

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Visipaque™, 270 mg I/mL, rastvor za injekciju
Visipaque™, 320 mg I/mL, rastvor za injekciju

INN: jodiksanol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca	Jačina	Sadržaj u 1 mL
Jodiksanol (INN)	270 mg I/mL	550 mg (odgovara 270 mg I)
Jodiksanol (INN)	320 mg I/mL	652 mg (odgovara 320 mg I)

Jodiksanol je nejonsko, dimerno, heksajodirano, rendgensko kontrastno sredstvo rastvorljivo u vodi. Čisti vodeni rastvor jodiksanela u svim klinički relevantnim koncentracijama ima manju osmolalnost od krvi i od odgovarajućih koncentracija nejonskih monomernih kontrastnih sredstava. Visipaque je izotoničan sa telesnim tečnostima, što je postignuto dodatkom elektrolita. Osmolalnost i viskoznost preparata Visipaque su sledeće:

Koncentracija	Osmolalnost* mOsm/kg	Viskozitet (mPa s)	
		20°C	37°C
270 mg I/mL	290	11,3	5,8
320 mg I/mL	290	25,4	11,4

* Metod: Osmometrija para - pritisak

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

1 mL rastvora za injekciju Visipaque 270 mg I sadrži 0,003 mmola natrijuma

1 mL rastvora za injekciju Visipaque 320 mg I sadrži 0,002 mmola natrijuma

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Visipaque rastvor za injekciju je bistar, bezbojan do slabožut rastvor bez prisustva mehaničkih onečišćenja.

pH vrednost je 6,8 - 7,6.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ovaj lek se koristi isključivo u dijagnostičke svrhe.

Lek Visipaque, 270 mg I/mL, rastvor za injekciju je rendgensko kontrastno sredstvo za upotrebu kod odraslih za cerebralnu angiografiju (konvencionalnu), perifernu angiografiju (konvencionalnu), abdominalnu angiografiju (i.a.DSA), urografiju, venografiju, CT ispitivanja i ispitivanja gastrointestinalnog trakta, lumbalnu, torakalnu, cervikalnu mijelografiju, artrografiju i histerosalpingografiju (HSG). Kod dece za kardioangiografiju, urografiju, za CT ispitivanja i ispitivanja gastrointestinalnog trakta.

Lek Visipaque, 320 mg I/mL, rastvor za injekciju je rendgensko kontrastno sredstvo za upotrebu kod

odraslih za kardioangiografiju, cerebralnu angiografiju (konvencionalnu), perifernu angiografiju (konvencionalnu), urografiju, za CT ispitivanja i ispitivanja gastrointestinalnog trakta, lumbalnu, torakalnu, cervikalnu mijelografiju. Kod dece za kardioangiografiju, urografiju, za CT ispitivanja i ispitivanja gastrointestinalnog trakta.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:

Doza zavisi od tipa ispitivanja, starosti, telesne mase, minutnog volumena srca, opšteg stanja pacijenta i tehnike koja se primenjuje. Po pravilu se koristi približno ista koncentracija joda i zapremina rastvora kao i kod primene ostalih jodnih kontrasta, ali se u nekim studijama adekvatna dijagnostička informacija mogla dobiti i primenom injekcija jodiksanela sa nešto nižim koncentracijama joda.

Neophodno je obezbediti adekvatnu hidrataciju pacijenta pre i posle davanja jodiksanela, kao i kod primene ostalih kontrastnih sredstava.

Način primene:

Lek Visipaque se koristi za intravensku, intraarterijsku, intratekalnu kao i za upotrebu u telesnim šupljinama.

Sledeće doze mogu služiti kao orijentacija. Doze za intraarterijsku primenu date su za pojedinačnu injekciju i mogu se ponoviti.

Indikacija/Ispitivanje	Koncentracija	Volumen
<u>Intraarterijska upotreba</u>		
Arteriografije		
Selektivna cerebralna	270/320 mg I/mL ⁽¹⁾	5-10 mL/inj
Aortografija	270/320 mg I/mL	40-60 mL/inj
Periferna	270/320 mg I/mL	30-60 mL/inj
Selektivna visceralna i.a.DSA	270 mg I/mL	10-40 mL/inj
Kardioangiografija		
Odrasli		
Leva komora i koren aorte	320 mg I/mL	30-60 mL/inj
Selektivna koronarna arteriografija	320 mg I/mL	4-8 mL/inj
Deca		
	270/320 mg I/mL	Zavisno od uzrasta, telesne mase i patologije (preporučena maks. ukupna doza 10 mL/kg)

⁽¹⁾Obe jačine se mogu koristiti, ali je 270 mg I/mL preporučena u većini slučajeva.

Indikacija/Ispitivanje	Koncentracija	Volumen
<u>Intravenska upotreba</u>		
Urografija		
Odrasli		
Deca < 7kg	270/320 mg I/mL	40-80 mL ⁽²⁾
Deca > 7kg	270/320 mg I/mL	2-4 mL/kg
	270/320 mg I/mL	2-3 mL/kg
		Sve doze zavise od uzrasta, telesne mase i patologije (maksimalno 50 ml)
Venografija	270 mg I/mL	50-150 mL/noga

CT-pojačanje <u>Odrasli</u> CT glave CT tela <u>Deca</u> CT glave i tela	270/320 mg I/mL 270/320 mg I/mL 270/320 mg I/mL	50-150 mL 75-150 mL 2-3 mL/kg do 50 mL U retkim slučajevima može se dati do 150 mL)
<u>Intratekalna upotreba</u> Lumbalna i torakalna mijelografija (lumbalna injekcija)	270 mg I/mL ili 320 mg I/mL	10-12 mL ⁽³⁾ 10 mL ⁽³⁾
Cervikalna mijelografija (cervikalna i lumbalna injekcija)	270 mg I/mL ili 320 mg I/mL	10-12 mL ⁽³⁾ 10 mL ⁽³⁾

(2) U urografiji sa visokim dozama mogu se dati i više doze.

(3) Da se neželjena dejstva svedu na minimum, ne sme se prekoračiti ukupna doza od 3,2 g joda.

Indikacija/Ispitivanje	Koncentracija	Volumen
<u>Upotreba u telesnim šupljinama</u>		Dozu je potrebno individualno odrediti da bi se postigla optimalna vizuelizacija
Artrografija	270 mg I/mL	1 – 15 mL
Histerosalpingografija (HSG)	270 mg I/mL	5 – 10 mL Preporučena doza se može povećati nekoliko puta kod na primer povratnog toka u vagini (proučavane su doze do 40 mL).
Gastrointestinalna ispitivanja Oralna upotreba <u>Odrasli</u> Pasaža creva	320 mg I/mL	proučavane su doze od 8 – 200 mL
Jednjak	320 mg I/mL	proučavane su doze od 10 – 200 mL
Želudac	320 mg I/mL	proučavane su doze od 20 – 200 mL
<u>Deca</u>	270/320 mg I/mL	5 mL/kg telesne mase proučavane su doze od 10-240 mL

Rektalna upotreba		
<u>Deca</u>	270/320 mg I/mL	proučavane su doze od 30-400 mL

Za starije pacijente, pacijente sa oštećenjem jetre i/ ili bubrega, mogu se koristiti iste uobičajene/preporučene doze kao za odrasle.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci.
Manifestna tireotoksikoza.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta upozorenja za upotrebu nejonskih kontrasta:

Preosetljivost:

Pozitivna anamneza alergija, astme ili neželjenih reakcijama na jodne kontraste ukazuju na potrebu posebnog opreza. U tim slučajevima može se razmotriti premedikacija kortikosteroidima ili H1 i H2 antihistaminicima.

Rizik od ozbiljnih reakcija povezanih sa upotrebom leka Visipaque se smatra minornom. Međutim, jodni kontrasti mogu izazvati anafilaktoidne reakcije i druge manifestacije preosetljivosti. Potrebno je unapred isplanirati mere delovanja, pripremiti potrebne lekove i opremu za hitno lečenje, ako se pojavi ozbiljna reakcija. Preporučuje se stavljanje stalne kanile ili katetera za brzu intravensku primenu tokom cele radiološke procedure.

Uvek treba uzeti u obzir mogućnost preosetljivosti, uključujući ozbiljne, po život opasne, fatalne anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije. Većina ozbiljnih neželjenih reakcija se pojavljuje tokom prvih 30 minuta. Mogu se pojaviti reakcije preosetljivosti sa zakasnelim početkom (1 sat ili više nakon primene).

Nakon primene leka Visipaque pacijente je potrebno posmatrati najmanje 30 minuta. Kod pacijenata koji koriste beta blokatore mogu se pojaviti atipični simptomi preosetljivosti koji mogu biti pogrešno protumačeni kao vagalna reakcija.

Koagulopatija:

Nejonska jodna kontrastna sredstva imaju manji inhibitorni uticaj na koagulaciju krvi *in vitro*, u poređenju sa jonskim kontrastnim sredstvima. Stvaranje ugruška je zabeleženo kad krv ostane u kontaktu sa špricom koji sadrži kontrastno sredstvo uključujući nejonsko sredstvo. Zabeleženo je da upotreba plastičnih špriceva umesto staklenih špriceva umanjuje, ali ne eliminiše verovatnoću za zgrušavanje *in vitro*.

Tokom angiografskih postupaka sa jonskim i nejonskim kontrastnim sredstvima zabeleženi su ozbiljni, retko fatalni, tromboembolijski događaji koji uzrokuju infarkt miokarda i moždani udar. Brojni faktori, uključujući dužinu trajanja postupka, vrstu materijala od kojih su izrađeni kateter i špric, osnovno zdravstveno stanje i istovremeno korišćene lekova, mogu doprineti razvoju tromboembolijskih događaja. Stoga je nužna tehnika pedantne intravaskularne primene, posebno, tokom angiografskih postupaka kako bi se minimizovali tromboembolijski događaji. Iz navedenih razloga, preporučuju se pedantne angiografske tehnike i pažljivo rukovanje vodicom i kateterom, korišćenje „*manifold systems*“ i/ili "*three-way stopcocks*", često ispiranje katetera (npr. heparinizovanim fiziološkim rastvorom) te minimiziranje trajanja postupka.

Potrebno je osigurati odmah dostupnu opremu za napredno održavanje života.

Potrebna je oprez kod pacijenata sa homocistinurijom (rizik za tromboemboliju).

Hidratacija:

Adekvatna hidratacija mora biti obezbeđena pre i nakon primene kontrastnog sredstva. To se posebno odnosi na pacijente sa multiplim mijelomima, dijabetes melitusom, disfunkcijom bubrega, kao i kod odojčadi, male dece i kod starijih pacijenta. Odojčad (starost < 1 godine) i posebno novorođenčad osetljiva je na poremećaje elektrolita i hemodinamske alteracije.

Kardio-cirkulatorne reakcije:

Potreban je oprez i kod pacijenata sa ozbiljnom srčanom bolešću i plućnom hipertenzijom jer se kod njih mogu razviti hemodinamske promene ili aritmije. Retko su se javile teške, po život opasne reakcije i smrtni slučajevi kardiovaskularnog porekla poput srčanog zastoja, kardiorespiratornog zastoja i infarkta miokarda.

Poremećaji CNS:

Pacijenti sa akutnom cerebralnom patologijom, tumorima ili anamnezom epilepsije imaju predispoziciju za pojavu napada pa zahtevaju posebnu brigu. Zavisnici od alkohola i droga takođe imaju smanjen prag napada i neuroloških reakcija. U slučaju intravaskularne primene potreban je oprez kod pacijenata sa akutnim moždanim udarom ili akutnim intrakranijalnim krvarenjem, kod pacijenata sa promenama krvno-moždane barijere, cerebralnim edemom ili akutnom demijelinizacijom.

Bubrežne reakcije:

Važan faktor rizika za nefropatiju izazvanu kontrastnim sredstvom je postojeća bubrežna disfunkcija. Dijabetes melitus i volumen primenjenog jodiranog kontrastnog sredstva su dodatni faktori rizika u prisustvu bubrežne disfunkcije. Dodatnu brigu predstavljaju dehidratacija, uznapredovala arterioskleroza, slaba bubrežna perfuzija i prisutnost drugih faktora koji mogu biti nefrotoksični, poput određenih lekova ili veći operativni zahvat.

Kako bi se sprečila akutna renalna insuficijencija nakon primene kontrastnog sredstva, potrebno je obratiti posebnu pažnju kod pacijenata sa poznatim oštećenjem bubrežne funkcije i dijabetes melitusom, jer su oni pod rizikom. Takođe su rizični pacijenti sa paraproteinemijama (mijelomatozom i *Waldenströmovom makroglobulinemijom*).

Preventivne mere uključuju:

- Identifikaciju pacijenata sa visokim rizikom.
- Obezbeđenje adekvatne hidratacije, ako treba održavanjem i.v. infuzije od pre početka ispitivanja dok se kontrastno sredstvo ne izluči iz bubrega.
- Izbegavanje: dodatnog opterećenja bubrega nefrotoksičnim lekovima, oralnih kontrasta za holecistografiju, klemovanja arterija, angioplastika renalnih arterija, ili velikih operacija, dok se kontrast ne izluči.
- Smanjivanje doze na najniži mogući nivo.
- Odlaganje ponovnog ispitivanja kontrastnim sredstvom dok se funkcija bubrega ne vrati na nivo pre ispitivanja.

Jodirana kontrastna sredstva se mogu koristiti kod pacijenata na hemodijalizi obzirom da se sredstvo uklanja procesom dijalize.

Pacijenti dijabetesom koji primaju metformin

Pre intravaskularne upotrebe jodnih kontrasta, treba meriti vrednosti kreatinina u serumu kod pacijenata sa dijabetesom koji uzimaju metformin da bi se izbegla pojava laktatne acidoze.

Normalan nivo kreatinina u serumu/bubrežna funkcija: Primenu metformina treba obustaviti u vreme primene kontrasta i ponovo uvesti 48 sati nakon ispitivanja ili kad se uspostavi normalna funkcija bubrega/kreatinin u serumu.

Poremećen nivo kreatinina u serumu/bubrežna funkcija: Primenu metformina treba obustaviti i ispitivanje odložiti za 48 sati. Metformin treba ponovo uvesti samo ako funkcija bubrega/kreatinin u serumu ostanu nepromenjeni.

U hitnim slučajevima kada je bubrežna funkcija poremećena ili nije utvrđena, lekar treba da proceni odnos koristi i rizika i primeni preventivne mere: obustavi primenu metformina, hidrira pacijenta, prati renalnu funkciju i pojavu simptoma laktatne acidoze kod pacijenata.

Poremećaji funkcije bubrega i jetre:

Posebnu pažnju iziskuju pacijenti sa teškim oštećenjima funkcije bubrega i jetre jer se kod njih kontrast usporeno eliminiše. Pacijenti na hemodijalizi mogu da dobiju kontrastna sredstva za radiološka ispitivanja. Nije potrebno utvrđivati korelaciju između vremena ubrizgavanja jodnih kontrastnih sredstava i vremena sprovođenja hemodijalize, jer nema dokaza da hemodijaliza štiti pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega od nefropatije izazvane kontrastnim sredstvom.

Mijastenija gravis:

Primena jodnih kontrasta može pogoršati simptome mijastenije gravis.

Feohromocitom:

Pacijentima sa feohromocitomom, koji se podvrgavaju ovim procedurama, treba profilaktički dati alfa blokatore radi prevencije hipertenzivne krize.

Poremećaji funkcije štitaste žlezde:

Pacijente sa rizikom od tireotoksikoze potrebno je pažljivo proceniti pre primene jodiranog kontrastnog sredstva. Posebnu pažnju treba posvetiti pacijentima sa hipertireoidizmom. Kod pacijenata sa multinodularnom strumom postoji rizik nastanka hipertireoidizma posle injekcije jodnih kontrasta.

Pedijatrijska populacija:

Potrebno je imati u vidu mogućnost indukovanja prolazne hipotireoze kod prevremeno rođene dece kojima se primenjuje kontrastno sredstvo. Potrebno je proveravati funkciju štitaste žlezde kod novorođenčadi tokom prve nedelje života, nakon primene jodiranog kontrastnog sredstva kod majke tokom trudnoće. Ponovljeno ispitivanje funkcije štitaste žlezde se preporučuje između 2. i 6. nedelje života, posebno kod novorođenčadi niske porođajne težine ili prevremeno rođene dece. Videti takođe odeljak 4.6.

Ekstravazacija:

Visipaque dovodi do manjeg lokalnog bola i ekstravaskularnih edema nego hiperosmolarna kontrastna sredstva zbog svoje izotoničnosti. U slučaju ekstravazacije, kao rutinska mera, se preporučuju podizanje i hlađenje zahvaćenog mesta. Hirurška dekompresija može biti potrebna u slučaju kompartment sindroma (engl. *compartment syndrome*).

Lek Visipaque, zavisno od indikacije, sadrži više od 23 mg natrijuma po dozi. Ovo se mora uzeti u obzir kod pacijenata na dijeti sa kontrolisanim unosom natrijuma.

Vreme praćenja

Posle primene kontrasta pacijenta treba pratiti bar 30 minuta, jer se većina opasnih reakcija razvija u tom periodu. Međutim, iskustvo ukazuje da se reakcije preosetljivosti mogu javiti nekoliko sati do nekoliko dana nakon primene injekcije.

Intratekalna upotreba

Posle mijelografije pacijent treba da miruje jedan sat sa uzdignutom glavom i grudnim košem za 20°. Posle toga se može pažljivo kretati, ali mora izbegavati saginjanje. Ako ostaje u krevetu, glava i grudni koš treba da ostanu uzdignuti tokom prvih 6 sati. Pacijenti za koje se sumnja da imaju nizak prag za konvulzije treba da budu pažljivo praćeni u ovom periodu. Ambulantni pacijenti se ne smeju ostaviti potpuno sami tokom prva 24 sata.

Histerosalpingografija

Histerosalpingografija se ne sme primenjivati tokom trudnoće ili u slučaju akutne upale karlice (engl. *pelvic inflammatory disease - PID*)

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Svi jodni kontrasti mogu ometati funkciju štitaste žlezde i smanjiti kapacitet žlezde da vezuje jod nekoliko nedelja.

Visoke koncentracije jodnih kontrasta u serumu i mokraći utiču na rezultate laboratorijskih analiza na bilirubin, proteine i neorganske supstance (npr. gvožđe, bakar, kalcijum i fosfate). Zato ove analize ne treba raditi na dan ispitivanja jodnim kontrastima.

Upotreba jodnih kontrasta može izazvati prolazni poremećaj funkcije bubrega i prouzrokovati laktatnu acidozu kod dijabetičara koji uzimaju metformin (videti odeljak 4.4.).

Pacijenti koji dobijaju interleukin-2 manje od dve nedelje pre injekcije jodnih kontrasta u povećanom su riziku od razvoja kasnih reakcija (gripu-slični simptomi i kožne reakcije).

Postoje određeni dokazi da primena beta-blokatora predstavlja faktor rizika za razvoj anafilaktoidne reakcije na rendgensko zračenje sa kontrastnim sredstvom (zabeležena je teška hipotenzija tokom rendgenskog zračenja sa kontrastnim sredstvom tokom terapije beta-blokatorima).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Bezbednost leka Visipaque za primenu kod trudnica nije ustanovljena. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektno štetne efekte leka na reprodukciju, embriofetalni razvoj, tok trudnoće i perinatalni odnosno postnatalni razvoj.

S obzirom da treba izbegavati izlaganje trudnice zračenju kad god je moguće, koristi od ispitivanja X-zracima, sa ili bez kontrasta, moraju se pažljivo odmeriti u odnosu na mogući rizik. Lek Visipaque ne sme koristiti u toku trudnoće ukoliko korist nije veća od rizika i to je isključivo procena lekara.

Potrebno je da se funkcija štitaste žlezde proveri kod novorođenčadi tokom prve nedelje života, nakon primene jednog kontrasta kod majke tokom trudnoće.

Ponovno ispitivanje funkcije štitaste žlezde se preporučuje u 2. i 6. nedelji života, posebno novorođenčadi sa smanjenom telesnom masom na rođenju ili prevremeno rođenih novorođenčadi.

Dojenje:

Kontrastno sredstvo se slabo izlučuje u majčino mleko, a minimalne količine se apsorbuju u crevima. Za vreme davanja kontrastnog sredstva na bazi joda majci, dojenje se može normalno nastaviti.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Uticaj ovog leka na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama nije ispitivan, stoga se ne savetuje upravljanje motornim vozilom ili rukovanje mašinama u toku prvih 24 časa posle intratekalne upotrebe kontrasta.

4.8. Neželjena dejstva

Navedena su moguća neželjena dejstva tokom radiografskih procedura u kojima se primenjuje lek Visipaque.

Neželjena dejstva povezana sa primenom leka Visipaque su obično blaga do umerena i prolazne prirode. Ozbiljne reakcije i smrtni ishodi su zabeleženi samo u retkim slučajevima. a one mogu uključivati akutni zastoj bubrega kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega, akutni zastoj bubrega, anafilaktički ili anafilaktoidni šok, reakcije preosetljivosti praćene srčanim reakcijama (Kounisov sindrom), srčanim ili kardio respiratornim zastojem i infarktom miokarda.

Srčane reakcije mogu biti podstaknute osnovnom bolešću ili ispitivanjima.

Reakcije preosetljivosti se javljaju, obično u vidu respiratornih i kožnih simptoma kao što su dispneja, ospa, eritem, urtikarija, pruritus, ozbiljne kožne promene, angioneurotski edem, hipotenzija, povišena temperatura, edem laringsa, bronhospazam ili plućni edem. Kod pacijenata sa autoimunim oboljenjima zabeleženi su slučajevi vaskulitisa i simptoma sličnih Stevens-Johnsonovom sindromu.

Reakcije preosetljivosti se mogu pojaviti ili odmah nakon primene injekcije ili nekoliko dana kasnije. Reakcije preosetljivosti se mogu pojaviti nezavisno od doze i načina primene, a blagi simptomi mogu predstavljati prve znake ozbiljnih anafilaktičkih ili anafilaktoidnih reakcija/šoka.

Primena kontrasta se mora odmah obustaviti i prema potrebi, primeniti specifična terapija preko vaskularnih puteva. Pacijenti koji koriste beta blokatore mogu imati atipične simptome preosetljivosti koji se mogu pogrešno protumačiti kao vagalne reakcije.

Blago tranzitorno povećanje kreatinina u serumu je uobičajeno posle davanja kontrastnih sredstava, ali nema klinički značaj.

Učestalost neželjenih dejstava se definiše kao:

Veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10\ 000$) i nije poznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Navedene učestalosti se zasnivaju na internoj kliničkoj dokumentaciji i objavljenim studijama koje obuhvataju više od 48 000 pacijenata.

Intravaskularna upotreba:

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Nepoznato: Trombocitopenija

Poremećaj imunskog sistema:

Povremeno: Preosetljivost

Nije poznato: Anafilaktička reakcija, anafilaktoidni šok

Psihijatrijski poremećaji:

Veoma retko: Agitacija, anksioznost

Nije poznato: Konfuzno stanje

Poremećaji nervnog sistema:

Povremeno: Glavobolja

Retko: Vrtoglavica

Veoma retka: Cerebrovaskularni poremećaji, poremećaj senzibiliteta uključujući poremećaj ukusa, parestezija, amnezija, sinkopa

Nije poznato: Koma, motorna disfunkcija, poremećaj stanja svesti, konvulzije, tranzitorna kontrastom izazvana encefalopatija (uključujući halucinacije), tremor.

Poremećaj oka:

Veoma retko: Tranzitorno kortikalno slepilo, oštećenje vida.

Kardiološki poremećaji:

Retko: Aritmija (uključujući bradikardiju, tahikardiju), infarkt

miokarda Veoma retko: Prestanak rada srca

Nije poznato: Srčana insuficijencija, hipokinezija srčanih komora, spazmi koronarnih arterija, prestanak rada srca i disanja, poremećaji provodljivosti, tromboza koronarnih arterija, angina pectoris

Vaskularni poremećaji:

Povremeno: Crvenilo

Retko: Hipotenzija

Veoma retko: Hipertenzija, ishemija

Nije poznato: Arterijski spazam, tromboza, tromboflebitis, šok.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Retko: Kašalj

Veoma retko: Dispneja

Nije poznato: Edem pluća, respiratorni arrest, respiratorni zastoj

Gastrointestinalni poremećaji:

Povremeno: Mučnina, povraćanje

Veoma retko: Bol u trbuhu/nelagodnost

Nije poznato: Akutni pankreatitis, pogoršanje pankreatitisa, povećanje pljuvačnih žlezda

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Povremeno: Osip, pruritus, urtikarija

Vrlo retko: Angioedem, eritem

Nije poznato: Bulozni dermatitis, *Stevens-Johnsonov* sindrom, multififormni eritem, toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizovana egzantematозна pustuloza, osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima, alergijski dermatitis, ekfolijativni dermatitis

Poremećaji mišićno koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Veoma retko: Bol u leđima, spazam mišića

Nepoznato: artralgija

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:

Veoma retko: Poremećaj bubrežne funkcije uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Povremeno: Osećaj toplote, bol u grudima

Retko: Bol, nelagodnost, drhtavica (jeza), povišena temperatura (pireksija), upala na mestu davanja uključujući i ekstravazaciju

Veoma retko: Osećaj hladnoće, stanja astenije (npr. malaksalost, zamor)

Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije:

Nije poznato: Jodizam

Intratekalna upotreba:

Neželjena dejstva posle intratekalne upotrebe mogu biti odložena i nastati nekoliko sati do nekoliko dana posle ispitivanja. Učestalost je slična kao kod same lumbalne punkcije.

Nadražaj meningi sa fotofobijom, meningizmom i jasnim hemijskim meningitisom opisani su kod

primene ostalih nejonskih kontrasta. Treba imati u vidu i mogućnost infektivnog meningitisa.

Poremećaj imunskog sistema:

Nije poznato: Preosetljivost, uključujući anafilaktičku / anafilaktoidnu reakciju

Poremećaj nervnog sistema:

Povremeno: Glavobolja (može biti ozbiljna i dugotrajna)

Nije poznato: Vrtoglavica, tranzitorna kontrastom izazvana encefalopatija (uključujući amneziju, halucinacije, konfuziju)

Gastrointestinalni poremećaji:

Povremeno: Povraćanje

Nije poznato: Mučnina

Poremećaji mišićno koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Nije poznato: Spazam mišića

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Nije poznato: Drhtavica, bol na mestu davanja injekcije

Histerosalpingografija (HSG):

Poremećaj imunskog sistema:

Nije poznato: preosetljivost

Poremećaj nervnog sistema:

Često: glavobolja

Gastrointestinalni poremećaji:

Veoma često: bol u trbuhu

Često: mučnina

Nije poznato: povraćanje

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:

Veoma često: vaginalno krvarenje

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Često: povišena telesna temperatura

Nije poznato: drhtavica, reakcija na mestu primene

Artrografija:

Poremećaj imunskog sistema:

Nije poznato: Preosetljivost, uključujući anafilaktičku / anafilaktoidnu reakciju

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Često: bol na mestu primene

Nije poznato: drhtavica

Ispitivanja gastrointestinalnog trakta:

Poremećaj imunskog sistema

Nije poznato: Preosetljivost, uključujući anafilaktičku/anafilaktoidnu reakciju

Gastrointestinalni poremećaji:
Često: Dijareja, bol u abdomenu, mučnina
Povremeno: Povraćanje

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:
Nije poznato: Drhtavica

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje je malo verovatno kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. Trajanje procedure je važno za bubrežnu podnošljivost visokih koncentracija kontrasta ($t_{1/2}$ oko 2 sata). Kod slučajnih predoziranja, gubitak vode i elektrolita treba nadoknaditi infuzijama. Funkciju bubrega treba kontrolisati bar tokom naredna 3 dana. Po potrebi, treba primeniti hemodijalizu za eliminaciju jodiksana iz organizma pacijenta. Nema specifičnih antidota. Terapija predoziranja je simptomatska.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: kontrastna sredstva - kontrastna sredstva sa jodom

ATC šifra: V08A B09

Organski vezani jod apsorbuje zračenje u krvnim sudovima i tkivima u koja dospeva posle ubrizgavanja.

Većina hemodinamskih, kliničko-hemijskih i koagulacionih parametara ispitivanih posle intravenske injekcije jodiksana kod zdravih dobrovoljaca se ne razlikuju značajno od vrednosti nađenih pre davanja injekcija. Retke promene laboratorijskih parametara su male i smatra se da nemaju kliničkog značaja.

Lek Visipaque neznatno utiče na funkciju bubrega. Kod 64 pacijenta sa dijabetesom i vrednostima kreatinina u serumu od 1,3 do 3,5 mg/dL, upotreba leka Visipaque je, kod 3 % pacijenata, dovela do povećanja vrednosti kreatinina od $\geq 0,5$ mg/dL a kod 0 % pacijenata do povećanja vrednosti kreatinina od ≥ 1 mg/dL.

Oslobađanje enzima (alkalne fosfataze i N-acetil- β -glukozaminaze) iz ćelija proksimalnih tubula je manje nego posle ubrizgavanja nejonskih monomernih kontrasta ili jonskih dimernih kontrasta.

Lek Visipaque dobro podnose i bubrezi.

Kardiovaskularni parametri, kao što su LVEDP, LVSP, puls i QT-interval, kao i protok kroz femoralni krvotok, manje se menjaju posle primene leka Visipaque nego posle primene ostalih kontrastnih sredstava.

5.2. Farmakokinetički podaci

Jodiksanol se brzo distribuira sa srednjim poluvremenom eliminacije od oko 21 minut. Volumen distribucije je iste veličine kao ekstracelularna tečnost (0,26 l/kg t.m.), što ukazuje da jodiksanol prelazi samo u ekstracelularni prostor.

Jodiksanol se ne metaboliše. Vezivanje za proteine plazme je manje od 2%.

Srednje poluvreme eliminacije jodiksanela iznosi oko 2 sata, a izlučuje se uglavnom putem bubrega glomerularnom filtracijom. Oko 80% primenjene doze se nađe u mokraći za 4 sata u nepromenjenom obliku, a 97% posle 24 sata od intravenske upotrebe kod zdravih ispitanika. Samo oko 1,2% od date doze se izluči preko stolice u toku 72 sata. Maksimalna koncentracija u urinu pojavljuje se u roku od otprilike 1 sata nakon injekcije.

Nije zapažena pojava dozno zavisne kinetike pri upotrebi doza koje se preporučuju.

Nisu bile sprovedene farmakokinetičke studije za upotrebu unutar telesnih šupljina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbedne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

trometamol,
natrijum-hlorid,
kalcijum-hlorid, dihidrat,
natrijum-kalcijum-edetat,
hlorovodonična kiselina (podešavanje pH),
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Budući da ispitivanja kompatibilnosti nisu rađena, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima. Treba koristiti poseban špic.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Lek treba upotrebiti odmah nakon otvaranja.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Preparat u staklenim bocama i plastičnim bocama od 50 mL i 100 mL se može čuvati na 37°C do mesec dana pre upotrebe.

Čuvati zaštićeno od rendgenskih zraka.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Gotov proizvod lek Visipaque (10x50mL i 10x100mL) se pakuje u unutrašnje pakovanje koje je boca od

bezbojnog visoko-otpornog borosilikatnog stakla (Ph.Eur. Tip I) sa gumenim čepom (od hlorbutil gume) preko kojih se nalazi Al-prsten i flip-off poklopac od (obojenog polipropilena).

Gotov proizvod lek Visipaque (10x50mL i 10x100mL) se pakuje u unutrašnje pakovanje koje je boca od polipropilena sa gumenim čepom (od hlorbutil gume) preko kojih se nalazi Al-prsten i flip-off poklopac od (obojenog polipropilena).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 boca, staklenih sa po, 50mL, 100mL ili 10 boca od polipropilena sa po 50mL i 100mL rastvora za injekciju i Uputstvo za lek.

Visipaque 270 mg I/mL: 10 boca plastičnih po 50 mL
 10 boca plastičnih po 100 mL

Visipaque 320 mg I/mL: 10 boca plastičnih po 50 mL
 10 boca plastičnih po 100 mL

Visipaque 320 mg I/mL: 10 boca staklenih po 50 mL
 10 boca staklenih po 100 mL

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Bočice su namenjene samo za jednog pacijenta, neupotrebljeni sadržaj u bočici se mora odbaciti.

Kao i svi parenteralni lekovi, lek Visipaque pre upotrebe treba vizuelno proveriti na prisustvo čestica, promenu boje ili oštećenje boce.

Sadržaj treba uvući u špic neposredno pre primene. Pre ubrizgavanja lek Visipaque se može zagrejati do telesne temperature (37°C).

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

AMICUS SRB D.O.O.
Milorada Jovanovića 9, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Visipaque, 270 mg I/mL, boca plastična, 10x50 mL: 515-01- 04536-18-001

Visipaque, 270 mg I/mL, boca plastična, 10x100 mL: 515-01- 04538-18-001

Visipaque, 320 mg I/mL, boca plastična, 10x50 mL: 515-01- 04539-18-001

Visipaque, 320 mg I/mL, boca plastična, 10x100 mL: 515-01- 04540-18-001

Visipaque, 320 mg I/mL, boca staklena, 10x50 mL: 515-01- 04541-18-001

Visipaque, 320 mg I/mL, boca staklena, 10x100 mL: 515-01- 04542-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 24.11.2003.
Datum poslednje obnove dozvole:24.09.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2019.