

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VISIPAQUE 270 mg I/ml ja 320 mg I/ml injektioneste

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine	Vahvuus	Pitoisuus /ml
Jodiksanoli	270 mg I/ml	550 mg vast. 270 mg I/ml
Jodiksanoli	320 mg I/ml	652 mg vast. 320 mg I/ml

Jodiksanoli on ionisoitumaton, dimeerinen, heksajodattu, vesiliukoinen röntgenvarjoaine, joka ei dissosioitu vesiliuoksessa. Kaikissa kliinisesti merkittävässä pitoisuuksissa jodiksanolin puhtaalla vesiliuoksella on matalampi osmolaalisuus kuin kokoverellä tai vastaavan vahvuisilla ionisoitumattomilla monomeerisillä varjoaineilla. Visipaque-injektionesteet on saatu normaalien kehon nesteiden kanssa isotonisiksi lisäämällä elektrolyyttejä. Visipaquen osmolaliteetti- ja viskositeettiarvot ovat seuraavat:

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

* Menetelmä: höyrynpaineosmometria.

Apuaineet:

270 mg I/ml: Lääkevalmiste sisältää natriumia 0,76 mg/ml (0,03 mmol).

320 mg I/ml: Lääkevalmiste sisältää natriumia 0,45 mg/ml (0,02 mmol).

Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Visipaque-injektionesteet ovat kirkkaita, värittömiä tai hieman keltaisia vesiliuoksia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Röntgenvarjoaine aikuisten ja lasten kardioangiografia-, serebraalisiin angiografia- (konventionaalinen), perifeerisiin arteriografia- (konventionaalinen), abdominaalisiin angiografia- (i.a.DSA), urografia-, venografia sekä varjoainetehosteisiin tietokonetomografiatutkimuksiin. Aikuisten lumbaalisiin, torakalisiin ja servikaalisiin myelografiatutkimuksiin. Arthrografia- ja hysterosalpingografiatutkimuksiin (HSG) sekä maha-suolikanavan tutkimuksiin lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Visipaque on käyttövalmiina injektionesteinä, jotka annetaan laskimoon, valtimoon, intratekaalisesti tai kehononteloihin. Ks. oheisen taulukon mukaisesti.

Annos riippuu tutkimusmenetelmästä ja tekniikasta, potilaan iästä, painosta, sydämen minuuttivolyymista sekä hänen yleiskunnostaan. Yleensä käytetään lähes samoja jodipitoisuuksia ja tilavuuksia kuin muilla yleisesti käytetyillä varjoaineilla. Joissakin tutkimuksissa jodiansolilla on saatu riittävä diagnostinen informaatio myös hieman pienemmillä jodipitoisuuksilla. Nesteytyksen on oltava riittävä sekä ennen varjoaineen antoa että sen jälkeen kuten muitakin varjoaineita käytettäessä.

Seuraavassa taulukossa esitetyt annokset ovat vain suuntaa-antavia. Valtimoon annettavat annokset ovat kertainjektioita, joita voi antaa useampia.

VALTIMONSISÄINEN KÄYTTÖ

Indikaatio	Pitoisuus mg I/ml	Annos
Arteriografiat		
aikuiset:		
selekt. serebraalinen	270/320 ⁽¹⁾	5–10 ml/inj.
aortografia	270/320	40–60 ml/inj.
perifeerinen	270/320	30–60 ml/inj.
selekt. viskeraalinen i.a.DSA	270	10–40 ml/inj.
Kardioangiografia		
aikuiset:		
vasen kammio ja aortan juuri inj.	320	30–60 ml/inj.
selekt. koronaariarteriografia	320	4–8 ml/inj.
lapset:		
	270/320	riippuu iästä, painosta ja tutkimuksesta. Suositeltava kokonaisannos kork. 10 ml/kg.

(1) Molemmat pitoisuudet on dokumentoitu, mutta useimmissa tapauksissa suositellaan pitoisuutta 270 mg I/ml.

LASKIMONSISÄINEN KÄYTTÖ

Indikaatio	Pitoisuus mg I/ml	Annos
Urografia		
aikuiset:		
	270/320	40–80 ml ⁽²⁾
lapset < 7 kg:	270/320	2–4 ml/kg
lapset > 7 kg:	270/320	2–3 ml/kg
		Kaikki annokset riippuvat iästä, painosta ja tutkimuksesta (korkeintaan 50 ml).
Venografia	270	50–150 ml/alaraaja
Tietokonetomografia		
pään, <u>aikuiset</u>	270/320	50–150 ml
vartalon, <u>aikuiset</u>	270/320	75–150 ml
pään ja vartalon, <u>lapset</u>	270/320	2–3 ml/kg 50 ml:aan asti (joissakin tapauksissa 150 ml:aan asti)

(2) "High-dose"-urografioissa voidaan käyttää suurempia annoksia.

INTRATEKAALINEN KÄYTTÖ

Indikaatio	Pitoisuus mg I/ml	Annos
------------	----------------------	-------

<u>Aikuiset:</u>		
Lumbaalinen ja torakaalinen myelografia (lumbaalipunktio)	270 tai 320	10–12 ml ⁽³⁾ 10 ml ⁽³⁾
Servikaalinen myelografia (servikaalinen tai lumbaalipunktio)	270 tai 320	10–12 ml ⁽³⁾ 10 ml ⁽³⁾

(3) Mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi jodin 3,2 g:n kokonaisannosta ei saa ylittää.

KÄYTTÖ KEHONONTELOISSA

Indikaatio	Pitoisuus mg I/ml	Annos
		Annos on sovitettava yksilöllisesti optimaalisen kuvantamisen aikaansaamiseksi.
HSG	270	5–10 ml Suositeltu annos voidaan ylittää moninkertaisesti, esim. vaginaan tapahtuvan takaisinvirtauksen vuoksi (tilavuus 40 ml:aan saakka on tutkittu).
Artrografia	270	1–15 ml
Maha-suolikanavan tutkimukset Suun kautta		
Lapset:	270	5 ml/kg 10–240 ml on tutkittu
Peräsuoleen		
Lapset:	270	30–400 ml on tutkittu

Iäkkäät potilaat: Kuten aikuiset.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
Tyreotoksikoosi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleisesti huomattavaa käytettäessä ionisoitumattomia varjoaineita:

Yliherkkyys

Potilaan aiempi allergia, astma tai aiempi reaktio jodia sisältäville varjoaineille antaa aiheen erityiseen valppauteen. Esilääkitystä kortikosteroideilla tai histamiini-H₁- ja -H₂-antagonisteilla voidaan harkita näissä tapauksissa.

Vakavien haittavaikutusten riskin katsotaan olevan Visipaquen käytössä pieni. Jodipitoiset varjoaineet saattavat kuitenkin laukaista anafylaktisen kaltaisia tai muita yliherkkyysreaktioita. Vakavien haittavaikutusten hoitoon tarvittavat lääkkeet ja hoitovälineet tulee pitää aina käyttövalmiina saatavana välittömästi käyttöön. On suositeltavaa aina käyttää koko varjoainetutkimuksen ajan kanyyliä tai katetria nopean suonensisäisen lääkityksen varmistamiseksi.

Yliherkkyysreaktioiden, myös vakavien, hengenvaarallisten, kuolemaan johtavien anafylaktisten/anafylaktoidisten

reaktioiden, mahdollisuus pitää aina ottaa huomioon. Vakavat haittavaikutukset ilmaantuvat useimmiten ensimmäisten 30 minuutin aikana. Myöhään ilmaantuvia (eli 1 tunnin kuluttua annosta tai myöhempään) yliherkkyysoireita voi ilmaantua.

Potilasta pitää tarkkailla vähintään 30 minuutin ajan Visipaquen antamisesta.

Beetasalpaajia käyttävillä potilailla anafylaksian oireet saattavat olla epätyypillisiä ja ne saatetaan tulkita erheellisesti vagaaliseksi reaktioksi. Astmaattisilla potilailla beetasalpaajien käyttö voi madaltaa kynnystä bronkospasmin kehittymiseen varjoaineen antamisen jälkeen ja vähentää vastetta adrenaliinihoitoon.

Koagulopatia

Ionisoitumattomat, jodia sisältävät varjoaineet estävät veren hyytymistä *in vitro* vähemmän kuin ionisoidut varjoaineet. Veren hyytymistä on raportoitu, kun veri on jäänyt kosketuksiin varjoaineen sisältävän ruiskun, myös ionisoitumatonta varjoainetta sisältävän ruiskun, kanssa. Lasiruiskujen korvaamisen muoviruiskuilla on raportoitu vähentävän, mutta ei täysin estävän, veren hyytymisen todennäköisyyden *in vitro*.

Sekä ionisoiduilla että ionisoimattomilla varjoaineilla tehtyjen angio-kardiografisten toimenpiteiden aikana on raportoitu vakavia, harvoin kuolemaan johtaneita, sydäninfarktin tai aivohalvauksen aiheuttaneita tromboembolisia tapahtumia. Huolellinen laskimonsisäinen antotekniikka on siksi välttämätöntä tromboembolisten tapahtumien minimoimiseksi erityisesti angiografisten toimenpiteiden aikana. Monet tekijät, kuten toimenpiteen kesto aika, katetrin ja ruiskun materiaali, perussairauden tila ja samanaikaiset lääkitykset, saattavat edistää tromboembolisten tapahtumien kehittymistä. Tämän vuoksi hyvän angiografisen tekniikan noudattamista suositellaan. Tämä käsittää ohjainlangan ja katetrin huolellisen käsittelyn, letkuston ja/tai kolmitiehanojen käytön, katetriin tiheään huuhtelemisen (esim. heparinisoidulla keittosuolaliuoksella) sekä toimenpiteen kestoajan minimoinnin.

Homokystinuriaa sairastavien potilaiden yhteydessä pitää olla varovainen (tromboembolian riski).

Nesteytys

Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava sekä ennen että jälkeen varjoaineen annon. Nesteytyksestä on huolehdittava erityisesti potilailla, jotka sairastavat multipelaa myeloomaa, diabetes mellitusta tai munuaisten vajaatoimintaa, samoin kuin imeväisillä, pikkulapsilla ja vanhuksilla. Pikkulapset (ikä < 1 vuosi) ja erityisesti vastasyntyneet ovat herkkiä elektrolyyttihäiriöille ja hemodynaamisille muutoksille.

Sydämen ja verisuoniston reaktiot

Varovaisuutta on syytä noudattaa potilailla, jotka kärsivät vakavasta sydänsairaudesta ja pulmonaalihypertensiasta, koska heille saattaa kehittyä hemodynaamisia muutoksia ja arytmioita. Vaikea-asteisia hengenvaarallisia reaktioita ja sydän- ja verisuoniperäisiä kuolemantapauksia, kuten sydänpysähdyksiä, sydän-hengityspysähdyksiä ja sydäninfarkteja on esiintynyt.

Keskushermoston häiriöt

Potilaat, joilla on akuutti aivosairaus, tuumori tai epilepsia, ovat herkkiä kohtauksille ja ansaitsevat erityishuomiota. Myös alkoholisteilla ja huumeiden käyttäjillä on lisääntynyt riski saada kohtauksia tai neurologisia reaktioita. Valmistetta laskimoon annettaessa on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on akuutti aivohalvaus tai akuuttia kallonsisäistä verenvuotoa, potilaan veri-aivoeste on vaurioitunut, potilaalla on aivoedeemaa tai akuuttia myeliinikatoa.

Munuaisten reaktiot

Varjoaineen annosta aiheutuvan munuaissairauden tärkeä riskitekijä on potilaan perussairautena sairastama munuaisten vajaatoiminta. Munuaissairauden kehittymistä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille edistäviä tekijöitä ovat diabetes mellitus ja annettavan jodia sisältävän varjoaineen tilavuus. Muita huolenaiheita ovat elimistön kuivuminen, pitkälle edennyt arterioskleroosi, vähäinen munuaisten perfuusio sekä muut mahdollisesti munuaistoksiset tekijät, kuten tietyt lääkkeet ja suuret leikkaukset.

Varjoaineen annon jälkeen on huomioitava etenkin potilaan jo ennestään heikentynyt munuaisten toiminta ja diabetes mellitus, jotta voidaan estää akuutti munuaisten vajaatoiminta, koska riski on tällöin suurempi.

Lisääntynyt riski on myös paraproteinemiaa sairastavilla (myelooma ja Waldenströmin makroglobulinemia).

Ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä ovat:

- riskipotilaiden tunnistaminen
- riittävästä nesteytyksestä huolehtiminen. Tarvittaessa i.v.-infuusio aloitetaan jo ennen tutkimusta ja sitä jatketaan, kunnes varjoaine on poistunut munuaisten kautta.
- vältetään munuaisiin kohdistuvaa ylimääräistä rasiitusta esim. nefrotoksisten lääkkeiden, oraalisten kolekystografisten varjoaineiden, valtimopuristimien, munuaisarterioiden angioplastian tai suurten leikkausten muodossa, kunnes varjoaine on poistunut elimistöstä
- mahdollisimman pienen annoksen antaminen
- peruutetaan varjoainetutkimusten uusinnat, kunnes munuaisten toiminta palaa tutkimusta edeltävälle tasolle.

Jodia sisältäviä varjoaineita voidaan antaa hemodialyysihoidon saaville potilaille, koska lääkeaine poistuu elimistöstä dialyysin aikana.

Diabeetikot, jotka käyttävät metformiinia

Maitohappoasidoosin välttämiseksi seerumin kreatiniinipitoisuus tulee määrittää metformiinihoitoa saavilla diabeetikoilla ennen jodia sisältävien varjoaineiden laskimonsisäistä antoa.

1. Potilaat, joiden eGFR on ≥ 60 ml/min/1,73 m² (krooninen munuaissairaus, asteet 1 ja 2), voivat jatkaa metformiinin ottamista normaalisti.
2. Potilaat, joiden eGFR on 30–59 ml/min/1,73 m² (krooninen munuaissairaus, aste 3)
 - Potilaat, jotka saavat varjoainetta laskimoon ja joiden eGFR on ≥ 45 ml/min/1,73 m², voivat jatkaa metformiinin ottamista normaalisti.
 - Potilaiden, jotka saavat varjoainetta valtimoon tai jotka saavat varjoainetta laskimoon ja joiden eGFR on 30–44 ml/min/1,73 m², pitää lopettaa metformiinin ottaminen 48 tuntia ennen varjoaineen antamista. Metformiinin ottaminen voidaan aloittaa uudelleen vasta 48 tuntia varjoaineen antamisen jälkeen, jos munuaistoiminta ei ole heikentynyt.
3. Potilaille, joiden eGFR on alle 30 ml/min/1,73 m² (krooninen munuaissairaus, asteet 4 ja 5) tai joilla on samanaikainen maksan toimintaa heikentävä tai hypoksiaa aiheuttava sairaus, metformiini on vasta-aiheista ja jodia sisältäviä varjoaineita pitää välttää.
4. Kiireellisissä tapauksissa, kun potilaan munuaistoiminta on heikentynyt tai sitä ei tunneta, lääkärin on arvioitava varjoainetutkimuksen riski-hyötysuhde ja ryhdyttävä varotoimenpiteisiin. Metformiinin käyttö keskeytetään varjoaineen antamisesta lähtien. Toimenpiteen jälkeen potilasta tarkkaillaan mahdollisten maitohappoasidoosin oireiden varalta. Metformiinihoito pitää aloittaa uudelleen 48 tuntia varjoaineen antamisen jälkeen, jos seerumin kreatiniini/eGFR on pysynyt muuttumattomana kuvantamista edeltävään tasoon nähden.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Erityistä huolenpitoa vaativat ne potilaat, jotka kärsivät sekä munuaisten että maksan toiminnanhäiriöistä, koska heillä varjoaineen poistuminen elimistöstä voi olla huomattavasti hidastunut. Hemodialyysipotilaille voidaan tehdä varjoainetutkimus. Seuraavaa hemodialyysia ei tarvitse ajastaa varjoainetutkimuksen kanssa.

Myasthenia gravis

Jodia sisältävien varjoaineiden anto saattaa vaikeuttaa myastenia graviksen oireita.

Feokromosytooma

Potilaille, jotka sairastavat feokromosytoomaa ja joille tehdään toimenpiteitä, on annettava ennaltaehkäisevästi alfasalpaajia hypertensiivisen kriisin välttämiseksi.

Kilpirauhasen toiminnan häiriöt

Tyreotoksikoosia sairastavat potilaat pitää tutkia huolellisesti ennen jodia sisältävien varjoaineiden antoa.

Hypertyreosipotilaiden yhteydessä pitää noudattaa erityistä varovaisuutta. Potilailla, joilla on monikyhmyinen struuma, on hypertyreosin kehittymisen riski jodia sisältävän varjoaineinjektion jälkeen.

Kilpirauhasen vajaatoimintaan tai tilapäiseen kilpirauhasen suppressioon viittaavia kilpirauhasokokeiden tuloksia on raportoitu, kun jodia sisältävää varjoainetta on annettu aikuis- ja pediatrialle potilaille, myös imeväisille. Jotkut

potilaista saivat hoitoa kilpirauhasen vajaatoimintaan.

Pediatriset potilaat

On syytä olla tietoinen myös mahdollisuudesta aiheuttaa keskosille ohimenevä hypotyreoosi.

Jos äiti on saanut raskauden aikana jodia sisältävää varjoainetta, vastasyntyneen vauvan kilpirauhasen toiminta pitää tarkistaa ensimmäisen elinvuoron aikana. Kilpirauhasen toiminta suositellaan testaamaan uudestaan 2–6 viikon iässä, etenkin jos vastasyntyneen tai keskosena vastasyntyneen syntymäpaino on ollut pieni. Ks. myös kohta 4.6.

Ekstravasaatio

Visipaque-injektio suonen ulkopuolelle aiheuttaa ekstravaskulaarista turvotusta. Injektiokohdan koholla pitämistä ja viilentämistä suositellaan rutiinitoimenpiteenä tällaisissa tapauksissa. Kirurgista dekompressiota saatetaan tarvita, mikäli aitiopaine nousee.

Seuranta-aika

Varjoaineen annon jälkeen potilasta pitää seurata vähintään 30 minuutin ajan, sillä suurin osa haittavaikutuksista ilmenee tämän ajan kuluessa. Viivästyneitä reaktioita saattaa kuitenkin esiintyä myös tuntien tai jopa päivien kuluttua.

Intratekaalinen käyttö

Myelografian jälkeen potilaan pitäisi levätä tunnin ajan pää ja ylävartalo kohotettuina 20° kulmaan. Sen jälkeen hän voi liikkua varovasti, mutta alaspäin kumartumista pitää välttää. Mikäli on kyseessä vuodepotilas, on pää ja ylävartalo pidettävä koholla ensimmäisten 6 tunnin ajan. Potilaita, joilla epäillään olevan tavallista alhaisempi kouristuskyky, on seurattava tämän ajanjakson ajan. Polikliinisiä potilaita ei saa jättää kokonaan yksin ensimmäisten 24 tunnin aikana.

Hysterosalpingografia

Hysterosalpingografiaa ei saa tehdä raskauden aikana eikä akuutin sisäsynnytintulehduksen aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Jodipitoisen varjoaineen käyttö saattaa heikentää munuaistoimintaa tilapäisesti, mikä voi aiheuttaa maitohappoasidoosia diabeetikoilla, jotka saavat metformiinia (Ks. kohta 4.4.).

Potilaalla, joka on saanut interleukiini 2:ta alle kaksi viikkoa ennen injektiota jodipitoisella varjoaineella, on suurentunut riski saada viivästyneitä reaktioita (nuhakuumeen kaltaisia oireita tai ihoreaktioita).

Kaikki jodipitoiset varjoaineet saattavat häiritä kilpirauhasen toimintakokeita. Varjoaineen antamisen jälkeen kilpirauhaskudos pystyy sitomaan vähemmän jodia jopa usean viikon ajan.

Suuret varjoainepitoisuudet seerumissa ja virtsassa voivat häiritä bilirubiinin, proteiinien ja epäorgaanisten aineiden (esim. raudan, kuparin, kalsiumin ja fosfaatin) laboratoriomäärytyksiä. Siksi näitä analyysyjä ei tulisi tehdä tutkimuspäivänä.

Siitä on jonkin verran näyttöä, että beetasalpaajien käyttö on röntgenvarjoaineiden aiheuttamien anafylaktoidisten reaktioiden riskitekijä (röntgenvarjoaineiden käytössä beetasalpaajahoidon aikana on todettu vaikea-asteista hypotensiota).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Visipaque-injektion turvallisuutta raskaudenaikaisessa käytössä ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksia vaikutuksia eikä vaikutuksia alkion- tai sikiönkehitykseen, raskauden kulkuun eikä synnytystä välittömästi edeltävään tai sen jälkeiseen kehitykseen. Raskaana olevien röntgentutkimuksia varjoaineen kanssa tai ilman pitää välttää mikäli mahdollista, ja saatavaa hyötyä tulee arvioida suhteessa mahdolliseen röntgensäteilyn aiheuttamaan riskiin. Jodiksanolia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei saatava hyöty ole suurempi kuin riski ja ellei hoitava lääkäri pidä tutkimusta välttämättömänä. Ks. myös kohta 4.4 Pediatriset

potilaat.

Imetys:

Varjoaineet erittyvät heikosti äidinmaitoon ja pieniä määriä imeytyy suolistosta. On epätodennäköistä, että rintaruokittavalle lapselle koituisi siitä haittaa. Rintaruokintaa voidaan jatkaa normaalisti, kun jodipitoista varjoainetta annetaan imettävälle äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Ei ole suositeltavaa ajaa autoa tai käyttää koneita ensimmäisten 24 tunnin kuluessa intratekaalisesta käytöstä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiili

Seuraavassa luetellaan mahdollisia haittavaikutuksia käytettäessä Visipaque-varjoainetta radiologisissa tutkimuksissa.

Jodipitoisten varjoaineiden käyttöön liittyvät haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja ohimeneviä. Niitä esiintyy harvemmin ionisoitumattomilla kuin ionisoituvilla varjoaineilla. Vakavia tai kuolemaan johtavia haittavaikutuksia on havaittu hyvin harvoin. Tällaisia voivat olla kroonisen munuaisten vajaatoiminnan akuutti paheneminen, akuutti munuaisten vajaatoiminta, anafylaktinen tai anafylaktoidinen sokki, yliherkkyysoireyhtiö, josta aiheutuu sydänreaktioita (Kounisin oireyhtymä), sydänpysähdys tai sydän-hengityspysähdys ja sydäninfarkti. Perussairaus tai toimenpide voivat edistää sydänreaktioiden ilmaantumista.

Yliherkkyysoireyhtiöitä esiintyy joskus ja ne ilmaantuvat tavallisimmin hengitys- tai ihoreaktioina, kuten hengenahdistuksena, ihottumana, eryteemana, urtikariana, kutinana, vaikea-asteisina ihoreaktioina, angioneuroottisena edeemana, hypotensiona, kuumeena, nielun turvotuksena, bronkopasmina ja keuhkoedeemana. Autoimmuunisairauksia sairastavilla potilailla on havaittu vaskuliittia ja Stevens-Johnsonin oireyhtymän kaltaisena oireyhtymänä.

Ne saattavat ilmaantua välittömästi injektion jälkeen tai jopa 7 vuorokauden kuluttua. Kliinisissä tutkimuksissa 1,3 %:lla tutkimushenkilöistä on esiintynyt myöhään alkavia (tunnin kuluttua annostelusta tai myöhemmin) ei-vakavia yliherkkyysoireyhtiöitä, jotka yleensä ilmenevät iho-oireina. Hypotensiota tai kuumetta voi esiintyä. Vakavia ja jopa toksisia ihoreaktioita on ilmoitettu. Vakavia reaktioita, kuten kurkunpään turpoamista, bronkospasmia, keuhkoedeemaa ja anafylaktista sokkia on tavattu hyvin harvoin. Yliherkkyysoireyhtiöitä tai anafylaktisen reaktion kaltaisia reaktioita saattaa esiintyä täysin riippumatta annoksesta ja antotavasta ja lievät yliherkkyysoireyhtiöt saattavat olla vakavan anafylaktoidisen reaktion/sokin ensioireita.

Varjoaineen anto pitää tällöin lopettaa välittömästi ja mikäli tarpeen, erikoishoitoa annettava suoraan suoneen. Beetasalpaajia käyttävillä potilailla saattaa esiintyä epätyypillisiä yliherkkyysoireyhtiöitä, jotka saatetaan tulkita virheellisesti vegaaliseksi reaktioksi.

Seerumin kreatiniinipitoisuuden vähäinen tilapäinen suureneminen jodia sisältävien varjoaineiden annon jälkeen on yleistä eikä sillä tavallisesti ole kliinistä merkitystä.

Flebografian jälkeinen tromboflebiitti tai tromboosi on hyvin harvinaista. Joitakin yksittäisiä nivelsärkytapauksia on raportoitu.

Haittavaikutustaulukko

Alla on lueteltu mahdollisia yleisluonteisia haittavaikutuksia käytettäessä ionisoitumattomia dimeerisiä varjoaineita radiologisissa tutkimuksissa.

Haittavaikutusten yleisyydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleiset (> 1/10), yleiset (> 1/100 – < 1/10), melko harvinaiset (> 1/1 000 – < 1/100), harvinaiset (> 1/10 000 – < 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Luetellut esiintyvyydet perustuvat yli 57 705 potilasta käsittävään sisäiseen kliiniseen dokumentaatioon ja julkaistuihin tutkimuksiin.

Intravaskulaarinen käyttö:

Lue ensin tarkemmat tiedot kohdasta Turvallisuusprofiili.

Veri ja imukudos

Tuntematon: Trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Yleinen: Välitön yliherkkyysoire, joka ilmenee yleensä lievänä hengitys- tai iho-oireina, viivästynyt yliherkkyysoire, joka ilmenee tavallisesti iho-oireina

Melko harvinainen: Yliherkkyys

Harvinainen: Kurkunpään turpoaminen, bronkospasmi, keuhkoedeema, anafylaktinen/anafylaktoidinen shokki

Tuntematon: Anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio, toksinen ihottuma, hypotensio, kuume

Umpieritys

Tuntematon: Kilpirauhasen liikatoiminta, ohimenevä kilpirauhasen vajaatoiminta

Psyykkiset häiriöt

Hyvin harvinainen: Kiihtyneisyys, ahdistuneisuus

Tuntematon: Korjautuva sekavuustila

Hermosto

Melko harvinainen: Päänsärky

Harvinainen: Huimaus, kouristuskohtaus, neurologiset oireet, sensorinen toimintahäiriö, mukaan lukien makuaistin häiriö, parestesia ja parosmia, vagaalinen reaktio, johon liittyy hypotensio ja bradykardia

Hyvin harvinainen: Aivoverenkiertohäiriö, muistinmenetys, pyörtyminen, vapina (ohimenevä), hypestesia

Tuntematon: Kooma, aivovaltimospasmi, aivoiskemia, motorinen toimintahäiriö, tajunnan häiriö, ohimenevä varjoaineen aiheuttama enkefalopatia, jonka aiheuttaa varjoaineen ekstravasaatio, ja joka voi ilmetä sensorisena, motorisena tai yleisenä neurologisena toimintahäiriönä (mukaan lukien hallusinaatiot ja muistinmenetys, halvaus, pareesi, desorientaatio, ohimenevä puhehäiriö, afasia, dysartria)

Silmät

Hyvin harvinainen: Kortikaalinen sokeus (ohimenevä), ohimenevä näkökyvyn heikkeneminen (mukaan lukien kaksoiskuvat, näön hämärtyminen), silmäluomien turvotus

Sydän

Harvinainen: Rytmihäiriö (mukaan lukien bradykardia, takykardia), ventrikulaarinen hypokinesia, sydäninfarkti

Hyvin harvinainen: Sydänpysähdys, palpitaatiot

Tuntematon: Sydämen vajaatoiminta, sepelvaltimospasmi, sydäniskemia, sydän-hengityspysähdys, johtumishäiriöt, sepelvaltimotromboosi, angina pectoris

Verisuonisto

Melko harvinainen: Kasvojen punoitus

Harvinainen: Laskimotromboosi, tromboflebiitti, hypotensio

Hyvin harvinainen: Hypertensio

Tuntematon: Valtimospasmi, ohimenevä iskemia, vagaaliset reaktiot, sokki

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen:	Yskä, aivastelu
Hyvin harvinainen:	Hengenahdistus, kurkun ärsytys, kurkunpään edeema, nielun edeema
Tuntematon:	Pulmonaarinen edeema, hengityspysähdys, hengityksen vajaatoiminta, bronkospasmi, puristava tunne kurkussa

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen:	Pahoinvointi, oksentelu
Hyvin harvinainen:	Epämukava tuntemus/kipu vatsan alueella, ripuli
Tuntematon:	Akuutti haimatulehdus, haimatulehduksen paheneminen, sylkirauhasten suureneminen

Iho ja ihonalainen kudus

Melko harvinainen:	Ihottuma tai lääkeihottuma, kutina, urtikaria
Harvinainen:	Eryteema
Hyvin harvinainen:	Angioedeema, liihakiloilu
Tuntematon:	Rakkulainen tai kesivä dermatiitti, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), allerginen dermatiitti, ihon hilseily

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin harvinainen:	Selkäkipu, lihasspasmit
Tuntematon:	Nivelkipu

Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin yleinen:	Seerumin kreatiniinin väliaikainen suureneminen
Melko harvinainen:	Akuutti munuaisvaurio tai toksinen nefropatia (CIN)
Harvinainen:	Munuaisten vajaatoiminta
Hyvin harvinainen:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta
Tuntematon:	Arteriaalinen spasmi, munuaisiskemia, seerumin kreatiniinin suureneminen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen:	Lämmön tai kylmän tunne, kuume, kuumotuksen tunne (perifeerinen angiografia)
Yleinen:	Raajakipu (perifeerinen angiografia)
Melko harvinainen:	Rintakipu
Harvinainen:	Kipu, epämukavuuden tunne, vilunväristykset, kuume, antopaikan reaktiot ekstravasaatio mukaan lukien
Hyvin harvinainen:	Voimattomuustilat (esim. sairautentunne, uupumus), kasvojen edeema, paikallinen edeema
Tuntematon:	Turvotus

Vammat ja myrkytykset

Harvinainen:	Jodismi, jodismin oireet, joita ovat sylkirauhasten turpoaminen ja kipu
--------------	---

Intratekaalinen käyttö:

Lue ensin tarkemmat tiedot kohdasta Turvallisuusprofiili.

Haittavaikutukset intratekaalisen käytön jälkeen saattavat olla viivästyneitä ja kestää tunteja tai jopa päiviä. Niiden esiintyvyys on samaa luokkaa kuin pelkällä lumbaalipunktiolla.

Tavallisimmat haittavaikutukset myelografian yhteydessä ovat päänsärky, pahoinvointi, oksentelu ja huimaus. Näiden katsotaan aiheutuvan injektiokohdasta vuotavan selkäydinnesteen aikaansaamasta paineen laskusta subaraknoidaalitilassa. Tutkimuksen jälkeen saattaa ilmaantua muutamia päiviä kestävä vaikea päänsärky. Runsasta selkäydinnesteen poistoa pitäisi välttää, jottei turhaan aiheuteta paineen laskua.

Lievää paikallista kipua ja hermojuurisärkyä pistoskohdassa voi ilmaantua.

Meningeaaliärsytyistä, josta seurauksena on valoherkkyyttä ja meningismä, tavataan joskus.

Selkeää meningiittiä on tavattu muilla ionisoitumattomilla jodipitoisilla varjoaineilla. Tulehduksellisen meningiitin mahdollisuus pitää myös huomioida.

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Yliherkkyys, anafylaktinen/anafylaktisen reaktion kaltainen reaktio

Hermosto

Hyvin yleinen: Lumbaalipunktion jälkeinen oireyhtymä, johon liittyy päänsärkyä, huimausta, pahoinvointia, oksentelua

Harvinainen: Neurologiset merkit ja oireet, joihin kuuluvat kouristuskohtaukset, ohimenevä sekavuus tai sensorinen toimintahäiriö

Tuntematon: Hermojuurisärky, meningeaaliersytys, johon liittyy valoherkkyyttä ja meningismiä, huimaus, muutokset EEG:ssä, ohimenevä varjoaineen aiheuttama enkefalopatia, jonka aiheuttaa varjoaineen ekstravasaatio, ja joka voi ilmetä sensorisena, motorisena tai yleisenä neurologisena toimintahäiriönä ja siihen liittyvä muistinmenetys, hallusinaatiot, sekavuustila, halvaus, pareesi, desorientaatio, afasia, puhehäiriö

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: Oksentelu

Tuntematon: Pahoinvointi

Luusto, lihakset ja sidekudos

Tuntematon: Lihasspasmit

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon: Pistoskohdan kipu, vilunväristykset

Käyttö kehononteloissa

Lue ensin tarkemmat tiedot kohdasta Turvallisuusprofiili.

Hysterosalpingografia (HSG):

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: Yliherkkyys

Tuntematon: Anafylaktisen reaktion kaltainen reaktio

Hermosto

Yleinen: Päänsärky

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Alavatsakipu

Yleinen: Pahoinvointi

Tuntematon: Oksentelu

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin yleinen: Verenvuoto emättimestä

Tuntematon: Vuoto emättimestä

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: Kuume

Artrografia:

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: Yliherkkyys

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: Kipu pistoskohdassa

Tuntematon: Vilunväristykset

Maha-suolikanavan tutkimukset:

Immuunijärjestelmä

Yleinen: Yliherkkyys

Tuntematon: Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus on epätodennäköistä potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta. Tutkimuksen kesto on olennaisesti suurten varjoaineannosten munuaissiedettävyydelle ($t_{1/2}$ n. 2 tuntia). Jos yliannostus vahingossa tapahtuu, tulee neste- ja elektrolyyttikato korvata infuusiolla. Munuaistoimintaa tulee seurata vähintään kolme vuorokautta. Mikäli on tarpeen, voi jodiksanolin poistaa hemodialyysin avulla. Varjoaineelle ei ole erityistä vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: V08AB09

Injisoitu orgaanisesti sitoutunut jodi absorboi verisuonessa/kudoksessa röntgensäteilyä.

Terveillä vapaaehtoisilla tutkittiin jodiksanoli-injektion jälkeen hemodynaamisia, kliinisiä-kemiallisia ja hyötymisparametreja. Mitään merkitsevästi poikkeavia arvoja ei havaittu verrattuna injektiota edeltäneisiin vastaaviin arvoihin. Laboratorioarvoissa havaitut harvat muutokset olivat vähäisiä eikä niiden katsottu olevan kliinisesti merkitseviä.

Visipaque-injektio voi aiheuttaa muutoksia potilaiden munuaisten toimintaan. Diabeetikoilla, joilla seerumin kreatiniinitasot olivat 1,3–3,5 mg/dl, kolmen päivän aikana angiografian suorittamisesta Visipaquen käyttö nosti 3 %:lla potilaista kreatiniinitasoa $\geq 0,5$ mg/dl. Proksimaalitululusten solujen entsyymieritys (alkalinen fosfataasi ja N-asetyyli- β -glukosaminidaasi) on vähäisempää kuin ionisoitumattomien monomeeristen varjoaineinjektioiden jälkeen. Sama on havaittavissa verrattaessa jodiksanolia ionisoituvien dimeerisiin varjoaineisiin.

Tutkimuksissa, joissa mitattiin kardiovaskulaarisia parametreja kuten LVEDP, LVSP, sydämen syke ja QT-aika sekä reisivaltimon verenvirtauksen nopeus, havaittiin Visipaque-injektion vaikuttavan niihin vähemmän kuin vertailuaineina käytettyjen muiden varjoaineiden.

5.2 Farmakokinetiikka

Jodiksanoli jakautuu kehossa nopeasti keskimääräisen jakautumisen puoliintumisaikan ollessa noin 21 minuuttia. Ilmeinen jakautumistilavuus on samaa suuruusluokkaa kuin solunulkoisen nesteen tilavuus (0,26 l painokiloa

kohti), mikä osoittaa, että jodiksanoli jakautuu ainoastaan solunulkoiseen tilaan.

Metaboliitteja ei ole havaittu. Jodiksanolista sitoutuu proteiineihin alle 2 %.

Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia. Jodiksanoli erittyy pääasiassa munuaisten kautta glomerulusfiltraation avulla. Terveillä vapaaehtoisilla erittyi annetusta annoksesta virtsaan muuttumattomana noin 80 % 4 tunnin ja 97 % 24 tunnin kuluessa injektiosta. Injisoidusta annoksesta vain noin 1,2 % erittyy ulosteeseen 72 tunnin kuluessa. Virtsasssa maksimaalinen pitoisuus saavutetaan noin tunnin kuluessa injektiosta.

Suosittelulla annosvälillä ei kinetiikan ole havaittu olevan riippuvainen annoksesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistutkimuksissa jodiksanolin ei ole todettu aiheuttavan rotille eikä kaniineille lisääntymiskyvyn huononemista eikä sillä ole teratogeenisiä vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trometamoli,
natriumkloridi,
kalsiumkloridi,
natriumkalsiumedetaatti,
suolahappo (pH:n säätämiseksi)
injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Varjoaine on vedettävä omaan ruiskuunsa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Säilyvyys käytön aikana: 500 ml:n polypropyleenipulloissa oleva jodiksanoliliuos pysyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan avaamisen jälkeen. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Avatun valmisteen säilyvyysaika on tavallisesti enintään 24 tuntia, jos valmisteen käsittely on tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä. Herkkä valolle.

Varjoaine voidaan lämmittää ennen sen antamista ja säilyttää lämpökaapissa 37 °C lämpötilassa 1 kuukauden ajan.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoost

Lasipullot:

Varjoaine on pakattu injektio- ja infuusiopulloihin (20 ml) sekä infuusiopulloihin (50, 100, 200 ja 500 ml). Molemmat pullotyypit on valmistettu värittömästä erittäin kestävästä borosilikaattilasista (Ph. Eur. Type I). Mustat kumikorkit ovat klorobutyylillä (Ph. Eur. Type I), ja ne on suljettu metallisella repäisykorkilla, jossa on päällä värillisestä muovista valmistettu kansi.

Polypropyleenipullot:

Valmistetta on saatavana myös polypropyleenipulloissa. Pullot 10, 20, 40, 50 ml ovat pystyssä seisovia, kovia muovipulloja, joissa on ”twist-off”-korkki. Pullot 50, 75, 100, 150, 175, 200 ja 500 ml on suljettu klorobutyylitulpalla (Ph.Eur. tyyppi I) ja muovisella (PP) kierrekorkilla, jossa on sinettirengas.

Lasipulloissa:

10 x 20 ml
10 x 50 ml
10 x 100 ml
6 x 200 ml
6 x 500 ml

Polypropyleenipulloissa:

10 x 10 ml
10 x 20 ml
10 x 40 ml
10 x 50 ml
10 x 75 ml
10 x 100 ml
10 x 150 ml
10 x 175 ml
10 x 200 ml
6 x 500 ml

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Kuten kaikki parenteraaliset tuotteet on Visipaque-injektionestekin tarkastettava ennen käyttöä huomioiden mahdolliset värinmuutokset sekä partikkelit ja viat pullossa. Varjoaine on vedettävä ruiskuun juuri ennen käyttöä. Kukin pullo on tarkoitettu vain yhdelle potilaalle. Mahdollinen jäljelle jäänyt liuos hävitetään. Visipaquen voi lämmittää kehonlämpöiseksi (37 °C) ennen sen antamista.

500 ml:n pullo:

Pullo on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan moniannosinjektoreissa/ automaattipumpuissa useammalle potilaalle yhden työpäivän aikana. Kaikki potilaskohtainen kertakäyttömateriaali on hävitettävä kunkin tutkimuksen jälkeen. Aseptista tekniikkaa ja laitevalmistajien suosituksia on noudatettava. Jäljelle jäänyt varjoaine on hävitettävä työpäivän päätteeksi.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GE Healthcare AS
P.O.Box 4220 Nydalen
NO-0401 OSLO
Norja

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

270 mg: 11413
320 mg: 11414

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 28.3.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 14.6.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.4.2019