

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Visipaque 270 mg I/ml, otopina za injekciju

Visipaque 320 mg I/ml, otopina za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar	Koncentracija	Količina po ml
Jodiksanol	270 mg I/ml	550 mg ekviv. 270 mg I
Jodiksanol	320 mg I/ml	652 mg ekviv. 320 mg I

Jodiksanol je neionsko, dimerno, heksajodirano, vodotopivo rendgensko kontrastno sredstvo.

Osmolalnost i viskoznost Visipaquea navedene su u tablici:

Koncentracija (mg I/ml)	Osmolalnost* (Osm/kg H <sub>2</sub> O) 37 <sup>0</sup> C	Viskoznost (mPa·s) 20 <sup>0</sup> C	Viskoznost (mPa·s) 37 <sup>0</sup> C
270	290	11,3	5,8
320	290	25,4	11,4

\*Metoda: Osmometrija para – tlak

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 ml otopine za injekciju Visipaque 270 mg I sadrži 0,03 mmola natrija.

1 ml otopine za injekciju Visipaque 320 mg I sadrži 0,02 mmola natrija

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Visipaque otopina za injekciju je bistra, bezbojna do blijedožuta vodena otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

Kontrastno sredstvo za uporabu kod odraslih za kardioangiografiju, cerebralnu angiografiju (konvencionalnu), perifernu arteriografiju (konvencionalnu), abdominalnu angiografiju (i.a. DSA), urografiju, venografiju, CT pretrage, pretrage gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava, artrografiju, histerosalpingografiju (HSG). Za lumbalnu, torakalnu i cervikalnu mijelografiju kod odraslih. Kod djece za kardioangiografiju, urografiju, CT pretrage i pretrage gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava.

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

Doziranje je različito ovisno o vrsti pretrage, dobi, masi, udarnom volumenu srca, općem stanju bolesnika, te primijenjenoj tehnici. Obično se koriste ista koncentracija joda i volumen kao kod drugih jodiranih kontrastnih sredstava za X-zrake koja se trenutno koriste, međutim pojedine studije su pokazale da je moguće dobiti odgovarajuće dijagnostičke informacije i s manjim koncentracijama joda.

Čista vodena otopina jodiksana u svim klinički značajnim koncentracijama ima nižu osmolalnost u odnosu na cijelo tijelo i odgovarajuću jakost neionskog monomernog kontrastnog sredstva.

Izotoničnost Visipaque s normalnim tjelesnim tekućinama postignuta je dodatkom elektrolita.

Prikladna hidracija mora biti osigurana prije i poslije primjene, kao i kod drugih kontrastnih sredstava.

Sljedeće doze mogu služiti kao orijentacija. Preporučene doze za intraarterijsku primjenu date su za pojedinačnu injekciju i mogu se ponoviti.

### **Smjernice za intraarterijsku primjenu**

Indikacija/Pretraga	Koncentracija	Volumen	Komentari
<b>Arteriografija,</b> samo odrasli			
selektivna cerebralna	270/320 mg I/ml <sup>1</sup>	5 – 10 ml/inj.	<sup>1</sup> dokumentirana je uporaba obje koncentracije, ali konc. 270 mg I/ml se preporučuje u većini slučajeva.
aortografija	270/320 mg I/ml	40 – 60 ml/inj.	
periferna	270/320 mg I/ml	30 – 60 ml/inj.	
selektivno visceralna i.a. DSA	270 mg I/ml	10 – 40 ml/inj.	
<b>Kardioangiografija,</b> <u>Odrasli</u>			
Lijevi ventrikul i luk aorte	320 mg I/ml	30 – 60 ml/inj.	
Selektivna koronarna arteriografija	320 mg I/ml	4 – 8 ml/inj.	
<u>Djeca</u>	270/320 mg I/ml	Ovisno o dobi, težini i patologiji (preporučena max. ukupna	

doza je 10  
ml/kg).

### Smjernice za intravensku primjenu

Indikacija/Pretraga	Koncentracija	Volumen	Komentari
<b>Urografija</b>			
<u>Odrasli</u>	270/320 mg I/ml	40 – 80 ml <sup>(2)</sup>	<sup>2</sup> U određenim slučajevima može se upotrijebiti više od 80 ml.
<u>Djeca &lt; 7 kg</u>	270/320 mg I/ml	2 – 4 ml/kg	Sve doze ovise o dobi, težini i patologiji (max. 50 ml).
<u>Djeca &gt; 7 kg</u>	270/320 mg I/ml	2 – 3 ml/kg	
<b>Venografija, samo odrasli</b>	270 mg I/ ml	50 – 150 ml/ nozi	
<b>CT pretrage</b>			
CT glave, <u>odrasli</u>	270/320 mg I/ ml	50 – 150 ml	
CT tijela, <u>odrasli</u>	270/320 mg I/ ml	75 – 150 ml	
<u>djeca</u> , CT glave i tijela	270/320 mg I/ ml	2 – 3 ml/kg do 50 ml	U pojedinim slučajevima može se dati do 150 ml.

### Smjernice za intratekalnu primjenu

Indikacija/Pretraga	Koncentracija	Volumen	Komentari
<b>Lumbalna i torakalna mijelografija</b> (lumbalna injekcija)	270 mg I/ml	10 – 12 ml <sup>(3)</sup>	<sup>3</sup> Kako bi se smanjile eventualne nuspojave ne smije se prekoračiti ukupna doza od 3,2 g joda
	ili 320 mg I/ml	10 ml <sup>(3)</sup>	
<b>Cervikalna mijelografija</b> (cervikalna ili lumbalna injekcija)	270 mg I/ml	10 – 12 ml <sup>(3)</sup>	<sup>3</sup> Kako bi se smanjile eventualne nuspojave ne smije se prekoračiti ukupna doza od 3,2 g joda
	ili 320 mg I/ml	10 ml <sup>(3)</sup>	

### Smjernice za intrakavitalnu primjenu

Indikacija/Pretraga	Koncentracija	Volumen	Komentari
---------------------	---------------	---------	-----------

<b>Artrografija,</b> samo odrasli	270 mg I/ml	1-15 ml	Dozu kontrasta potrebno je individualno odrediti kako bi se postigla optimalna vizualizacija.
<b>Histerosalpingo- grafija (HSG),</b> samo odrasli	270 mg I/ml	5-10 ml	Preporučena doza kontrastnog sredstva može se nekoliko puta povisiti kod primjerice povratnog toka u vaginu (proučavane su doze od 40 ml).
<b>Gastrointestinalne pretrage</b>  <b>Oralna primjena</b> <u>Odrasli:</u>  Pasaža crijeva  Jednjak  Želudac  <u>Djeca:</u>  <b>Rektalna primjena</b>  <u>Djeca:</u>	   320 mg I/ml  320 mg I/ml  320 mg I/ml  270/320 mg I/ml  270/320 mg I/ml	   Proučavane su doze od 80-200 ml  Proučavane su doze od 10-200 ml  Proučavane su doze od 20-200 ml  5 mg/kg tjelesne težine Proučavane su doze od 10-240 ml  Proučavane su doze od 30-400 ml	   Dozu kontrasta potrebno je individualno odrediti kako bi se postigla optimalna vizualizacija.

Samo pakiranja od 20 ml su preporučena za intratekalnu primjenu.

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

#### Način primjene

Ovaj lijek koristi se za intravensku, intraarterijsku, intratekalnu, kao i za intrakavitalnu primjenu (intraartikularno, intrauterino, rektalno, oralno).

### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Manifestna tireotoksikoza.

Histerosalpingografija kod trudnoće ili akutne upalne bolesti zdjelice.

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Općenite posebne mjere opreza pri korištenju neionskih kontrastnih sredstava

##### *Preosjetljivost*

Pozitivna anamneza alergija, astme ili neželjenih reakcija na jodirana kontrastna sredstva indiciraju potrebu za posebnim oprezom. U tim slučajevima može se razmotriti premedikacija kortikosteroidima ili histaminskim H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub> antagonistima.

Rizik za ozbiljne reakcije povezane s korištenjem Visipagua smatra se minornim. Međutim, jodirana kontrastna sredstva mogu izazvati anafilaktoidne reakcije ili druge manifestacije preosjetljivosti.

Uvijek treba uzeti u obzir mogućnost preosjetljivosti, uključujući ozbiljne, po život opasne, fatalne anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije. Većina ozbiljnih nepoželjnih reakcija se pojavljuje unutar prvih 30 minuta. Mogu se pojaviti i reakcije preosjetljivosti sa zakašnjelim početkom (1 sat ili više nakon primjene). Stoga je potrebno unaprijed isplanirati slijed djelovanja, pripremiti potrebne lijekove i opremu za hitno liječenje, ako se pojavi ozbiljna reakcija. Savjetuje se uvijek koristiti trajnu kanilu ili kateter za brzi intravenski pristup tijekom cijelog radiološkog zahvata.

Primjena beta adrenergičkih blokatora može sniziti prag za bronhospazam u astmatičnih bolesnika nakon primjene kontrastnog sredstva i smanjiti odgovor na liječenje adrenalinom.

Nakon primjene Visipagua bolesnika je potrebno promatrati najmanje 30 minuta.

##### *Koagulopatija*

Neionska jodirana kontrastna sredstva imaju manji inhibitorni učinak na koagulaciju krvi *in vitro* u usporedbi s ionskim sredstvima. Stvaranje ugrušaka je zabilježeno kada krv ostane u kontaktu sa štrcaljkom koja sadrži kontrastno sredstvo uključujući neionsko sredstvo. Zabilježeno je da uporaba plastičnih štrcaljki umjesto staklenih štrcaljki smanjuje, ali ne eliminira vjerojatnost za zgrušavanje *in vitro*.

Tijekom angiokardiografskih postupaka s ionskim i neionskim kontrastnim sredstvima zabilježeni su ozbiljni, rijetko fatalni, tromboembolijski događaji koji uzrokuju infarkt miokarda i moždani udar. Stoga je nužna tehnika pedantne intravaskularne primjene, osobito tijekom angiografskih postupaka, kako bi se minimizirali tromboembolijski događaji. Brojni faktori, uključujući duljinu trajanja postupka, vrstu materijala od kojih su izrađeni kateter i štrcaljka, podležće zdravstveno stanje i istodobno korištene lijekove, mogu doprinijeti razvoju tromboembolijskih događaja. Iz navedenih razloga, preporučuju se pedantne angiografske tehnike te pažljivo rukovanje vodilicom i kateterom, korištenje „manifold sustava“ i/ili tzv. three-way stopcocks, često ispiranje katetera (npr. s hepariniziranom fiziološkom otopinom) te minimiziranje trajanja postupka.

Potrebno je osigurati odmah dostupnu opremu za napredno održavanje života.

Potreban je oprez u bolesnika s homocistinurijom (rizik za tromboemboliju).

### *Hidracija*

Prikladna hidracija mora biti osigurana prije i nakon primjene kontrastnog sredstva. To se posebno odnosi na bolesnike s multiplim mijelomima, dijabetes melitusom, disfunkcijom bubrega, kao i kod dojenčadi, male djece te kod starijih bolesnika. Dojenčad (starost < 1 godine) te posebno novorođenčad osjetljiva je na poremećaje elektrolita i hemodinamske alteracije.

### *Kardio-cirkulatorne reakcije*

Potreban je oprez i kod bolesnika s ozbiljnom srčanom bolesti i plućnom hipertenzijom jer se kod njih mogu razviti hemodinamske promjene ili aritmije. Rijetko su se javile teške, po život opasne reakcije i smrtni slučajevi kardiovaskularnog porijekla poput srčanog zastoja, kardiorespiratornog zastoja i infarkta miokarda.

### *Poremećaji središnjeg živčanog sustava (SŽS)*

Kod primjene jodiksanela prijavljena je encefalopatija (vidjeti dio 4.8). Encefalopatija uzrokovana kontrastnim sredstvom može se manifestirati pojavom simptoma i znakova poremećaja neurološke funkcije kao što su glavobolja, poremećaji vida, kortikalna sljepoća, konfuzija, napadaji, gubitak koordinacije, hemipareza, afazija, nesvjestica, koma i cerebralni edem, unutar nekoliko minuta do nekoliko sati nakon primjene jodiksanela, a u pravilu se povlači unutar nekoliko dana.

Potreban je oprez kod primjene lijeka kod bolesnika sa stanjima koja narušavaju cjelovitost krvno-moždane barijere, što može dovesti do pojačanog propuštanja kontrastnog sredstva kroz krvno-moždanu barijeru i povećati rizik od encefalopatije. Bolesnici s akutnom cerebralnom patologijom, tumorima ili anamnezom epilepsije su predisponirani za napadaje pa zahtijevaju posebnu brigu. Ovisnici o alkoholu i drogama također imaju smanjen prag napadaja i neuroloških reakcija. U slučaju intravaskularne primjene potreban je oprez u bolesnika s akutnim moždanim udarom ili akutnim intrakranijalnim krvarenjem, u bolesnika s promjenama krvno-moždane barijere, cerebralnim edemom ili akutnom demijelinizacijom.

Ako se sumnja na encefalopatiju uzrokovanu kontrastnim sredstvom, potrebno je prekinuti primjenu jodiksanela i uvesti odgovarajuće liječenje.

### *Bubrežne reakcije*

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

Kako bi se spriječilo akutno zatajenje bubrega nakon primjene kontrastnog sredstva, potrebno je voditi posebnu brigu kod bolesnika s od prije poznatim oštećenjem bubrežne funkcije i dijabetes melitusom.

Također su rizični bolesnici s paraproteinemijama (mijelomatozom i Waldenströmovom makroglobulinemijom).

Preventivne mjere uključuju:

- Prepoznavanje visokorizičnih bolesnika.
- Osiguravanje prikladne hidracije. Ukoliko je potrebno, održavanjem i.v. infuzije od prije početka procedure pa sve dok se kontrastno sredstvo ne izluči bubrezima.
- Izbjegavanje dodatnog opterećenja bubrega nefrotoksičnim lijekovima, oralnimolecistografskim sredstvima, klemanjem arterije, angioplastikom renalne arterije ili opsežnijim kirurškim zahvatom sve dok se ne izluči kontrastno sredstvo.
- Smanjivanje doze na najnižu moguću razinu.

- Odgađanje ponovne pretrage kontrastnim sredstvom dok se bubrežna funkcija ne vrati na razinu prije pretrage.

Jodirana kontrastna sredstva mogu se koristiti u bolesnika na hemodijalizi s obzirom da se sredstvo uklanja procesom dijalize.

#### *Bolesnici s dijabetesom koji primaju metformin*

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do akutne alteracije bubrežne funkcije te je povezana s laktacidozom u bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega koji primaju metformin. Kako bi se spriječila laktacidoza kod bolesnika s dijabetesom koji uzimaju metformin, potrebno je prije intravaskularne primjene jednog kontrastnog sredstva odrediti koncentraciju serumskog kreatinina.

- (1) Bolesnici s eGFR jednakim ili većim od 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CKD 1 i 2) mogu nastaviti uzimati metformin normalno.
- (2) Bolesnici s eGFR 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CKD 3)
  - Bolesnici koji intravenski primaju kontrastno sredstvo a eGRF im je jednak ili veći od 45 ml/min /1,73m<sup>2</sup> mogu nastaviti uzimati metformin normalno
  - Bolesnici koji intraarterijski primaju kontrastno sredstvo, te bolesnici koji intravenski primaju kontrastno sredstvo a eGFR im je između 30 i 44 ml/min/1,73m<sup>2</sup> moraju prestati uzimati metformin 48 sati prije primjene kontrastnog sredstva. Liječenje metforminom se može ponovno započeti 48 sati nakon primjene kontrastnog sredstva ako bubrežna funkcija nije oštećena.
- (3) U bolesnika s eGFR manjim od 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CKD 4 i 5) ili s interkurentnom bolešću koja uzrokuje slabljenje funkcije jetre ili hipoksiju, metformin je kontraindiciran i jodirana kontrastna sredstva treba izbjegavati.
- (4) Kod hitnih slučajeva kod kojih je bubrežna funkcija poremećena ili nepoznata, liječnik mora procijeniti omjer koristi i rizika pretrage kontrastnim sredstvom. Metformin je potrebno prestati davati od trenutka primjene kontrastnog sredstva. Nakon pretrage, bolesnika treba nadzirati zbog mogućnosti pojave laktacidoze. Metformin se može ponovno početi davati 48 sati nakon primjene kontrastnog sredstva ako je kreatinin u serumu/eGFR nepromijenjen u odnosu na razinu prije pretrage.

#### *Poremećaji bubrežne i jetrene funkcije*

Osobita briga potrebna je u bolesnika s teškim poremećajima i bubrežne i jetrene funkcije s obzirom na to da oni mogu imati značajno produženo izlučivanje kontrastnog sredstva. Bolesnici na hemodijalizi mogu primiti kontrastno sredstvo za radiološke zahvate. Korelacija između vremena injiciranja kontrasta s postupkom hemodijalize nije potrebna jer nema dokaza da hemodijaliza štiti bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega od nefropatije inducirane kontrastnim sredstvom.

#### *Mijastenija gravis*

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava može pogoršati simptome mijastenije gravis.

#### *Feokromocitom*

Kod bolesnika s feokromocitomom, prilikom pretraga moraju se primijeniti alfa blokatori kao profilaksa kako bi se izbjegla hipertenzivna kriza.

### *Poremećaji funkcije štitnjače*

Bolesnici s manifestnom, ali još nedijagnosticiranom hipertireozom, bolesnici s latentnom hipertireozom (npr. nodularnom gušom) i bolesnici s funkcionalnom autonomijom (često, primjerice, stariji bolesnici, osobito u područjima s nedostatkom joda) izloženi su većem riziku od akutne tireotoksikoze nakon primjene jodiranog kontrastnog sredstva. U takvih je bolesnika prije primjene jodiranog kontrastnog sredstva potrebno ocijeniti dodatan rizik. U bolesnika u kojih se sumnja na hipertireozu može se razmotriti provjera funkcije štitnjače prije primjene jodiranog kontrastnog sredstva i/ili preventivna primjena tireostatika. Bolesnike pod rizikom treba nadzirati zbog mogućeg razvoja tireotoksikoze u tjednima nakon injekcije. Nalazi testova funkcije štitnjače koji ukazuju na hipotireozu ili prolaznu tiroidnu supresiju zabilježeni su nakon primjene jodiranog kontrastnog sredstva odraslim i pedijatrijskim bolesnicima, uključujući dojenčad. Neki su bolesnici liječeni zbog hipotireoze.

### *Pedijatrijska populacija*

Potreban je poseban oprez kod pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 godine jer nedovoljno aktivna štitnjača u ranoj dobi može štetno djelovati na motorički i kognitivni razvoj i razvoj sluha te može biti potrebna kratkotrajna nadomjesna terapija hormona T4. Prijavljena incidencija hipotireoze u bolesnika mlađih od 3 godine izloženih jodiranom kontrastnom sredstvu kretala se od 1,3% do 15%, ovisno o dobi ispitanika i dozi jodiranog kontrastnog sredstva, a češće je opažena u novorođenčadi i prijevremeno rođene dojenčadi. Novorođenčad može biti izložena i preko majke tijekom trudnoće. Potrebno je ocijeniti funkciju štitnjače nakon izlaganja jodiranom kontrastnom sredstvu kod svih pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 godine. Ako se utvrdi hipotireoza, treba razmotriti potrebu za liječenjem, a funkciju štitnjače treba kontrolirati do normalizacije.

### *Ekstravazacija*

Visipaque dovodi do manje lokalne boli i ekstravaskularnih edema nego hiperosmolarna kontrastna sredstva zbog svoje izotoničnosti. U slučaju ekstravazacije, kao rutinska mjera, se preporučuju podizanje i hlađenje zahvaćenog mjesta. Kirurška dekompresija može biti potrebna u slučaju sindroma odjeljka (engl. *compartment syndrome*).

### Motrenje

Nakon primjene kontrastnog sredstva potrebno je motriti bolesnika najmanje 30 minuta, obzirom da se kroz to vrijeme događa većina ozbiljnih nuspojava. Međutim, iskustvo pokazuje da se reakcije preosjetljivosti mogu javiti nekoliko sati ili dana nakon primjene injekcije. Bolesnik treba ostati u bolnici (ne nužno na odjelu radiologije) jedan sat nakon zadnje injekcije, te se vratiti na odjel radiologije ukoliko se razvije bilo koja nuspojava.

### Intratekalna primjena

Nakon mijelografije bolesnik mora mirovati s glavom i prsnim košem uzdignutim za 20<sup>0</sup> tijekom jednog sata. Poslije toga se može pažljivo pokrenuti, ali mora izbjegavati sagibanje. Glava i prsni koš moraju biti uzdignuti tijekom prvih 6 sati ako bolesnik ostaje u krevetu. Bolesnici kod kojih se sumnja na nizak prag napadaja moraju biti motreni tijekom ovog perioda. Ambulantni bolesnici ne smiju biti ostavljeni sami tijekom prva 24 sata.

### Histerosalpingografija

Histerosalpingografija se ne smije provoditi tijekom trudnoće ili kod akutne upalne bolesti zdjelice (engl. *PID – pelvic inflammatory disease*).

Visipaque 270 mg I/ml sadrži 0,76 mg natrija po mililitru, što odgovara 38 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Visipaque 320 mg I/ml sadrži 0,45 mg natrija po mililitru, što odgovara 28,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

To treba uzeti u obzir u bolesnika koji su na dijeti s kontroliranim unosom natrija.



#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Sva jodirana kontrastna sredstva mogu utjecati na kapacitet vezanja joda od strane štitnjače, koji može biti smanjen na nekoliko tjedana, te će stoga utjecati na testove koji mjere unos joda (korištenjem radioaktivnog joda).

Visoke koncentracije kontrastnog sredstva u serumu i urinu mogu interferirati s laboratorijskim testovima za bilirubin, proteine ili anorganske tvari (npr. željezo, bakar, kalcij i fosfate). Ove tvari, stoga, ne treba mjeriti na dan pretrage.

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava može rezultirati prolaznim poremećajem bubrežne funkcije, a to može precipitirati laktacidozu u dijabetičara koji uzimaju metformin (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici koji su primali interleukin-2 u zadnja 2 tjedna prije pretrage jodiranim kontrastnim sredstvom imaju povećan rizik od odgođenih reakcija (gripi slični simptomi ili kožne reakcije).

Postoje određeni dokazi da primjena beta-blokatora predstavlja faktor rizika za razvoj anafilaktoidne reakcije na rendgensko zračenje s kontrastnim sredstvom (zabilježena je teška hipotenzija tijekom rendgenskog zračenja s kontrastnim sredstvom tijekom terapije beta-blokatorima).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nije utvrđena sigurnost primjene Visipaque u trudnoći kod ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju, razvoj embrija ili fetusa, tijekom trudnoće te peri- i postnatalni razvoj. S obzirom da je potrebno tijekom trudnoće, koliko god je to moguće, izbjegavati izlaganje zračenju, potrebno je pažljivo odvagati korist pretrage X-zračenjem, sa ili bez kontrastnog sredstva, prema mogućim rizicima. Visipaque se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako prema procjeni liječnika korist nadmašuje rizik, odnosno liječnik ga smatra neophodnim.

Preporučuje se pratiti funkciju štitnjače u novorođenčadi izložene jodiranom kontrastnom sredstvu *in utero* (vidjeti dio 4.4.).

##### Dojenje

Kontrastno sredstvo se slabo izlučuje u majčino mlijeko, a minimalne količine se apsorbiraju u crijevima. Za vrijeme davanja kontrastnog sredstva na bazi joda majci, dojenje se može normalno nastaviti.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nije ispitivan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, ne preporučuje se upravljati vozilima ili raditi sa strojevima 1 sat nakon zadnje injekcije odnosno 24 sata nakon intratekalne pretrage (vidjeti dio 4.4.).

#### **4.8. Nuspojave**

U nastavku su navedene moguće nuspojave vezane uz radiološke pretrage koje uključuju primjenu Visipaque.

Nuspojave povezane s primjenom Visipaque uglavnom su blage do umjerene te prolazne naravi. Ozbiljne reakcije kao i smrtni ishodi zabilježeni su samo u rijetkim slučajevima, a one

mogu uključivati akutno zatajenje bubrega kod bolesnika s kroničnom bolesti bubrega, akutno zatajenje bubrega, anafilaktički ili anafilaktoidni šok, reakcije preosjetljivosti praćene srčanim reakcijama (Kounisov sindrom), srčanim ili kardiorespiratornim zastojem i infarktom miokarda. Srčane reakcije mogu biti potaknute podležećom bolesti ili pretragom.

Reakcije preosjetljivosti se obično javljaju u obliku respiratornih ili kožnih simptoma poput dispneje, osipa, eritema, urtikarije, pruritusa, teških reakcija na koži, angioneurotskog edema, hipotenzije, vrućice, laringealnog edema, bronhospazma ili pulmonalnog edema. Kod bolesnika s autoimunim bolestima zabilježeni su slučajevi vaskulitisa i simptoma sličnih Stevens-Johnsonovom sindromu.

Nuspojave se mogu pojaviti ili odmah nakon injiciranja ili nekoliko dana kasnije. Reakcije preosjetljivosti se mogu pojaviti neovisno o dozi i načinu primjene, a blagi simptomi mogu predstavljati prve znakove ozbiljnih anafilaktičkih ili anafilaktoidnih reakcija/šoka.

Primjena kontrastnog sredstva mora biti prekinuta odmah, te ukoliko je potrebno, mora se uvesti specifična terapija vaskularnim putem. Bolesnici koji koriste beta blokatore mogu razviti nespecifične simptome preosjetljivosti koji mogu biti pogrešno interpretirani kao vagusna reakcija.

Manji prolazni porast serumskog kreatinina čest je nakon primjene jodiranih kontrastnih sredstava, ali obično bez kliničkog značaja.

Učestalost nuspojava se definira kao:

vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetke ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetke ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Navedene učestalosti temelje se na internoj kliničkoj dokumentaciji i objavljenim studijama koje uključuju više od 57 705 bolesnika.

### **Intravaskularna primjena:**

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

Nepoznato: Trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava:

Manje često: Preosjetljivost

Nepoznato: Anafilaktički/anafilaktoidni šok, anafilaktička/anafilaktoidna reakcija uključujući po život opasnu ili fatalnu anafilaksiju

Endokrini poremećaji:

Nepoznato: Hipertireoza, prolazna hipotireoza

Psihijatrijski poremećaji:

Vrlo rijetko: Agitacija, anksioznost

Nepoznato: Konfuzija

Poremećaji živčanog sustava:

Manje često: Glavobolja

Rijetko: Omaglica, poremećaji osjeta uključujući poremećaj okusa, paresteziju, parosmiju

Vrlo rijetko: Cerebrovaskularni događaji, amnezija, sinkopa, tremor (prolazni), hipoestezija

Nepoznato: Koma, motorna disfunkcija, poremećaji svijesti, konvulzije, prolazna encefalopatija uzrokovana ekstrasvazacijom kontrastnog sredstva,

koja se može manifestirati kao osjetilna, motorička ili globalna neurološka disfunkcija (uključujući amneziju, halucinacije, paralizu, parezu, dezorijentaciju, prolazni poremećaj govora, afaziju, dizatriju)

Poremećaji oka:

Vrlo rijetko: Kortikalna sljepoća (prolazna), prolazni poremećaji vida (uključujući diplopiju, zamagljen vid), oticanje kapaka

Srčani poremećaji:

Rijetko: Aritmija (uključujući bradikardiju, tahikardiju), infarkt miokarda

Vrlo rijetko: Srčani zastoj, palpitacije

Nepoznato: Kardiorespiratorni zastoj, zatajenje srca, poremećaji provodljivosti, ventrikularna hipokinezija, tromboza koronarnih arterija, angina pektoris, spazam koronarnih arterija

Krvožilni poremećaji:

Manje često: Crvenilo uz osjećaj vrućine

Rijetko: Hipotenzija

Vrlo rijetko: Hipertenzija, ishemija

Nepoznato: Šok, arterijski spazam, tromboza, tromboflebitis

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:

Rijetko: Kašalj, kihanje

Vrlo rijetko: Dispneja, iritacija grla, laringealni edem, faringealni edem

Nepoznato: Ne-kardiogeni plućni edem, respiratorni arrest, respiratorno zatajenje, bronhospazam, stezanje u grlu

Poremećaji probavnog sustava:

Manje često: Mučnina, povraćanje

Vrlo rijetko: Bol/nelagoda u području trbuha, proljev

Nepoznato: Akutni pankreatitis, pogoršanje pankreatitisa, povećanje žlijezda slinovnica

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Manje često: Osip ili izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, pruritus, urtikarija

Rijetko: Eritem

Vrlo rijetko: Angioedem, hiperhidroza

Nepoznato: Bulozni ili ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza, osip izazvan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima, alergijski dermatitis

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Vrlo rijetko: Bol u leđima, spazam mišića

Nepoznato: Artralgiya

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:

Manje često: Akutna ozljeda bubrega ili nefropatska toksičnost (nefropatija izazvana kontrastom)

Nepoznato: Povišen kreatinin u krvi

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Manje često: Osjećaj topline, bol u prsištu

Rijetko:	Drhtanje (zimica), vrućica, bol i nelagoda, reakcije na mjestu primjene lijeka uključujući ektravazaciju, osjećaj hladnoće
Vrlo rijetko:	Stanja astenije (npr. malaksalost, umor), edem lica, lokalizirani edemi
Nepoznato:	Oticanje

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije:

Nepoznato:	Jodizam
------------	---------

### **Intratekalna primjena:**

Neželjeni učinci nakon intratekalne primjene mogu biti odgođeni i pojaviti se nekoliko sati ili čak dana nakon pretrage. Učestalost je slična kao kod same lumbalne punkcije.

Meningealna iritacija koja uzrokuje fotofobiju, meningizam i jasan kemijski meningitis zamijećena je i kod drugih neionskih kontrastnih sredstava. Potrebno je razmotriti i mogućnost infektivnog meningitisa.

Poremećaji imunološkog sustava:

Nepoznato:	Preosjetljivost, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije
------------	--------------------------------------------------------------------

Poremećaji živčanog sustava:

Manje često:	Glavobolja (ponekad i teži oblik glavobolje koja može trajati dugo)
Nepoznato:	Omaglica, prolazna encefalopatija uzrokovana ektravazacijom kontrastnog sredstva, koja se može manifestirati kao osjetilna, motorička ili globalna neurološka disfunkcija uključujući amneziju, halucinacije, stanje zbunjenosti, paralizu, parezu, dezorijentaciju, afaziju, poremećaj govora

Poremećaji probavnog sustava:

Manje često:	Povraćanje
Nepoznato:	Mučnina

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Nepoznato:	Spazam mišića
------------	---------------

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Nepoznato:	Drhtanje, bol na mjestu primjene
------------	----------------------------------

### **Histerosalpingografija (HSG):**

Poremećaji imunološkog sustava:

Nepoznato:	Preosjetljivost
------------	-----------------

Poremećaji živčanog sustava:

Često:	Glavobolja
--------	------------

Poremećaji probavnog sustava:

Vrlo često:	Bol u trbuhu
Često:	Mučnina
Manje često:	Povraćanje

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:

Vrlo često:	Vaginalno krvarenje
-------------	---------------------

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:  
Često: Vrućica  
Nepoznato: Drhtanje, bol na mjestu primjene

#### **Artrografija:**

Poremećaji imunološkog sustava:  
Nepoznato: Preosjetljivost, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:  
Često: Bol na mjestu primjene  
Nepoznato: Drhtanje

#### **Pretrage gastrointestinalnog sustava:**

Poremećaji imunološkog sustava:  
Nepoznato: Preosjetljivost, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije

Poremećaji probavnog sustava:  
Često: Proljev, bol u trbuhu, mučnina  
Manje često: Povraćanje

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:  
Nepoznato: Drhtanje

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9. Predoziranje**

Kod bolesnika s normalnom renalnom funkcijom predoziranje nije vjerojatno. Trajanje pretrage važno je za renalnu toleranciju visokih doza kontrastnog sredstva ( $t_{1/2} \sim 2$  sata). U slučajevima predoziranja mora se korigirati putem infuzije svaki poremećaj ravnoteže vode i elektrolita. Renalna funkcija mora se pratiti najmanje sljedeća tri dana. Ukoliko je potrebno, treba primijeniti hemodijalizu za odstranjivanje viška kontrastnog sredstva. Ne postoji specifični antidot, liječenje predoziranja je simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Kontrastna sredstva; radiološka dijagnostička sredstva, jodirana  
ATK oznaka: V08AB09

Organski vezan jod, kada je injektiran, apsorbira zračenje u krvnim žilama / tkivima. Nije pronađena značajna devijacija hemodinamskih, kliničko-kemijskih i koagulacijskih parametara u zdravih dobrovoljaca nakon intravenske injekcije jodiksana. Nekolicina nađenih promjena laboratorijskih parametara je minorna te klinički beznačajna.

Visipaque uzrokuje samo manje utjecaje na renalnu funkciju kod bolesnika. Kod 64 bolesnika s dijabetesom koji imaju razinu kreatinina u serumu od 115-308  $\mu\text{mol/L}$ , nakon primjene

Visipaque zabilježen je porast serumskog kreatinina za  $\geq 44,2$   $\mu\text{mol/L}$  kod 3% bolesnika, te porast razine serumskog kreatinina za  $\geq 88,4$   $\mu\text{mol/L}$  kod 0% bolesnika. Oslobođanje enzima (alkalna fosfataza i N – acetil –  $\beta$  – glukoaminidaza ) iz proksimalnih tubularnih stanica je manje nego nakon injiciranja neionskog monomernog kontrastnog sredstva i ionskog dimernog kontrastnog sredstva. Bubrezi dobro podnose Visipaque.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Jodixanol se brzo raspodjeljuje u organizmu, vrijeme polovične raspodjele iznosi oko 21 minutu. Volumen raspodjele jednak je volumenu izvanstanične tekućine (0,26 L/kg tj t), što pokazuje da se jodixanol distribuira samo u ekstracelularnom volumenu.

Metaboliti nisu otkriveni. Vežanje na proteine je manje od 2%. Vrijeme polueliminacije je približno 2 sata kod odraslih osoba. Kod dojenčadi je eliminacija jodixanola produljena ( $t_{1/2}$  približno 4 sata kod novorođenčadi). Jodixanol se izlučuje uglavnom kroz bubrege putem glomerularne filtracije. Približno 80% primijenjene doze izlučeno je nemetabolizirano u urinu unutar 4 sata i 97% unutar 24 sata nakon intravenske injekcije u zdravih dobrovoljaca. Samo 1,2% injicirane doze izlučuje se putem fecesa unutar 72 sata. Maksimalna koncentracija u urinu pojavljuje se unutar jednog sata nakon injekcije.

Nije zamijećena ovisnost između kinetike i doze u okviru preporučenog raspona doza.

Nakon intratekalne primjene vrijeme poluživota jodixanola je produženo, što odražava brzinu eliminacije iz središnjeg živčanog sustava u sistemsku cirkulaciju. Prividno vrijeme polueliminacije varira, ali sa srednjom vrijednosti oko 12 sati.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

# 6. FARMACEUTSKI PODACI

## 6.1. Popis pomoćnih tvari

trometamol  
natrijev klorid  
kalcijev klorid  
natrijev kalcijev edetat  
kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

pH lijeka iznosi 6,8-7,6

## 6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, Visipaque se ne smije direktno miješati s drugim lijekovima. Mora se koristiti posebna štrcaljka.

## 6.3. Rok valjanosti

3 godine

Lijek treba iskoristiti odmah nakon otvaranja. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne koristi odmah, vrijeme čuvanja u primjeni i uvjeti čuvanja do primjene su odgovornost korisnika.

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Visipaque mora biti pohranjen na temperaturi do 30°C, zaštićeno od svjetla i rendgenskog zračenja.

Lijek čuvajte u vanjskom pakiranju. Lijek u polipropilenskim bočicama od 50 ml, 100 ml, 200 ml i 500 ml može biti pohranjen na 37°C do jedan mjesec prije primjene, zaštićen od svjetla.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Polipropilenske bočice:

Lijek se puni u polipropilenske bočice. Bočice od 50 ml imaju „twist off“ zatvarač. Bočice od 50, 100, 200 i 500 ml su zatvorene čepom od halobutil gume (Ph. Eur. Tip I) i pričvršćene kapicom na vijak i zaštitnim prstenom.

Lijek je dostupan u sljedećim pakiranjima:

270 mg I/ml

10 polipropilenskih bočica s 50 ml

10 polipropilenskih bočica sa 100 ml

320 mg I/ml

10 polipropilenskih bočica s 50 ml

10 polipropilenskih bočica sa 100 ml

10 polipropilenskih bočica s 200 ml

6 polipropilenskih bočica s 500 ml

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Kao i svi parenteralni proizvodi, Visipaque mora biti vizualno pregledan s obzirom na čestice, promjenu boje i cjelovitost spremnika prije uporabe.

Lijek mora biti uvučen u štrcaljku neposredno prije uporabe. Bočice su namijenjene samo za jednog bolesnika, te je ostatak sadržaja potrebno zbrinuti u skladu s propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

Visipaque može biti zagrijan na tjelesnu temperaturu (37°C) prije primjene.

pH otopine je 6,8 – 7,6.

#### **Dodatne informacije kod uporabe auto injektora/pumpe**

Boce kontrastnog sredstva od 500 ml namijenjene su samo za uporabu s auto-injektorima/pumpama.

Cijev koja vodi kontrastno sredstvo od auto-injektora/pumpe do bolesnika mora se promijeniti nakon svakog bolesnika. Neiskorištene količine kontrastnog sredstva u bocama ili u cijevima moraju se na kraju dana zbrinuti u skladu s propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

Kada je to praktično, mogu se upotrijebiti bočice kontrastnog sredstva manjeg volumena. Potrebno je slijediti upute proizvođača za uporabu auto-injektora/pumpe.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GE Healthcare AS, Nycoveien 1, P.O. Box 4220 Nydalen, NO-0401 Oslo, Norveška

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Visipaque 270 mg I/ml, otopina za injekciju: HR-H-385628224

Visipaque 320 mg I/ml, otopina za injekciju: HR-H-289648429

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20.04.2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17.05.2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Svibanj 2022.