przejściowy wzrost wartości kreatyniny po zastosowaniu jodowych środków kontrastowych, niemający jednak znaczenia klinicznego.
Niezbyt często: ostre uszkodzenie nerek lub nefropatia toksyczna (nefropatia kontrastowa, ang. *contrast-induced nephropathy*, CIN).
Bardzo rzadko: niewydolność nerek, w tym ostra niewydolność nerek. Opisano przypadki śmiertelne u chorych z grupy wysokiego ryzyka.
Częstość nieznana: podwyższony poziom kreatyniny we krwi.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Bardzo często: łagodne uczucie ciepła i zimna, uczucie gorąca podczas obwodowej angiografii.
Niezbyt często: uczucie gorąca, ból w klatce piersiowej.

Rzadko: ból, uczucie dyskomfortu, dreszcze (drżenia), gorączka, reakcje w miejscu podania, w tym wybroczyny, uczucie zimna.
Bardzo rzadko: osłabienie (np. zmęczenie, złe samopoczucie), obrzęk twarzy, obrzęk zlokalizowany
Częstość nieznana: opuchlizna.

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach
Częstość nieznana: jodzica. Zespół objawia się obrzękiem i wzmożonym napięciem ślinianek, które utrzymuje się do 10 dni po badaniu.

Reakcje typu nadwrażliwości
Rzadko: duszność, wysypka, rumień, pokrzywka, świąd lub obrzęk naczynioruchowy.
Objawy mogą wystąpić natychmiast po podaniu środka lub w kilka dni później. Może dojść do spadku ciśnienia tętniczego i gorączki.
Rzadko: ostre do toksycznych reakcje skórne.
Bardzo rzadko: ciężkie reakcje, takie jak obrzęk krtani, skurcz oskrzeli, obrzęk płuc.

Reakcje anafilaktoidalne
Mogą być zależne od dawki i sposobu podania środka. Łagodne objawy mogą być pierwszym sygnałem możliwości wystąpienia ostrej reakcji. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego i rozpocząć leczenie poprzez założoną wcześniej kaniulę dożylną. U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze blokujące receptory β-adrenergiczne mogą wystąpić nietypowe objawy anafilaksji, które mogą być mylone z objawami ze strony układu przywspółczulnego.

Podanie do kanału kręgowego
Działania niepożądane po podaniu dokanałowym mogą występować z opóźnieniem i po upływie godzin lub nawet dni po zakończeniu badania. Częstość ich występowania jest podobna jak po diagnostycznej punkcji lędźwiowej.

Po podaniu innych niejonowych środków kontrastowych obserwowano objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych występujące pod postacią światłowstrętu, odczynu oponowego oraz chemicznego zapalenia opon mózgowych. Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia infekcyjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Zaburzenia układu immunologicznego
Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne.

Zaburzenia układu nerwowego
Niezbyt często: bóle głowy (mogą być nasilone oraz długotrwałe),
Powyższe działanie niepożądane można przypisać utracie płynu z przestrzeni podpajęczynówkowej w związku z punkcją lędźwiową. W części przypadków bóle głowy mogą utrzymywać się przez kilka dni. W czasie nakłucia lędźwiowego wykonywanego podczas badania mielograficznego należy unikać utraty płynu mózgowo-rdzeniowego.
Rzadko: po podaniu innych niejonowych, jodowych środków kontrastowych obserwowano objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, występujące pod postacią światłowstrętu lub sztywności karku. W przypadku pojawienia się takich objawów należy brać także pod uwagę możliwość infekcyjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.
Bardzo rzadko: po podaniu innych niejonowych, jodowych środków kontrastowych obserwowano przemijające zaburzenia czynnościowe mózgu: drgawki, przejściowe splątanie, zaburzenia czucia lub ruchu. U części tych chorych stwierdzano zmiany w zapisie czynności mózgu (EEG).
Częstość nieznana: zawroty głowy, przejściowe encefalopatie indukowane wynaczynieniem kontrastu, które mogą objawiać się jako sensoryczne, ruchowe lub ogólne zaburzenia neurologiczne, w tym amnezja, omamy, paraliż, niedowład, dezorientacja, afazja, zaburzenia mowy, stan splątania.

Zaburzenia żołądka i jelit
Niezbyt często: wymioty.

Częstość nieznana: nudności.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Częstość nieznana: skurcze mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Częstość nieznana: dreszcze, miejscowa bolesność lub ból typu korzeniowego w miejscu nakłucia lędźwiowego.

Histerosalpingografia (HSG)

Zaburzenia układu immunologicznego
Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne.

Zaburzenia układu nerwowego
Niezbyt często: bóle głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit
Niezbyt często: wymioty.
Częstość nieznana: nudności, bóle brzucha.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Bardzo często: krwawienie z pochwy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: gorączka.
Częstość nieznana: dreszcze, reakcje miejscowe.

Artrografia

Zaburzenia układu immunologicznego
Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: miejscowa bolesność.
Częstość nieznana: dreszcze, reakcje miejscowe.

Badanie przewodu pokarmowego

Zaburzenia układu immunologicznego
Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne.

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: biegunki.
Niezbyt często: wymioty.
Częstość nieznana: nudności.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Częstość nieznana: dreszcze, reakcje miejscowe.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek przedawkowanie jest mało prawdopodobne. Czas badania ma decydujące znaczenie w przypadku tolerancji dużych dawek środka przez nerki ($t_{½}$ ~ 2 godzin).
W sytuacji przypadkowego przedawkowania należy uzupełnić wodę oraz elektrolity poprzez wlew dożylny. Czynność nerek należy kontrolować przynajmniej przez 3 następne doby. Jeżeli jest to konieczne, jodiksanol można usunąć z układu krążenia drogą hemodializy.
Nie ma specyficznego antidotum dla tego produktu leczniczego, należy stosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: jodowe środki cieniujące do badania RTG, kod ATC: V08A B09

Mechanizm działania
Organicznie związany jod po wstrzyknięciu pochłania promieniowanie rentgenowskie we krwi i tkankach.

Działanie farmakodynamiczne
Po dożylnym podaniu jodiksanolu u zdrowych ochotników, dla większości parametrów hemodynamicznych, klinicznych, chemicznych i układu krzepnięcia nie stwierdzono znamiennych odchyleń od stanu wyjściowego. Zaobserwowane zmiany były niewielkie i nie miały, jak się uważa, znaczenia klinicznego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Jodiksanol wykazuje tylko niewielki wpływ na czynność nerek. Użycie jodiksanolu u osób chorych na cukrzycę, u których stężenie kreatyniny w surowicy wynosi 1,3-3,5 mg/dl, powoduje jego wzrost o ≥ 0,5 mg/dl u 3% pacjentów, nie obserwowano natomiast wzrostu stężenia kreatyniny ≥ 1,0 mg/dl.
Uwalnianie enzymów (fosfataza alkaliczna, N-acetylo-β-glukozoamidaza) w kanalikach proksymalnych jest mniejsze niż po wstrzyknięciu monomerowych niejonowych środków kontrastowych i jonowych dimerowych środków kontrastowych. Jodiksanol jest dobrze tolerowany przez nerki.
Stwierdzono, że jodiksanol w mniejszym stopniu wpływał na parametry czynnościowe układu sercowo-naczyniowego, takie jak LVEDP, LVSP, częstość akcji serca i czas QT oraz przepływ udowy, niż inne środki cieniujące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja
Jodiksanol ulega szybkiej dystrybucji w organizmie, średni czas połowicznej dystrybucji wynosi około 21 minut.
Objętość dystrybucji jest taka sama jak objętość płynu pozakomórkowego (0,26 l/kg mc.), co świadczy o tym, że jodiksanol jest dystrybuowany tylko w objętości pozakomórkowej.

Nie wykryto metabolitów jodiksanolu. Stopień wiązania z białkami osocza jest mniejszy niż 2%.

Eliminacja
Średni czas połowicznej eliminacji wynosi ok. 2 godzin. Jodiksanol jest wydalany głównie przez nerki drogą filtracji kłębkowej. U zdrowych ochotników, po dożylnym podaniu około 80% podanej dawki w postaci niezmetabolizowanej znajdowało się w moczu w ciągu 4 godzin od podania, a 97% w ciągu 24 godzin. Tylko około 1,2% podanej dawki jest wydalane w ciągu 72 godzin z kałem.
Maksymalne stężenie w moczu pojawia się w czasie około 1 godziny po wstrzyknięciu.
W zakresie zalecanych dawek nie zauważono, by kinetyka produktu leczniczego zależała od wielkości podanej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania układu rozrodczego u szczurów i królików nie wykazały wpływu produktu leczniczego na płodność ani właściwości teratogennych jodiksanolu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trometamol
Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny
Sodu wapnia edetynian
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Chociaż nie stwierdzono niezgodności z innymi produktami leczniczymi, Visipaque nie powinien być bezpośrednio stosowany z innymi produktami leczniczymi i należy go podawać za pomocą osobnej strzykawki.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25˚C.

Produkt leczniczy może być przechowywany w temperaturze 37˚C przez 1 miesiąc.
Chronić od światła i wtórnego promieniowania rentgenowskiego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki i butelki z bezbarwnego szkła zamykane korkami z czarnej gumy chlorobutylowej lub szarej gumy bromobutylowej lub aluminiowymi kapslami i wieczkami polipropylenowymi, w tekturowym pudełku. Butelki polipropylenowe (USB), w tekturowym pudełku.

Fiolki lub butelki z bezbarwnego szkła zamykane korkami z czarnej gumy chlorobutylowej lub szarej gumy bromobutylowej z aluminiowymi kapslami i wieczkami polipropylenowymi, w tekturowym pudełku.
10 fiolek szklanych po 20 ml

10 butelek szklanych po 50 ml
10 butelek szklanych po 100 ml
6 butelek szklanych po 200 ml.

Butelki polipropylenowe (USB) w tekturowym pudełku.
10 butelek PP po 50 ml
10 butelek PP po 100 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych do podawania parenteralnego, przed podaniem należy obejrzeć roztwór znajdujący się w opakowaniu celem wykrycia zmiany zabarwienia lub obecności zanieczyszczeń, oraz sprawdzić, czy opakowanie nie jest uszkodzone.
Visipaque należy pobierać do strzykawki bezpośrednio przed podaniem. Fiolki są przeznaczone do jednorazowego użycia, a niezużytą część produktu leczniczego należy zniszczyć.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.
Przed podaniem, produkt leczniczy można ogrzać do temperatury ciała (37˚C).

Podawanie produktu leczniczego za pomocą pompy infuzyjnej
Środek kontrastowy z butelki o objętości 500 ml należy podawać wyłącznie z użyciem pompy infuzyjnej lub autostrzykawki przystosowanej do podawania takiej objętości. Należy stosować technikę jednokrotnego przebicia korka butelki.

Zestaw do podawania produktu leczniczego musi być za każdym razem wymieniony na nowy.
Niezużytą porcję środka kontrastowego oraz dreny należy zniszczyć pod koniec dnia.
Podając produkt leczniczy Visipaque z pompy infuzyjnej można użyć butelek o mniejszej objętości.
Posługując się pompą należy korzystać z instrukcji dostarczonej przez producenta.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
0485 Oslo
Norwegia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4824

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2000 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 stycznia 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03 września 2026 r.