

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 dissosioidu 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, torakaalisiin 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 jodiksanolilla 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. heparinisoitulla 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

Jodiksanolin käytön yhteydessä on ilmoitettu enkefalopatiaa (ks. kohta 4.8). Varjoaineen aiheuttama enkefalopatia voi aiheuttaa neurologisten toimintahäiriöiden oireita. Näitä ovat päänsärky, näköhäiriöt, kortikaalinen sokeus, sekavuus, kouristukset, koordinaation menetys, hemipareesi, afasia, tajuttomuus, kooma ja aivoedeema, joka ilmenee muutamassa tunnissa jodiksanolin antamisen jälkeen ja korjautuu yleensä muutamassa päivässä.

Valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on häiriöitä veri-aivoesteen eheydessä. Nämä häiriöt saattavat lisätä varjoaineen läpäisevyyttä veri-aivoesteen läpi, mikä lisää enkefalopatian riskiä. 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.

Jos potilaalla epäillään varjoaineen aiheuttamaa enkefalopatiaa, jodiksanolin anto on keskeytettävä ja asianmukainen hoito aloitettava.

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 rasitusta 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 hemodialyysihoitoa 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 hemodialyysiä ei tarvitse ajastaa varjoainetutkimuksen kanssa.

Myasthenia gravis

Jodia sisältävien varjoaineiden anto saattaa vaikeuttaa myasthenia graviksen oireita.

Feokromosytooma

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

Kilpirauhasen toiminnan häiriöt

Potilailla, joilla on ilmeinen hypertyreosi, jota ei ole vielä diagnosoitu, tai piilevä hypertyreosi (esim. kyhmystruuma) sekä potilailla, joiden toimintakyky on riittävä itsenäiseen toimintaan (usein esim. iäkkäät potilaat, etenkin alueilla, joilla esiintyy jodin puutosta), on suurentunut akuutin tyreotoksikoosin riski jodia sisältävän varjoaineen annon jälkeen. Tällaisten potilaiden suurentunut riski on arvioitava ennen jodia sisältävän varjoaineen antoa. Potilaille, joilla epäillään hypertyreosia, voidaan harkita kilpirauhasen toiminnan tutkimista ja/tai ehkäisevää tyreostaattista lääkitystä ennen varjoaineen antoa. Potilaita, joilla on tyreotoksikoosin riski, on seurattava tyreotoksikoosin kehittymisen varalta injeksiota seuraavien viikkojen ajan.

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

Pediatriiset potilaat

Erityistä huomiota on kiinnitettävä alle 3-vuotiaisiin pediatriisiin potilaisiin, koska kilpirauhasen vajaatoiminta varhaisessa iässä voi olla vahingollista kuulon kehitykselle sekä motoriselle ja kognitiiviselle kehitykselle ja vaatia väli aikaista T4-korvaushoitoa. Alle 3-vuotiailla pediatriisilla potilailla, jotka olivat altistuneet jodia sisältävälle varjoaineelle, kilpirauhasen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli 1,3–15 % potilaan iästä ja jodia sisältävän varjoaineen annoksesta riippuen. Kilpirauhasen vajaatoimintaa havaittiin useammin vastasyntyneillä ja keskosilla.

Vastasyntyneet ovat myös voineet altistua äidin kautta raskauden aikana. Kilpirauhasen toiminta on tutkittava kaikilta alle 3-vuotialta pediatriisilta potilailta jodia sisältävälle varjoaineelle altistumisen jälkeen. Jos havaitaan kilpirauhasen vajaatoimintaa, hoidon tarvetta on arvioitava ja kilpirauhasen toimintaa on seurattava, kunnes se palautuu normaaliksi.

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 kouristuskynnys, 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 maitohapposidoosia diabeetikoilla, jotka saavat metformiinia (Ks. kohta 4.4.).

Potilaalla, joka on saanut interleukiini 2:ta alle kaksi viikkoa ennen injeksiota 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) laboratoriomäärittelyjä. Siksi näitä analyysejä 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 lisääntymistoksisia 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. Jodixanolia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei saatava hyöty ole suurempi kuin riski ja ellei hoitava lääkäri pidä tutkimusta välttämättömänä. Ks. myös kohta 4.4 PEDIATRISSET POTILAAT.

Vastasyntyneiden kilpirauhasen toiminnan seuranta suositellaan, jos lapsi on altistunut jodia sisältävälle varjoaineelle äidin raskauden aikana (ks. kohta 4.4).

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, yliherkkyysoireyhtymä, josta aiheutuu sydänreaktioita (Kounisin oireyhtymä), sydänpysähdys tai sydän-hengityspysähdys ja sydäninfarkti. Perussairaus tai toimenpide voivat edistää sydänreaktioiden ilmaantumista.

Yliherkkyysoireyhtymä 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 injektioita jälkeen tai jopa 7 vuorokauden kuluttua. Kliinisissä tutkimuksissa 1,3 %:lla tutkimushenkilöistä on esiintynyt myöhään alkavia (tunnin kuluttua annostelusta tai myöhemmin) ei-vakavia yliherkkyysoireyhtymiä, jotka yleensä ilmenivät iho-oireina. Hypotensiota tai kuumetta voi esiintyä. Vakavia ja jopa toksisia ihoreaktioita on ilmoitettu. Vakavia reaktioita, kuten kurkunpään turpoamista, bronkopasmiat,

keuhkoedeemaa ja anafylaktista shokkia on tavattu hyvin harvoin. Yliherkkyysoireita tai anafylaktisen reaktion kaltaisia reaktioita saattaa esiintyä täysin riippumatta annoksesta ja antotavasta ja lievät yliherkkyysoireet 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 yliherkkyysoireita, jotka saatetaan tulkita virheellisesti vagaaliseksi 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 lievinä 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

Psykkiset häiriöt

Hyvin harvinainen: Kiihtyneisyys, ahdistuneisuus

Tuntematon: Korjautuva sekavuustila

Hermosto

Melko harvinainen: Päänsärky

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

Hyvin harvinainen: Aivoverenkiertohäiriö, muistinmenetykset, pyörtymiset, 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 muistinmenetykset, 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

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

Verisuonisto

Melko harvinainen: Kasvojen punoitus

Harvinainen: Laskimotromboosi, tromboflebiitti, hypotensio

Hyvin harvinainen: Hypertensio

Tunteeton: Valtimospasmi, ohimenevä iskemia, vagaaliset reaktiot, sokki

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: Yskä, aivastelu

Hyvin harvinainen: Hengenahdistus, kurkun ärsytys, kurkunpään edeema, nielun edeema

Tunteeton: Pulmonaarinen edeema, hengityspysähdys, hengityksen vajaatoiminta, bronkospasmi, puristava tunne kurkussa

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: Pahoinvointi, oksentelu

Hyvin harvinainen: Epämukava tuntemus/kipu vatsan alueella, ripuli

Tunteeton: Akuutti haimatulehdus, haimatulehduksen paheneminen, sylkirauhasten suureneminen

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: Ihottuma tai lääkeihottuma, kutina, urtikaria

Harvinainen: Eryteema

Hyvin harvinainen: Angioedeema, liikkahikoilu

Tunteeton: 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

Tunteeton: 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

Tunteeton: Arteriaalinen spasmi, munuaisiskemia, seerumin kreatiniinin suureneminen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Lämmön tai kylmän tunne, kuumeen 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 esiintyvyyks 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 meningismiä, 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, meningealiärsytys, 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: Alavatskipu
 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, vatskipu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 olennaista 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 vastaläkettä.

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, kliinis-kemiallisia ja

hyuymisparametreja. 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. Proksimaalitubulusten solujen entsyymieritys (alkalinen fosfataasi ja N-asetyyli- β -glukosaminidaasi) on vähäisempää kuin ionisoitumattomien monomeeristen varjoaineinjektioiden jälkeen. Sama on havaittavissa verrattaessa jodiksanolia ionisoituvuun 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 puoliintumisajan 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. Virtsassa 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)
injektioneesteisiin 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 Pakkaustyytit ja pakkauskoot

Lasipullot:

Varjoaine on pakattu injektiopulloihin (20 ml) sekä infuusiopulloihin (50, 100, 200 ja 500 ml). Molemmat pullotyytit on valmistettu värittömästä erittäin kestävästä borosilikaattilasista (Ph. Eur. Type I). Kumikorkit ovat halobutyylä (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 halobutyylitulpalla (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 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut 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

5.4.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

VISIPAQUE 270 mg I/ml och 320 mg I/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans	Koncentration	Koncentration /ml
Jodixanol	270 mg I/ml	550 mg motsvarande 270 mg I/ml
Jodixanol	320 mg I/ml	652 mg motsvarande 320 mg I/ml

Jodixanol är ett icke-joniskt, dimeriskt, hexajodierat vattenlösligt röntgenkontrastmedel, som inte dissocieras i vattenlösning. Vid alla kliniskt relevanta koncentrationer har en ren vattenlösning av jodixanol en lägre osmolalitet än helblod eller icke-joniska monomera kontrastmedel med liknande styrka. Visipaque-injektioner har gjorts isotoniska med normala kroppsvätskor genom tillsats av elektrolyter. Osmolalitets- och viskositetsvärdena för Visipaque är som följer:

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

* Metod: ångtrycks osmometri.

Hjälpämnen:

270 mg I/ml: läkemedel innehåller natrium 0,76 mg/ml (0,03 mmol).

320 mg I/ml: läkemedel innehåller natrium 0,45 mg/ml (0,02 mmol).

Patienter med kontrollerad natriumdiet bör ta hänsyn till detta.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Visipaque-injektionsvätskor är klara, färglösa till blekgula vattenlösningar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Detta läkemedel är endast avsett för diagnostiskt bruk.

Röntgenkontrastmedel för kardioangiografi, cerebral angiografi (konventionell), perifer arteriografi (konventionell), abdominal angiografi (bl.a. DSA), urografi, venografi och kontrastförstärkt datortomografi. För lumbal, torakal och cervikal myelografiundersökningar hos vuxna. Arthrografi och hysterosalpingografi (HSG) och undersökning av gastrointestinalkanalen på barn.

4.2. Dosering och administreringsätt

Visipaque är en lösning för injektion som ges intraarteriellt, intravenöst, intratekalt eller i kroppskaviteter. Ser enligt tabellen nedan.

Doseringen beror på typen av undersökning och den använda tekniken, patientens ålder, vikt, hjärtutgång och allmänna tillstånd. Vanligtvis används nästan samma jodkoncentrationer och volymer som med andra generellt använda kontrastmedel. I vissa studier har jodixanol gett tillräcklig diagnostisk information även vid något lägre jodkoncentrationer. Hydrering måste vara tillräcklig både före och efter administrering av kontrastmedel, som med andra kontrastmedel.

Doserna som visas i följande tabell är endast vägledande. Doserna avser engångs intraarteriella injektioner som kan upprepas.

INTRAARTERIELLT BRUK		
Indikation	Koncentration mg I/ml	Dos
Arteriografier		
<u>vuxna:</u>		
Selektiv cerebral arteriografi	270/320 ⁽¹⁾	5–10 ml/inj.
Aortografi	270/320	40–60 ml/inj.
Perifer arteriografi	270/320	30–60 ml/inj.
Selektiv visceral arteriografi i.a.DSA	270	10–40 ml/inj.
Kardioangiografi		
<u>vuxna:</u>		
Vänster kammare och aortarotsinjektion	320	30–60 ml/inj.
Selektiv koronarangiografi	320	4–8 ml/inj
<u>Barn:</u>	270/320	Beroende på ålder, vikt och undersökning (rekommenderad maximal totaldos är 10 ml/kg).

(1) Båda koncentrationerna har dokumenterats, men i de flesta fall rekommenderas en koncentration på 270 mg I/ml.

INTRAVENÖST BRUK		
Indikation	Koncentration mg I/ml	Dos
Urografi		
<u>vuxna:</u>	270/320	40–80 ml ⁽²⁾
<u>barn < 7 kg:</u>	270/320	2–4 ml/kg
<u>barn > 7 kg:</u>	270/320	2–3 ml/kg
		Beroende på ålder, vikt och undersökning (max. 50 ml)
Venografi	270	50–150 ml/ben
Datortomografi		
skalle, <u>vuxna</u>	270/320	50–150 ml
övriga kroppsdelar, <u>vuxna</u>	270/320	75–150 ml
skalle och övriga kroppsdelar, <u>barn</u>	270/320	2-3 ml/kg upp till 50 ml (i vissa fall upp till 150 ml)

(2) Vid "high-dose"-urografier kan högre doser användas.

INTRATEKALT BRUK		
Indikation	Koncentration mg I/ml	Dos

Vuxna:

Lumbal och torakal myelografi	270 eller	10–12 ml ⁽³⁾
(lumbal injektion)	320	10 ml ⁽³⁾

Cervikal myelografi	270 eller	10–12 ml ⁽³⁾
(cervikal eller lumbal injektion)	320	10 ml ⁽³⁾

(3) För att minska eventuella biverkningar, total mängd jod bör inte överstiga 3,2 g.

KROPPSKAVITETER

Indikation	Koncentration mg I/ml	Dos
		Dosen måste justeras individuellt för att uppnå optimal avbildning.
HSG	270	5–10 ml Den rekommenderade dosen kan överskridas åtskilliga gånger p g a backflöde till vagina (upp till 40 ml har studerats).
Artrografi	270	1–15 ml
Gastrointestinalkanalen		
oral tillförsel		
Barn:	270	5 ml/kg 10–240 ml har studerats
rektal tillförsel		
Barn:	270	30–400 ml har studerats

Äldre patienter: Som för vuxna.

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
Tyreotoxikos.

4.4. Varningar och försiktighetsmått

Allmänna försiktighetsåtgärder vid användning av icke-joniska kontrastmedel:

Överkänslighet

Patienter med allergi, astma eller som tidigare har reagerat på jodhaltiga kontrastmedel bör behandlas med särskild försiktighet. Premedicinering med kortikosteroider eller antihistaminer H₁ och H₂ kan övervägas.

Risken för allvarliga biverkningar med Visipaque anses vara låg. Jodhaltiga kontrastmedel kan utlösa anafylaktiska eller andra överkänslighetsreaktioner. En handlingsplan bör finnas samt nödvändiga läkemedel och utrustning för omedelbar behandling, om en allvarlig reaktion skulle inträffa. Det är lämpligt att alltid använda en kvarliggande infartskanyl eller kateter för snabb intravenös åtkomst under hela röntgenundersökningen.

Risken för överkänslighetsreaktioner, inklusive allvarliga, livshotande, dödliga anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, måste alltid beaktas. De flesta allvarliga biverkningarna inträffar inom 30 minuter. Fördröjda (mer än 1 timme efter administrering) överkänslighetsreaktioner kan förekomma.

Efter administrering av Visipaque ska patienten hållas under uppsikt i minst 30 minuter.

Patienter som använder betablockerare kan uppvisa atypiska anafylaktiska symtom, vilket kan misstolkas som vagala reaktioner. Användningen av betablockerare kan sänka tröskeln för bronkospasm hos astmatiska patienter efter administrering av kontrastmedel och minska responsen vid behandling med adrenalin.

Koagulopati

Ikke-joniska kontrastmedel ger mindre påverkan på *in vitro*-koaguleringen än joniska kontrastmedel. Koagulering har rapporterats när blod förblir i kontakt med sprutor innehållande kontrastmedel, inklusive ikke-joniska kontrastmedel. Rapporter har visat att användning av plastsprutor i stället för glassprutor minskar, men eliminerar inte risken för *in vitro*-koagulering.

Allvarliga, sällan dödliga, tromboemboliska händelser som leder till hjärtinfarkt och stroke har rapporterats under angiokardiografier med både joniska och ikke-joniska kontrastmedel. På grund av detta är noggrann intravenös administreringsteknik nödvändig för att minimera risken för undersökningsrelaterad trombos och emboli under angiografi. Många faktorer, inklusive undersökningens längd, kateter och sprutmaterial, underliggande sjukdomstillstånd och annan samtidig medicinering, kan bidra till utvecklingen av tromboemboliska händelser. På grund av detta rekommenderas noggranna angiografiska tekniker, inklusive särskild uppmärksamhet gällande styrtråd och kateter-manipulation, användning av grenrörs-system och/eller trevägskranar, frekvent spolning av katetrar (med saltlösningar med heparintillsats) och minimerad längd av undersökningen.

Försiktighet bör iaktas hos patienter med homocystinuri (risk för tromboembolism).

Hydrering

Tillräcklig hydrering ska säkerställas både före och efter administrering av kontrastmedel. Detta gäller särskilt för patienter med multipelt myelom, diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion samt för spädbarn, yngre barn och äldre patienter. Små barn (ålder <1 år), och i synnerhet nyfödda, är känsliga för elektrolytstörningar och hemodynamiska förändringar.

Hjärt-kärlreaktioner

Försiktighet bör iaktas hos patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom och pulmonell hypertension eftersom de kan utveckla hemodynamiska förändringar eller arytmier. Svårt livshotande reaktioner samt dödsfall av kardiovaskulär orsak inträffat, såsom hjärtstillestånd, hjärt- och andningsstillestånd och hjärtinfarkt.

CNS-störningar

Encefalopati har rapporterats vid användning av jodixanol (se avsnitt 4.8). Kontrastencefalopati kan uppträda med symptom och tecken på neurologisk dysfunktion såsom huvudvärk, synstörningar, kortikal blindhet, förvirring, krampanfall, koordinationsförlust, hemipares, afasi, medvetslöshet, koma och cerebralt ödem. Symptomen kan uppträda inom minuter till timmar efter administrering av jodixanol och är vanligtvis övergående inom några dagar.

Produkten bör användas med försiktighet hos patienter med tillstånd som kan störa integriteten av blod-hjärnbarriären, vilket potentiellt kan medföra ökad permeabilitet för kontrastmedel över blodhjärnbarriären och ökar risken för encefalopati. Patienter med akut cerebral patologi, tumörer eller epilepsi är predisponerade för kramper och kräver särskild uppmärksamhet. Även alkohol- och drogmissbrukare har en ökad risk för kramper eller neurologiska reaktioner. Vid intravaskulär användning bör försiktighet iaktas hos patienter med akut stroke eller akut intrakraniell blödning, hos patienter med förändrad blod-hjärnbarriär, hjärnödem eller akut demyelinisering.

Vid misstanke om kontrastencefalopati, bör administreringen av jodixanol avslutas och nödvändig medicinsk behandling påbörjas.

Njurpåverkan

En stor riskfaktor för kontrastmedelsinducerad nefropati är underliggande nedsatt njurfunktion. Diabetes mellitus och mängden administrerat jodhaltigt kontrastmedel är bidragande faktorer vid nedsatt njurfunktion. Andra predisponerande faktorer är uttorkning, avancerad arterioskleros, dålig njurperfusion och förekomst av andra faktorer som kan vara njurtoxiska, såsom vissa läkemedel eller större operation.

För att förhindra akut njursvikt efter administrering av kontrastmedel bör särskild försiktighet iaktas hos patienter med nedsatt njurfunktion och diabetes mellitus eftersom de är i riskzonen.

Patienter med paraproteinemi (myelomatosis och Waldenströms makroglobulinemi) är också i riskzonen.

Förebyggande åtgärder omfattar:

- Identifiering av högriskpatienter.
- Säkerställande av adekvat hydrering, om nödvändigt genom intravenös infusion från undersökningens början tills kontrastmedlet har utsöndrats via njurarna.
- Att undvika överbelastning av njurarna i form av njurtoxiska läkemedel, orala kolecystografiska medel, arteriell klämning, renal arteriell angioplasti eller större kirurgiska ingrepp innan kontrastmedlet har utsöndrats.
- Att använda lägsta möjliga dos.
- Att skjuta upp ytterligare undersökning med kontrastmedel tills njurfunktionen återgår till samma nivå som före undersökningen.

Jodhaltiga kontrastmedel kan användas till patienter som står på hemodialys eftersom medlen avlägsnas genom dialysprocessen.

Diabetespatienter som får metformin

För att undvika laktatacidos bör serumkreatinin bestämmas hos diabetespatienter som får metformin före intravenös administrering av jodhaltiga kontrastmedel.

1. Patienter med $eGFR \geq 60$ ml/min / $1,73$ m² (kronisk njursjukdom, grad 1 och 2) kan fortsätta att ta metformin normalt.
2. Patienter med $eGFR$ på 30-59 ml/min / $1,73$ m² (kronisk njursjukdom, grad 3)
 - Patienter som får kontrastmedel intravenöst och har $eGFR \geq 45$ ml/min/ $1,73$ m² kan fortsätta att ta metformin normalt.
 - Patienter som får kontrastmedel intraarteriellt eller patienter som får kontrastmedel intravenöst och har $eGFR$ på 30-44 ml/min/ $1,73$ m² ska sluta ta metformin 48 timmar före kontrastmedel ges. Metformin kan endast startas om 48 timmar efter kontrastbehandling om njurfunktionen inte är nedsatt.
3. Hos patienter med $eGFR$ mindre än 30 ml/min/ $1,73$ m² (kronisk njursjukdom, grad 4 och 5) eller samtidigt nedsatt leverfunktion eller en sjukdom som orsakar hypoxi, är metformin kontraindicerat och jodhaltiga kontrastmedel bör undvikas.
4. I brådskande fall där patientens njurfunktion är nedsatt eller okänd, bör läkaren utvärdera risk-nyttabalansen av undersökning med kontrastmedel och vidta försiktighetsåtgärder. Metformin avbryts vid administrering av kontrastmedlet. Efter proceduren övervakas patienten för eventuella symtom på laktatacidos. Metforminbehandlingen bör startas 48 timmar efter kontrastadministrering om serumkreatinin / $eGFR$ har varit oförändrat från nivåerna före avbildning.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Särskild uppmärksamhet ska iaktas hos patienter som har grav nedsättning av både njur- och leverfunktion, eftersom utsöndringen av kontrastmedel kan vara kraftigt fördröjd hos dessa patienter. Patienter som står på hemodialys kan ges kontrastmedel vid radiologiska undersökningar. Korrelation mellan tidpunkten för injektionen av kontrastmedel och hemodialysen är inte nödvändig.

Myastenia gravis

Administrering av jodhaltiga kontrastmedel kan förvärra symtomen på myastenia gravis.

Feokromocytom

Patienter med feokromocytom som ska undersökas bör ges alfablockerare som profylax för att undvika en hypertensiv kris.

Störningar i sköldkörtelfunktion

Patienter som uppvisar symptom men som ännu inte har diagnostiserats med hypertyreoidism, patienter med latent hypertyreoidism (t ex knölstruma) och patienter med funktionell autonomi (ofta t ex äldre patienter, särskilt i områden med jodbrist) har högre risk för akut tyreotoxikos efter användning av jodhaltiga kontrastmedel. Dessa patienter bör därför få sin förhöjda risk utredd innan användning av jodhaltigt kontrastmedel. Utredning av sköldkörtelfunktionen före administrering av kontrastmedel och/eller förebyggande tyreostatisk medicinerung kan övervägas för patienter med misstänkt hypertyreoidism. Patienterna med risk bör monitoreras avseende utveckling av tyreotoxikos under några veckor efter injektionen.

Sköldkörtelfunktionstest som tyder på hypotyreoidism eller övergående sköldkörtelsuppression har rapporterats efter administrering av jodhaltiga kontrastmedel till vuxna och pediatrika patienter, inklusive spädbarn. Vissa patienter behandlades för hypotyreoidism.

Pediatrik population

Särskild uppmärksamhet bör iaktas för pediatrika patienter under 3 års ålder eftersom en underaktiv tyreoida vid tidig ålder kan vara skadligt för motorisk-, hörsel- och kognitiv utveckling och kan kräva tillfällig behandling med T4-ersättningsterapi. Incidensen av hypotyreoidism bland patienter yngre än 3 år som har fått jodhaltiga kontrastmedel har rapporterats vara mellan 1,3 % och 15 % beroende på åldern hos patienten och dosen av det jodhaltiga kontrastmedlet och ses mer ofta hos neonatala och prematura barn. Neonatala barn kan också bli exponerade för läkemedlet via modern under graviditeten. Sköldkörtelfunktionen bör utvärderas hos alla pediatrika patienter som är yngre än 3 år efter användandet av jodhaltiga kontrastmedel. Om hypotyreoidism upptäcks, bör behovet av behandling övervägas och sköldkörtelfunktionen bör monitoreras tills den är normaliserad.

Extravasering

Extravasering av Visipaque orsakar extravaskulära ödem. Högläge och kylning av det påverkade området rekommenderas som en rutinåtgärd. Vid fall av avgränsningssyndrom kan kirurgisk dekompresion vara nödvändig.

Observationstid

Efter administrering av kontrastmedel bör patienten observeras i minst 30 minuter, eftersom de flesta biverkningar inträffar inom denna tid. Erfarenhet visar dock att överkänslighetsreaktioner kan inträffa upp till flera timmar eller dagar efter injektionen.

Intratekal användning

Efter avslutad myelografi bör patienten vila med huvud och thorax upphöjda i 20 graders vinkel under en timme. Därefter får patienten försiktigt röra sig men får ej böja sig framåt. Om patienten är sängliggande ska huvud och thorax hållas upphöjda under de första 6 timmarna. Patienter med sänkt kramptröskel bör observeras under denna period. Polikliniska patienter bör ej lämnas helt ensamma under de första 24 timmarna.

Hysterosalpingografi

Hysterosalpingografi bör inte utföras under graviditet eller vid akut inflammation i lilla bäckenet (PID).

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Användningen av jodhaltigt kontrastmedel kan tillfälligt försämra njurfunktionen, vilket kan leda till laktacidosis hos diabetiker som får metformin (se avsnitt 4.4).

Patienter som har behandlats med interleukin-2 mindre än två veckor före kontrastmedelsundersökningen har en ökad risk för sena reaktioner (influensaliknande symptom eller hudreaktioner).

Jodhaltiga kontrastmedel kan påverka tyroideas förmåga att ta upp jod i flera veckor, vilket kan störa tester av jodupptag där radioaktivt jod används.

Höga koncentrationer av kontrastmedel i serum och urin kan påverka resultatet av laboratorieprov på bilirubin, protein och oorganiska föreningar (t ex järn, koppar, kalcium, fosfat). Dessa prover bör därför inte tas samma dag som undersökningen utförs.

Användning av betablockerare har visats vara en riskfaktor för anafylaktoida reaktioner orsakade av röntgenkontrastmedel (allvarlig hypotension har förknippats med röntgenkontrastmedel vid samtidig användning av betablockare).

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Säkerhet vid användning av Visipaque under graviditet har inte fastställts. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktion, embryonal-/fosterutveckling, graviditet och peri- och postnatal utveckling. Exponering för strålning ska om möjligt undvikas under graviditet och nyttan med en röntgenundersökning, med eller utan kontrastmedel, bör noga vägas mot de potentiella riskerna. Läkemedlet ska endast administreras under graviditet om nyttan bedöms vara större än de risker som modern och fostret utsätts för och där läkaren bedömer att undersökningen är nödvändig. Se även avsnitt 4.4 Pediatriska patienter.

Sköldkörtelfunktionen bör kontrolleras hos nyfödda efter administrering av jodhaltiga kontrastmedel till modern under graviditeten (se avsnitt 4.4).

Amning:

Kontrastmedel utsöndras i ringa grad i bröstmjölk och mycket små mängder absorberas i tarmen. Det är osannolikt att det ammade barnet skulle skadas. Amning kan fortsätta som vanligt efter administrering av jodhaltiga kontrastmedel till modern.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienten bör inte köra bil eller använda maskiner under de första 24 timmarna efter en intratekal undersökning.

4.8. Biverkningar

Säkerhetsprofil

Nedan listas möjliga biverkningar i samband med radiologiska undersökningar, vilka inkluderar användningen av Visipaque.

Biverkningar associerade med Visipaque är vanligtvis milda till måttliga och övergående. De förekommer mindre ofta med icke-joniska än med joniska kontrastmedel. Allvarliga reaktioner samt dödsfall har endast setts vid sällsynta fall, dessa kan inkludera akut försämring av kroniskt nedsatt njurfunktion, akut njursvikt, anafylaktisk eller anafylaktoid chock, överkänslighetsreaktioner följt av kardiella reaktioner (Kounis syndrom), hjärtstillestånd eller hjärt- och andningsstillestånd och hjärtinfarkt. Underliggande sjukdom eller undersökning kan ge upphov till kardiella reaktioner.

Överkänslighetsreaktioner kan uppträda som andnings- eller kutana symtom såsom dyspné, eksem, erytem, urtikaria, pruritus, allvarliga hudreaktioner, angioneurotiskt ödem, hypotension, feber, laryngalt ödem, bronkospasm eller pulmonellt ödem. Hos patienter med autoimmuna sjukdomar har fall av vaskulit och Stevens-Johnsons-liknande syndrom observerats.

De kan uppkomma antingen direkt efter injektion eller upp till 7 dagar senare. I kliniska studier upplevde 1,3 % av patienterna sena icke-allvarliga överkänslighetsreaktioner (en timme efter dosering eller senare), vanligtvis manifesterade som hudsymtom. Hypotension eller feber kan uppstå. Allvarliga och till och med toxiska hudreaktioner har rapporterats. Allvarliga reaktioner som svullnad i struphuvudet, bronkospasm, lungödem och anafylaktisk chock har rapporterats mycket sällan. Överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiskliknande reaktioner kan uppkomma oberoende av dos och administreringsväg och milda symtom kan vara de första tecknen på en allvarlig anafylaktoid reaktion/chock.

Administrering av kontrastmedel måste omedelbart avbrytas och, om nödvändigt, särskild behandling påbörjas via vaskulär infart. Patienter som använder betablockerare kan uppvisa atypiska överkänslighetssymtom som kan misstolkas som en vagal reaktion.

En mindre övergående ökning i serumkreatinin är vanlig efter jodhaltiga kontrastmedel men är vanligtvis utan klinisk betydelse.

Post-flebografisk tromboflebit eller trombos är mycket sällsynt. Några isolerade fall av artralgi har rapporterats.

Biverkningstabell

Nedan listas möjliga allmänna biverkningar från användningen av icke-joniserade dimera kontrastmedel i radiologiska studier.

Biverkningsfrekvenser definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Nedan frekvenser baseras på intern klinisk dokumentation och publicerade studier som omfattar mer än 57 705 patienter.

Intravaskulär användning:

Läs först Säkerhetsprofil för mer information.

Blodet och lymfsystemet

Ingen känd frekvens: Trombocytopeni

Immunsystemet

Vanliga: Omedelbar överkänslighetsreaktion, vanligtvis manifesterad som mild andnings- eller kutan symtom
födröjd överkänslighetsreaktion, vanligtvis manifesterad som kutan symtom

Mindre vanliga: Överkänslighet

Sällsynta: Svullnad i struphuvudet, bronkospasm, lungödem, anafylaktisk / anafylaktoid chock

Ingen känd frekvens: Anafylaktisk / anafylaktoid reaktion, toxiskt utslag, hypotensio, feber

Endokrina systemet

Ingen känd frekvens: Hypertyroidism, övergående hypotyroidism

Psykiska störningar

Mycket sällsynta: Agitation, ångest

Ingen känd frekvens: Förvirringstillstånd

Nervsystemet

Mindre vanliga: Huvudvärk

Sällsynta: Yrsel, kramper, neurologiska symtom, sensoriska störningar inklusive smakstörning, parestesi och parosmi, vagal reaktion med hypotensio och bradykardi

Mycket sällsynta: Cerebrovaskulär händelse, minnesförlust, synkope, tremor (övergående), hypoestesi

Ingen känd frekvens: Koma, cerebral vasospasm, cerebral ischemi, motorisk dysfunktion, påverkad medvetandegrad, övergående kontrastmedelsinducerad encefalopati på grund av extravasering av kontrastmedel, vilket kan ge symtom såsom sensorisk, motorisk eller neurologisk dysfunktion (inklusive hallucinationer och amnesi, paralys, pares, desorientering, övergående talrubbing, afasi, dysartri)

Ögon

Mycket sällsynta: Övergående kortikal blindhet, övergående synnedsättning (inklusive dubbelseende, dimsyn), ögonlocksödem

Hjärtat

Sällsynta:	Arytmier (inklusive bradykardi, takykardi), ventrikulär hypokinesi, hjärtinfarkt
Mycket sällsynta:	Hjärtstillestånd, hjärtklappning
Ingen känd frekvens:	Hjärtsvikt, kärlkramp, hjärtischemi, hjärt-andningsstopp, ledningsstörningar, koronar trombos, angina pectoris

Blodkärl

Mindre vanliga:	Blodvallning
Sällsynta:	Ventrombos, tromboflebit, hypotension
Mycket sällsynta:	Hypertension
Ingen känd frekvens	Arteriell spasm, övergående ischemi, vagala reaktioner, chock

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta:	Hosta, nysningar
Mycket sällsynta:	Dyspné, irritation i halsen, larynxödem, farynxödem
Ingen känd frekvens:	Lungödem, andningsstillestånd, andningssvikt, bronkospasm, trångghetskänsla i halsen

Magtarmkanalen

Mindre vanliga:	Illamående, kräkningar
Mycket sällsynta:	Magsmärtor/obehag, diarré
Ingen känd frekvens:	Akut pankreatit, förvärrad pankreatit, förstörade spottkörtlar

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga:	Utslag eller läkemedelsutslag, klåda, urtikaria
Sällsynta:	Erytem
Mycket sällsynta:	Angioödem, hyperhidros
Ingen känd frekvens:	Bullös eller exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exanthematous pustulos, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), allergisk dermatit, flagnande hud

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket sällsynta:	Ryggsmärta, muskelspasmer
Ingen känd frekvens:	Artralgi

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga:	Övergående ökning av serumkreatinin
Mindre vanliga:	Akut njurskada eller toxisk nefropati (CIN)
Sällsynta:	Njursvikt
Mycket sällsynta:	Akut njursvikt
Ingen känd frekvens:	Arteriell kramp, renal ischemi, ökning av serumkreatinin

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga:	Värme- eller köldkänsla, varmekänsla (perifer angiografi)
Vanliga:	Limbsmärta (perifer angiografi)
Mindre vanliga:	Bröstsmärta
Sällsynta:	Smärta, obehag, rysningar, feber, reaktioner vid administreringsstället inklusive extravasering
Mycket sällsynta:	Asteniska tillstånd (t ex sjukdomskänsla, utmattning), ansiktsödem, lokalt ödem

Ingen känd frekvens:	Svullnad
----------------------	----------

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Sällsynta: Jodism, symtom på jodism, som inkluderar svullnad och smärta i spottkörtlarna

Intratekal användning:

Läs först Säkerhetsprofil för mer information.

Biverkningar efter intratekal användning kan vara fördröjda och visa sig från några timmar upp till flera dagar efter undersökningen. Frekvensen är likvärdig som vid enbart lumbalpunktion.

De vanligaste biverkningarna med myelografi är huvudvärk, illamående, kräkningar och yrsel. Dessa kan till stor del hänföras till tryckminskning i det subaraknoidala rummet till följd av läckage vid punktionsstället. Efter undersökningen kan det uppstå svår huvudvärk som varar några dagar. För att minimera tryckfall bör man undvika att avlägsna för stor mängd cerebrospinalvätska.

Mild lokal smärta och nervrotsmärta vid injektionsstället kan uppstå.

Irritation av hjärnhinnorna med fotofobi och meningism och kemisk meningit till följd har observerats med andra jodhaltiga kontrastläkemedel. Risken för en infektiös meningit ska också beaktas.

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Hypersensitivitet, inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner

Nervsystemet:

Mycket vanliga: Post-lumbal punktering syndrom med huvudvärk, yrsel, illamående, kräkningar.

Sällsynta: Neurologiska tecken och symtom inklusive krampor, övergående förvirring eller sensorisk dysfunktion

Ingen känd frekvens: Nervrotsmärta, irritation av hjärnhinnan med ljuskänslighet och meningism, yrsel, förändringar i EEG, övergående kontrastmedelinducerad encefalopati på grund av extravasering av kontrastmedel, vilket kan ge symtom såsom sensorisk, motorisk eller neurologisk dysfunktion, inklusive amnesi, hallucinationer, förvirring, paralys, pares, desorientering, afasi, talrubbing

Magtarmkanalen:

Mindre vanliga: Kräkningar

Ingen känd frekvens: Illamående

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens: Muskelspasmer

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ingen känd frekvens: Smärta vid administreringsstället, rysningar

Användning i kroppskaviteter

Läs först Säkerhetsprofil för mer information.

Hysterosalpingografi (HSG):

Immunsystemet

Mindre vanliga: Hypersensitivitet

Ingen känd frekvens: Anafylaktisk-liknande reaktion

Nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Magsmärta
 Vanliga: Illamående
 Ingen känd frekvens: Kräkningar

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Vaginal blödning
 Ingen känd frekvens: Vaginal flytning

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: Feber

Artrografi:**Immunsystemet**

Mindre vanliga: Hypersensitivitet

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Smärta vid administreringsstället
 Ingen känd frekvens: Rysningar

Undersökning av magtarmkanalen:**Immunsystemet**

Vanliga: Hypersensitivitet
 Ingen känd frekvens: Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner

Magtarmkanalen

Vanliga: Diarré, illamående, kräkningar, magsmärta,

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9. Överdoser

Överdoser hos patienter med normal njurfunktion är ovanligt. Undersökningens längd är viktig för den renala tolerabiliteten av höga doser kontrastmedel ($t_{1/2} \sim 2$ h). Vid oavsiktlig överdosering måste förlust av vatten och elektrolyter kompenseras genom infusion. Njurfunktionen bör övervakas under de följande tre dyggen. Om nödvändigt kan hemodialys användas för att avlägsna jodixanol. Det finns ingen specifik antidot.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ATC-kod: V08AB09

Injicerat organiskt bundet jod absorberar röntgenstrålar i kärlet / vävnaden

Hemodynamiska, klinisk-kemiska och koagulationsparametrar blev undersökt hos friska frivilliga efter iodixanolinjektion. Inga signifikant olika värden observerades jämfört med motsvarande värden före injektion. De få förändringar som observerats i laboratorievärden var små och ansågs inte vara kliniskt signifikanta.

Visipaque kan påverka patientens njurfunktion. Hos diabetespatienter, med serumkreatinivärden på 1,3-3,5 mg/dl, resulterade tillförsel av Visipaque en ökning av kreatinin med $\geq 0,5$ mg/dl hos 3 % av patienterna inom tre dagar efter angiografi. Frisättning av enzymerna (alkalisk fosfatas och N-acetyl- β -glukosaminidas) från proximala tubulära celler är mindre än efter injektion av ickejoniska monomera kontrastmedel och samma trend ses vid jämförelse med joniska dimera kontrastmedel.

I studier av kardiovaskulära parametrar såsom LVEDP, LVSP, hjärtfrekvens och QT-intervall och frekvensen av femoral arteriellt blodflöde, befanns dessa parametrar vara mindre påverkade av Visipaque än andra kontrastmedel som användes som referens.

5.2. Farmakokinetiska uppgifter

Jodixanol distribueras snabbt i kroppen med en genomsnittlig halveringstid på cirka 21 minuter.

Distributionsvolymen är av samma storlek som volymen av extracellulär vätska (0,26 l/kg kroppsvikt), vilket indikerar att jodixanol bara distribueras till det extracellulära utrymmet.

Inga metaboliter har detekterats. Proteinbindningen är < 2 %.

Halveringstiden för eliminationsfasen är cirka 2 timmar. Utsöndringen av jodixanol sker huvudsakligen genom njurarna via glomerulär filtration. Hos friska frivilliga utsöndrades cirka 80 % av den injicerade dosen i urinen i oförändrad form inom 4 timmar och 97 % inom 24 timmar efter injektionen. Endast cirka 1,2 % av dosen återfinns i faeces efter 72 timmar. I urinen uppnås den maximala koncentrationen inom cirka en timme efter injektionen.

Kinetik har visat sig att inte vara dosberoende över det rekommenderade dosintervallet.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

I reproduktionsstudier har jodixanol inte visat sig försämra fertiliteten hos råttor eller kaniner och har inga teratogena effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

trometamol,
natriumklorid,
kalciumklorid,
natrium-kalciumedetat,
saltsyra (pH-reglering)
vatten för injektionsvätskor.

6.2. Inkompatibiliteter

I avsaknad av inkompatibilitetsstudier ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Kontrastmedlet måste dras in i sin egen spruta.

6.3. Hållbarhet

3 år

Hållbarhet vid användning: Kemisk och fysikalisk stabilitet i 500 ml polypropenflaskor har visats i 24 timmar efter öppnandet. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart efter öppnandet. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden under användning användarens ansvar. Efter öppnandet är hållbarheten vanligtvis upp till 24 timmar om hantering har skedd under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas. Ljuskänsligt.

Kan värmas och förvaras i värmeskåp vid 37 °C i upp till en månad före användning.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Glasflaska:

Kontrastmedlet är förpackat i injektionsflaskor (20 ml) och infusionsflaskor (50, 100, 200 och 500 ml). Båda flasktyperna är av färglöst, mycket hållbart borosilikatglas (Ph. Eur. Typ I). Gummipropp är av halobutylgummi (Ph. Eur. Typ I) förseglad med ett avrivbart lock av metall med ett färgat plastlock.

Polypropylenflaska:

Produkten finns även i polypropenflaskor. Flaskor 10, 20, 40, 50 ml är upprättstående, hårda plastflaskor med ett "Twist-off" -lock. 50, 75, 100, 150, 175, 200 och 500 ml flaskor har en halobutylpropp (Ph.Eur. Typ I) och ett skruvlock av plast (PP) med en tätningssring.

Glasflaska:

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

Polypropylenflaska:

10 x10 ml
10 x20 ml
10 x40 ml
10 x50 ml
10 x75 ml
10 x100 ml
10 x150 ml
10 x175 ml
10 x200 ml

6.6. 6 x500 ml Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Som med alla parenterala produkter ska Visipaque-injektionsvätska inspekteras visuellt före administrering med avseende på partiklar, missfärgning och flaskskada. Kontrastmedlet ska dras in i sprutan strax före användning.

Varje flaska är endast avsedd för en patient. Eventuell överbliven lösning kasseras. Visipaque kan uppvärmas till kroppstemperatur (37 °C) före administrering.

500 ml flaskan:

Flaskan är endast avsedd för användning i multidospumpar/autoinjektorer för flera patienter under en arbetsdag. Allt patientspecifikt engångsmaterial ska kasseras efter varje undersökning. Aseptisk teknik och instruktionerna från tillverkaren av pumpen/injektorn måste följas. Eventuellt återstående kontrastmedel måste kasseras i slutet av arbetsdagen.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GE Healthcare AS
P.O. Box 4220 Nydalen
NO 0401 Oslo
Norge

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

270 mg: 11413

320 mg: 11414

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet 28.3.1994

Datum för den senaste förnyelsen: 14.6.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5.4.2022