

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Visipaque 270 mg I/ml injekční roztok

Visipaque 320 mg I/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka	Síla	Obsah v 1 ml
Iodixanolum	270 mg I/ml	550 mg odp. 270 mg I
	320 mg I/ml	652 mg odp. 320 mg I

Iodixanolum (jodixanol) je neionická, dimerní, hexajodovaná, vodorozpustná kontrastní rentgenová látka. Čisté vodné roztoky jodixanolu mají ve všech klinických relevantních koncentracích nižší osmolalitu než všechny složky krve a odpovídající síly neionických monomerních kontrastních látek.

Hodnoty osmolality a viskozity přípravku Visipaque jsou následující:

Koncentrace	Osmolalita *	Viskozita	
	(mOsm/kg H ₂ O)	(mPa·s)	(mPa·s)
	37 °C	20 °C	37 °C
270 mg I/ml	290	11,3	5,8
320 mg I/ml		25,4	11,4

* Metoda: Osmometrie tlaku nasycených par

Pomocná látka se známým účinkem:

Visipaque 270 mg I/ml obsahuje 0,76 mg (0,03 mmol) sodíku na ml. Visipaque 320 mg I/ml obsahuje 0,45 mg (0,02 mmol) sodíku na ml. To je třeba vzít v úvahu u pacientů s dietou s nízkým obsahem sodíku (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Přípravek Visipaque je dodáván jako čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok, prakticky prostý částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Rentgenová kontrastní látka, která se u dospělých používá pro angiokardiografii, cerebrální angiografii (konvenční), periferní arteriografii (konvenční), abdominální angiografii (i.a. DSA), urografii, venografii, zesílení kontrastu při CT vyšetření a vyšetření gastrointestinálního traktu. U dospělých se dále používá pro lumbální, torakální a cervikální myelografii, artrografii a hysterosalpingografii (HSG). U dětí se používá pro angiokardiografii, urografii, zesílení kontrastu při CT vyšetření a vyšetření gastrointestinálního traktu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka se může lišit podle druhu vyšetření, věku, hmotnosti, srdečního výkonu a celkového stavu pacienta a použité techniky. Obvykle je používána přibližně stejná koncentrace a objem jodu jako u jiných, v současnosti běžně používaných, jodovaných kontrastních rentgenových látek, nicméně v některých studiích s využitím injekce jodixanolu byly dostačující diagnostické informace získány také s využitím poněkud nižší koncentrace jodu.

Jako návod lze použít následující dávkování. Dávky uvedené pro intraarteriální podání platí pro jednorázové injekce, které mohou být opakovány.

Indikace/vyšetření	Koncentrace	Objem
Intraarteriální podání		
Arteriografie		
<u>Dospělí</u>		
Selektivní cerebrální	270/320 ⁽¹⁾ mg I/ml	5–10 ml/inj.
Aortografie	270/320 mg I/ml	40–60 ml/inj.
Periferní	270/320 mg I/ml	30–60 ml/inj.
Selektivní viscerální i.a. DSA	270 mg I/ml	10–40 ml/inj.
Angiokardiografie		
<u>Dospělí</u>		
Injekce do levé komory a kořene aorty	320 mg I/ml	30–60 ml/inj.
Selektivní koronarografie	320 mg I/ml	4–8 ml/inj.
<u>Děti</u>		
	270/320 mg I/ml	závisí na věku, hmotnosti a patologickém procesu (doporučená maximální celková dávka je 10 ml/kg)

⁽¹⁾ Obě síly byly zkoušeny v rámci klinických studií, ve většině případů je však doporučováno 270 mg I/ml.

Indikace/vyšetření	Koncentrace	Objem
Intravenózní podání		
Urografie		
<u>Dospělí</u>	270/320 mg I/ml	40–80 ml ⁽²⁾
<u>Děti</u> < 7 kg	270/320 mg I/ml	2–4 ml/kg
<u>Děti</u> > 7 kg	270/320 mg I/ml	2–3 ml/kg
		všechny dávky závisí na věku, hmotnosti a patologickém procesu (max. 50 ml)
Venografie		
<u>Dospělí</u>	270 mg I/ml	50–150 ml/končetinu
Zesílení kontrastu při CT vyšetření		
<u>Dospělí</u>		
CT hlavy	270/320 mg I/ml	50–150 ml
CT těla	270/320 mg I/ml	75–150 ml
<u>Děti</u>		
CT hlavy a těla	270/320 mg I/ml	2–3 ml/kg až do 50 ml (v některých případech může být podáno až 150 ml)

⁽²⁾ Při vysokodávkové urografii mohou být podány vyšší dávky.

Indikace/vyšetření	Koncentrace	Objem
Intratekální podání (pouze dospělí)		
Lumbální a torakální myelografie (lumbální injekce)	270 mg I/ml nebo 320 mg I/ml	10–12 ml ⁽³⁾ 10 ml ⁽³⁾
Cervikální myelografie (cervikální nebo lumbální injekce)	270 mg I/ml nebo 320 mg I/ml	10–12 ml ⁽³⁾ 10 ml ⁽³⁾

⁽³⁾ Pro minimalizaci možných nežádoucích účinků se nedoporučuje překročení celkové dávky 3,2 g jodu.

Indikace/vyšetření	Koncentrace	Objem
Podání do tělních dutin		
Dávkování musí být individuálně upraveno pro dosažení optimálního zobrazení		

Arthrografie <u>Dospělí</u>	270 mg I/ml	1–15 ml
Hysterosalpingografie (HSG) <u>Dospělí</u>	270 mg I/ml	5–10 ml doporučená dávka může být několikrát překročena v důsledku např. zpětného toku do pochvy (bylo testováno až <u>40 ml</u>)

Indikace/vyšetření	Koncentrace	Objem
Vyšetření gastrointestinálního traktu		
Perorální podání <u>Dospělí</u> Průchodnost tenkého střeva Jícen Žaludek <u>Děti</u>	320 mg I/ml 320 mg I/ml 320 mg I/ml 270/320 mg I/ml	80–200 ml bylo testováno 10–200 ml bylo testováno 20–200 ml bylo testováno 5 ml/kg tělesné hmotnosti (10–240 ml) bylo testováno
Rektální podání <u>Děti</u>	270/320 mg I/ml	30–400 ml bylo testováno

U starších pacientů a pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin mohou být použity obvyklé/navrhované dávky pro dospělé.

Způsob podání

Kontrastní látka je určena pro intraarteriální, intravenózní, intratekální a perorální podání a podání do tělních dutin.

Stejně jako u jiných kontrastních látek je třeba před podáním látky a po něm zajistit patřičnou hydrataci.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Manifestní tyreotoxikóza.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecná zvláštní upozornění pro použití neionických kontrastních látek

Hypersenzitivita

Pozitivní anamnéza alergie, astmatu nebo nepříznivých reakcí na jodované kontrastní látky poukazují na potřebu zvláštní opatrnosti. V těchto případech je možné zvážit premedikaci kortikosteroidy nebo antagonisty histaminu H₁ a H₂.

Riziko závažných reakcí v souvislosti s podáním přípravku Visipaque je považováno za nízké. Jodované kontrastní látky však mohou vyvolat anafylaktoidní reakce nebo jiné projevy hypersenzitivity.

Je vždy potřebné brát ohled na možnost výskytu projevů hypersenzitivity, včetně závažných, život ohrožujících, fatálních anafylaktických/anafylaktoidních reakcí. K výskytu většiny závažných nežádoucích účinků dochází v průběhu prvních 30 minut. Může dojít k výskytu pozdního nástupu hypersenzitivní reakce (ke kterému dochází 1 hodinu a více po podání). Proto by pro případ výskytu závažné reakce měl být předem připraven postup a dostupné potřebné léky a vybavení pro okamžitou léčbu. K zajištění rychlého intravenózního přístupu je vždy doporučováno po celou dobu RTG vyšetření používat zavedenou kanylu nebo katétr.

Po podání kontrastní látky může použití beta adrenergických blokátorů snížit práh pro vznik bronchospasmu u astmatických pacientů a snížit schopnost reakce na léčbu adrenalinem.

Pacienti mají být po dobu 30 minut po podání přípravku Visipaque pod dohledem.

Koagulopatie

V porovnání s ionickými kontrastními látkami mají neionické jodované kontrastní látky menší vliv na koagulační systém *in vitro*. Byla zaznamenána tvorba sraženin v případech, kdy krev zůstala v kontaktu se stříkačkami obsahujícími kontrastní látky, včetně neionických látek. Při použití plastových stříkaček namísto skleněných stříkaček bylo zaznamenáno snížení, avšak ne zcela eliminování, pravděpodobnosti tvorby sraženin *in vitro*.

V průběhu angiokardiografických vyšetření s použitím ionických i neionických kontrastních látek byly hlášeny závažné, vzácně fatální, tromboembolické příhody způsobující infarkt myokardu a mozkovou mrtvici. Pro minimalizaci tromboembolických příhod je proto nutné využití velmi pečlivé techniky intravaskulárního podání, zejména v průběhu angiografických vyšetření. K rozvoji tromboembolické příhody může přispět řada faktorů, včetně délky vyšetření, typu materiálu katétru a stříkačky, již existujícího základního onemocnění a souběžné medikace. Z těchto důvodů jsou doporučovány velmi pečlivé angiografické techniky, včetně zvýšené pozornosti věnované vodiči a manipulaci s katétre, použití rozdělovačů a/nebo třícestných kohoutků, častému proplachování katétru (např. heparinizovaným fyziologickým roztokem) a minimalizaci délky vyšetření. Měla by být snadno dostupná moderní zařízení pro podporu životních funkcí.

Pozornost je třeba věnovat pacientům s homocystinurií (s ohledem na riziko výskytu tromboembolismu).

Hydratace

Před a po podání kontrastní látky má být zajištěna dostatečná hydratace. Týká se to zejména pacientů s mnohočetným myelomem, diabetem mellitem, renální dysfunkcí, stejně jako kojenců, malých dětí a starších pacientů. Kojenci (ve věku < 1 rok) a především novorozenci jsou náchylní na poruchy elektrolytů a hemodynamické změny.

Kardiovaskulární reakce

Péči je také třeba věnovat pacientům se závažným srdečním onemocněním a plicní hypertenzí, u nichž může dojít k hemodynamickým změnám nebo arytmiím. Vzácně se vyskytly závažné, život ohrožující reakce a úmrtí kardiovaskulárního původu, jako zástava srdce, kardiorespirační zástava a infarkt myokardu.

Poruchy CNS

Zvláštní péči vyžadují pacienti s akutním cerebrálním onemocněním, nádory nebo anamnézou epilepsie, kteří mají predispozice k záchvatům křečí. Zvýšené riziko záchvatů křečí a neurologických reakcí hrozí i pacientům závislým na alkoholu a drogově závislým. S ohledem na intravaskulární podání je třeba věnovat péči pacientům s akutní cévní mozkovou příhodou nebo akutním intrakraniálním krvácením, pacientům s narušenou hematoencefalickou bariérou, otokem mozku nebo akutní demyelinizací.

Renální reakce

Hlavním rizikovým faktorem pro kontrastní látkou indukovanou nefropatii je základní porucha funkce ledvin. Příspěvajícím faktory v přítomnosti renální dysfunkce jsou diabetes mellitus a objem podané jodované kontrastní látky. Dalšími jsou dehydratace, pokročilá arterioskleróza, snížená renální perfuze a přítomnost dalších faktorů, které mohou působit nefrotoxicky, jako jsou vybrané druhy léků nebo větší chirurgický zákrok.

V rámci prevence před akutním renálním selháním po podání kontrastní látky je třeba věnovat zvýšenou pozornost i pacientům s narušenou funkcí ledvin nebo diabetem mellitem. Riziko hrozí i u pacientů s paraproteinémií (myelomatózou a Waldenströmovou makroglobulinémií).

Preventivní opatření zahrnují:

- identifikaci vysoce rizikových pacientů,
- zajištění přiměřené hydratace. Pokud je to nutné, pak i i.v. infúzí před podáním přípravku až do vyloučení kontrastní látky ledvinami.
- vyvarování se další zátěže ledvin nefrotoxickými léky, perorálními cholecystografickými látkami, svorkováním tepen, renální arteriální angioplastikou nebo větším chirurgickým zákrokem, a to až do okamžiku, než bude kontrastní látka z těla vyloučena,
- snížení dávky na minimum,
- odložení opakovaného vyšetření kontrastní látkou do doby, než renální funkce dosáhne hodnot před prvním vyšetřením.

Jodované kontrastní látky mohou být použity u pacientů na hemodialýze, protože tyto látky jsou dialyzačním procesem z těla odstraněny.

Diabetičtí pacienti léčení metforminem

Intravaskulární vyšetření s jodovanými kontrastními látkami mohou vést k náhlé změně renální funkce. Před podáním jodovaných kontrastních látek je nutné monitorovat hodnotu S kreatininu (sérový kreatinin), aby se u pacientů užívajících metformin předešlo nebezpečí rozvoje laktátové acidózy.

- (1) Pacienti s eGFR rovným nebo vyšším než 60 ml/min./1,73 m² (CKD 1 a 2) mohou normálně pokračovat v užívání metforminu.
- (2) Pacienti s eGFR 30–59 ml/min./1,73 m² (CKD 3)
 - Pacienti s eGFR rovným nebo vyšším než 45 ml/min./1,73 m², kterým je intravenózně podána kontrastní látka, mohou normálně pokračovat v užívání metforminu.

- Pacienti s eGFR v rozmezí 30–44 ml/min./1,73 m², kterým je intraarteriálně nebo intravenózně podána kontrastní látka, mají přerušit užívání metforminu po dobu 48 hodin před podáním kontrastní látky a jeho užívání má být znovu zahájeno 48 hodin po podání kontrastní látky v případě, že nedošlo ke zhoršení renální funkce.
- (3) V případě pacientů s eGFR nižším než 30 ml/min./1,73 m² (CKD 4 a 5) nebo s interkurentním onemocněním způsobujícím sníženou funkci jater nebo hypoxii je metformin kontraindikován a je třeba se vyhnout použití jodovaných kontrastních látek.
- (4) V případě akutních pacientů, u nichž je renální funkce narušená nebo neznámá, má lékař zvážit riziko a přínos vyšetření kontrastní látkou. Užívání metforminu má být pozastaveno v době podání kontrastní látky. Je nutné zajistit dostatečnou hydrataci pacienta. Po vyšetření má být pacient sledován s ohledem na příznaky laktátové acidózy. Pokud nedojde ke změnám hodnot sérového kreatininu/eGFR v porovnání s hodnotami před vyšetřením, má být užívání metforminu znovu zahájeno 48 hodin po podání kontrastní látky.

Porucha funkce ledvin a jater

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin a jater, u kterých je prokazatelně opožděná clearance kontrastní látky.

Myasthenia gravis

Podání jodovaných kontrastních látek může zhoršit projevy myasthenia gravis.

Feochromocytom

Pacientům s feochromocytomem, kteří podstupují intervenční zákrok, mají být před vyšetřením profylakticky podány alfa-blokátory k prevenci hypertenzní krize.

Poruchy funkce štítné žlázy

Podání jodované kontrastní látky pacientům s rizikem tyreotoxikózy je třeba pečlivě zvážit.

Zvláštní péči je třeba věnovat pacientům s hypertyreózou. Po podání jodované kontrastní látky mohou být pacienti s multinodulární strumou ohroženi rozvojem hypertyreózy.

Po podání jodovaných kontrastních látek dospělým a pediatrickým pacientům, včetně kojenců, byly hlášeny testy funkce štítné žlázy indikující hypotyreózu nebo přechodnou supresi štítné žlázy. Někteří pacienti byli léčeni na hypotyreózu.

Pediatrická populace

U předčasně narozených dětí je třeba po podání kontrastních látek zohlednit možnost vzniku indukované přechodné hypotyreózy. Po podání jodovaných kontrastních látek matce v průběhu těhotenství by měla být u novorozenců v průběhu prvního týdne života monitorována funkce štítné žlázy. Doporučená je opakovaná kontrola funkce štítné žlázy v průběhu 2 až 6 týdnů věku, především u novorozenců s nízkou porodní hmotností nebo u předčasně narozených dětí. Viz také bod 4.6.

Extravazace

Vzhledem ke své izotonicitě snižuje přípravek Visipaque ve srovnání s hyperosmolárními kontrastními látkami lokální bolest a extravaskulární otok. V případě extravazace je jako rutinní opatření doporučováno zvednutí postiženého místa a jeho chlazení. Chirurgická dekomprese může být nutná v případě, že dojde ke compartment syndromu.

Délka pozorování

Pacient by měl být po dobu alespoň 30 minut po podání kontrastní látky pod dohledem, protože v této době se vyskytne většina závažných nežádoucích účinků. Zkušenost však potvrzuje, že hypersenzitivní reakce mohou nastat v průběhu několika hodin až dní po injekci.

Intratekální podání

Po myelografii by měl pacient po dobu 1 hodiny zůstat v klidu v poloze s hlavou a hrudníkem zvednutými v úhlu 20°. Poté může opatrně chodit, ale musí se vyvarovat shýbání. Pokud zůstává na lůžku, hlava a hrudník by měly být vyvýšeny po dobu prvních 6 hodin. Pacienti, u nichž je předpokladem nízký práh k záchvatům, by měli být po tuto dobu sledováni. Ambulantní pacienti nemají být úplně sami v průběhu prvních 24 hodin.

Hysterosalpingografie

Hysterosalpingografie nemá být prováděna v průběhu těhotenství (viz bod 4.6) nebo v případě akutního zánětlivého onemocnění pánve (PID).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Všechny jodované kontrastní látky mohou ovlivnit vazebnou kapacitu jodu štítné žlázy, která může být snížena po dobu až několika týdnů, tudíž testy stanovující vychytávání jodu (s použitím radioaktivního jodu) budou ovlivněny.

Vysoké koncentrace kontrastní látky v séru a v moči mohou interferovat s laboratorními testy na obsah bilirubinu, proteinů nebo anorganických látek (např. železa, mědi, vápníku a fosfátů). Tyto látky by proto neměly být analyzovány v den vyšetření.

Podání jodovaných kontrastních látek může vést k přechodnému zhoršení renální funkce, což může u diabetiků užívajících metformin vyvolat laktátovou acidózu (viz bod 4.4).

U pacientů léčených interleukinem-2 po dobu méně než dvou týdnů před injekcí jodované kontrastní látky bylo zaznamenáno zvýšené riziko opožděných reakcí (příznaky podobné chřipce nebo kožní reakce).

Existují určité důkazy, že použití beta-blokátorů je rizikovým faktorem pro výskyt anafylaktoidních reakcí po podání rentgenových kontrastních látek (byla pozorována závažná hypotenze při použití rentgenových kontrastních látek podaných v průběhu léčby beta-blokátory).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost přípravku Visipaque pro podání v těhotenství nebyla stanovena. Vyhodnocení experimentálních studií na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukci, vývoj embrya nebo plodu, průběh těhotenství a perinatální a postnatální vývoj. Proto, pokud je to možné, je třeba se v průběhu těhotenství vyvarovat radiační expozice a mají být pečlivě zváženy výhody jakéhokoli rentgenového vyšetření s použitím kontrastní látky nebo bez ní proti možnému riziku. Pokud přínos nepřeváží riziko a není to lékařem považováno za nezbytné, přípravek nemá být v průběhu těhotenství podáván.

Po podání jodované kontrastní látky matce v průběhu těhotenství by měla být u novorozence v průběhu prvního týdne života monitorována funkce štítné žlázy. Doporučená je opakovaná kontrola funkce štítné žlázy v průběhu 2 až 6 týdnů věku, především u novorozenců s nízkou porodní hmotností nebo u předčasně narozených dětí.

V průběhu těhotenství nemá být prováděna hysterosalpingografie (viz bod 4.4).

Kojení

Kontrastní látky jsou nepatrně vylučovány do mateřského mléka a minimální množství jsou absorbována ve střevech. Po podání jodovaných kontrastních látek může matka v kojení normálně pokračovat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny, nedoporučuje se však řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje po dobu prvních 24 hodin po intratekálním vyšetření.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedené možné nežádoucí účinky se vztahují k radiografickým postupům zahrnujícím podání přípravku Visipaque.

Nežádoucí účinky související s přípravkem Visipaque jsou obvykle mírného až středně závažného a přechodného charakteru. Závažné reakce, stejně jako případy úmrtí, se objevují jen ve velmi vzácných případech, a mohou zahrnovat akutní selhání ledvin u pacientů s chronickým selháváním ledvin, akutní selhání ledvin, anafylaktický nebo anafylaktoidní šok, hypersenzitivní reakce následované kardiálními reakcemi (Kounisův syndrom), srdeční nebo kardiorespirační zástava a infarkt myokardu. Kardiální reakce může být podporována základním onemocněním nebo zákrokem.

Hypersenzitivní reakce se mohou projevit jako respirační nebo kožní příznaky, jako je dyspnoe, vyrážka, erytém, kopřivka, pruritus, závažné kožní reakce, angioneurotický edém, hypotenze, horečka, laryngeální edém, bronchospasmus nebo plicní edém. U pacientů s autoimunitními chorobami byly pozorovány případy vaskulitidy a případy podobné Stevensovu-Johnsonovu syndromu.

Mohou se projevit bezprostředně po podání injekce nebo až za několik dní. Reakce hypersenzitivity se mohou vyskytnout bez ohledu na dávku a způsob podání a mírné příznaky mohou představovat první známky závažné anafylaktoidní reakce/šoku.

Podání kontrastní látky musí být okamžitě přerušeno, a pokud je to nutné, má být v případě potřeby zahájena specifická terapie cévním přístupem. Pacienti užívající beta-blokátory mohou vykazovat atypické příznaky hypersenzitivity, které mohou být chybně interpretovány jako vagová reakce.

Po podání jodovaných kontrastních látek je běžné mírné přechodné zvýšení hladiny kreatininu v séru, které však obvykle není klinicky významné.

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány takto:

Velmi časté ($\geq 1/10$), *časté* ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), *méně časté* ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), *vzácné* ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), *velmi vzácné* ($< 1/10\ 000$) a *není známo* (z dostupných údajů nelze určit).

Uvedené frekvence jsou založeny na interní klinické dokumentaci a publikovaných studiích zahrnujících více než 57 705 pacientů.

Intravaskulární podání

Poruchy krve a lymfatického systému

- *není známo* - trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

- *méně časté* - hypersenzitivita
- *není známo* - anafylaktický/anafylaktoidní šok, anafylaktická/anafylaktoidní reakce, včetně život ohrožující nebo fatální anafylaxe

Endokrinní poruchy

- *není známo* - hypertyreóza, přechodná hypotyreóza

Psychiatrické poruchy

- *velmi vzácné* - neklid, úzkost
- *není známo* - stav zmatenosti

Poruchy nervového systému

- *méně časté* - bolest hlavy
- *vzácné* - závratě, smyslové poruchy, včetně poruchy vnímání chuti, parestézie, parosmie
- *velmi vzácné* - cévní mozková příhoda, amnézie, synkopa, tremor (přechodný), hypoestézie
- *není známo* - kóma, porucha vědomí, křeče, přechodná kontrastní látkou indukovaná encefalopatie způsobená extravazací kontrastní látky, která se může projevit jako smyslová, motorická nebo celková neurologická dysfunkce (včetně amnézie, halucinace, paralýzy, parézy, dezorientace, přechodné poruchy řeči, afázie, dysartrie)

Poruchy oka

- *velmi vzácné* - kortikální slepota (přechodná), přechodné zhoršení zraku (včetně diplopie, rozmazaného vidění), edém očního víčka

Srdeční poruchy

- *vzácné* - arytmie (včetně bradykardie, tachykardie), infarkt myokardu
- *velmi vzácné* - srdeční zástava, palpitace
- *není známo* - kardiopulmonální zástava, ventrikulární hypokineze, trombóza koronárních tepny, angina pectoris, spasmus koronárních tepen

Cévní poruchy

- *méně časté* - návaly
- *vzácné* - hypotenze
- *velmi vzácné* - hypertenze, ischemie
- *není známo* - šok, arteriální spasmus, trombóza, tromboflebitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

- *vzácné* - kašel, kýčání
- *velmi vzácné* - dyspnoe, podráždění hrdla, laryngeální edém, faryngeální edém
- *není známo* - nekardiogenní plicní edém, zástava dechu, respirační selhání, bronchospasmus, pocit přiškrcení v hrdle

Gastrointestinální poruchy

- *méně časté* - nauzea, zvracení
- *velmi vzácné* - bolesti břicha, průjem/diskomfort
- *není známo* - akutní pankreatitida, zhoršení pankreatitidy, zvětšení slinných žláz

Poruchy kůže a podkožní tkáně

- *méně časté* - vyrážka nebo poléková vyrážka, pruritus, kopřivka
- *velmi vzácné* - angioedém, erytém, hyperhidróza
- *není známo* - bulózní nebo exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, poléková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky, alergická dermatitida, olupování kůže

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

- *velmi vzácné* - bolest zad, svalový spasmus
- *není známo* - artralgie

Poruchy ledvin a močových cest

- *méně časté* - akutní poškození ledvin nebo toxická nefropatie (kontrastní látkou indukovaná nefropatie)
- *není známo* - zvýšení hladiny kreatininu v krvi

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- *méně časté* - pocit horka, bolest na hrudi
- *vzácné* - svalový třes (zimnice), pyrexie, bolest a diskomfort, reakce v místě podání, včetně extravazace, pocit chladu
- *velmi vzácné* - astenické stavy (např. malátnost, únava), otok obličeje, lokalizovaný edém
- *není známo* - otok

Poranění, otravy a procedurální komplikace

- *není známo* - jodismus

Intratekální podání

Nežádoucí účinky po intratekálním podání mohou být opožděny a projeví se o několik hodin nebo i dní po vyšetření. Frekvence je podobná samotné lumbální punkci.

Po podání jiných neionických kontrastních látek bylo pozorováno meningeální dráždění spojené s fotofobií, meningismem a klinicky zjištěnou chemickou meningitidou. Je třeba také zohlednit možnost vzniku infekční meningitidy.

Poruchy imunitního systému

- *není známo* - hypersenzitivita, včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí

Poruchy nervového systému

- *méně časté* - bolest hlavy (může být závažná a dlouhotrvající)

- *není známo* - závrať, přechodná kontrastní látkou indukovaná encefalopatie způsobená extravazací kontrastní látky, která se může projevit jako smyslová, motorická nebo celková neurologická dysfunkce (včetně amnézie, halucinace, stavu zmatenosti, paralýzy, parézy, dezorientace, afázie, poruchy řeči)

Gastrointestinální poruchy

- *méně časté* - zvracení
- *není známo* - nauzea

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

- *není známo* - svalový spasmus

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- *není známo* - svalový třes, bolest v místě vpichu

Hysterosalpingografie (HSG)

Poruchy imunitního systému

- *není známo* - hypersenzitivita

Poruchy nervového systému

- *časté* - bolest hlavy

Gastrointestinální poruchy

- *velmi časté* - bolest břicha
- *časté* - nauzea
- *méně časté* - zvracení

Poruchy reprodukčního systému a prsu

- *velmi časté* - poševní krvácení

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- *časté* - pyrexie
- *není známo* - třes, reakce v místě vpichu

Artrografie

Poruchy imunitního systému

- *není známo* - hypersenzitivita, včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- *časté* - bolest v místě vpichu
- *není známo* - třes

Vyšetření gastrointestinálního traktu

Poruchy imunitního systému

- *není známo* - hypersenzitivita, včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí

Gastrointestinální poruchy

- *časté* - průjem, bolest břicha, nauzea
- *méně časté* - zvracení

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- *není známo* - třes

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování je u pacientů s normální renální funkcí nepravděpodobné. Z hlediska tolerance vysokých dávek kontrastních látek ledvinami je důležitá délka vyšetření ($t_{1/2} \sim 2$ hodiny). Pokud by došlo k náhodnému předávkování, musí být ztráty vody a elektrolytů kompenzovány infuzí. Renální funkce má být monitorována po dobu nejméně 3 následujících dní. V případě potřeby je možné odstranit jodixanol z organismu pacienta hemodialýzou. Neexistuje žádné zvláštní antidotum. Léčba předávkování je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kontrastní látky, rentgenkontrastní látky jodované

ATC kód: V08AB09

Organicky vázaný jod absorbuje po injekci záření v krevních cévách/tkáních.

U většiny hemodynamických, klinicko-chemických a koagulačních parametrů sledovaných po intravenózním injekčním podání jodixanolu zdravým dobrovolníkům nebyly zjištěny významné odchylky od původních hodnot. Několik změn pozorovaných v laboratorních parametrech bylo nepatrného charakteru a bylo považováno za klinicky nevýznamné.

Přípravek Visipaque vyvolává u pacientů pouze malé účinky na renální funkci. U diabetických pacientů s hladinami sérového kreatininu 1,3–3,5 mg/dl vedlo podání přípravku Visipaque u 3 % pacientů ke zvýšení kreatininu o $\geq 0,5$ mg/dl a u 0 % pacientů ke zvýšení kreatininu o $\geq 1,0$ mg/dl. Uvolnění enzymů (alkalické fosfatázy a N-acetyl-beta-glukosaminidázy) z buněk proximálního tubulu je menší než po injekcích neionických monomerních kontrastních látek a stejný trend je patrný ve srovnání s ionickými dimerními kontrastními látkami. Přípravek Visipaque je také dobře tolerován ledvinami.

Kardiovaskulární parametry jako LVEDP, LVSP, srdeční frekvence, QT interval a krevní průtok femorální tepnou jsou přípravkem Visipaque ovlivněny méně než jinými kontrastními látkami, pokud u nich byly příslušné hodnoty sledovány.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Jodixanol je v těle rychle distribuován, s průměrným distribučním poločasem přibližně 21 minut. Rozsah zdánlivého distribučního objemu je totožný s extracelulární tekutinou (0,26 l/kg tělesné hmotnosti), což naznačuje, že jodixanol je distribuován výhradně v extracelulárním prostoru.

Biotransformace

Žádné metabolity nebyly zjištěny. Vazba na proteiny plazmy je nižší než 2 %.

Eliminace

Průměrný poločas eliminace je přibližně 2 hodiny. Jodixanol je vylučován především glomerulární filtrací ledvin. Po intravenózní injekci zdravým dobrovolníkům bylo přibližně 80 % podané dávky v průběhu 4 hodin a 97 % podané dávky v průběhu 24 hodin vyloučeno močí v podobě nemetabolizovaného přípravku. Pouze přibližně 1,2 % podané dávky je vyloučeno stolicí v průběhu 72 hodin. V moči se maximální koncentrace objeví v průběhu přibližně 1 hodiny po injekci.

V doporučeném rozsahu dávky nebyla pozorována závislost kinetiky na dávce.

Pro podání přípravku do tělních dutin nebyly provedeny žádné zvláštní studie farmakokinetiky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Testy reprodukce u potkanů a králíků nepřinesly žádný důkaz o poruše plodnosti či teratogenitě, související s jodixanolem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trometamol
Chlorid sodný
Chlorid vápenatý
Natrium-kalcium-edetát
Roztok kyseliny chlorovodíkové 4,6 mol/l (k úpravě pH 7,2–7,6)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. K podání má být použita samostatná stříkačka.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tento přípravek je plněn do:

1) bezbarvých lahviček z borosilikátového skla o objemu 20, 50, 100 a 200 ml, které jsou uzavřeny pryžovou zátkou zajištěnou odlamovacím barevným krytem. Lahvičky jsou baleny po 6 a 10 do papírové tvarované fólie a krabičky.

2) polypropylenových lahviček o objemu 50, 100, 150, 200 a 500 ml, které jsou uzavřeny pryžovou zátkou a dodávány s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem se zataveným krytem s bezpečnostním kroužkem. Lahvičky jsou baleny po 6 a 10 do papírové tvarované fólie a krabičky.

Přípravek je dodáván v následujících velikostech balení:

Visipaque 270 mg I/ml: 10 skleněných lahviček s obsahem 20 ml
 10 skleněných lahviček s obsahem 50 ml
 10 skleněných lahviček s obsahem 100 ml
 6 skleněných lahviček s obsahem 200 ml
 10 polypropylenových lahviček s obsahem 50 ml
 10 polypropylenových lahviček s obsahem 100 ml
 10 polypropylenových lahviček s obsahem 150 ml
 10 polypropylenových lahviček s obsahem 200 ml
 6 polypropylenových lahví s obsahem 500 ml

Visipaque 320 mg I/ml: 10 skleněných lahviček s obsahem 20 ml
 10 skleněných lahviček s obsahem 50 ml
 10 skleněných lahviček s obsahem 100 ml
 6 skleněných lahviček s obsahem 200 ml
 10 polypropylenových lahviček s obsahem 50 ml
 10 polypropylenových lahviček s obsahem 100 ml
 10 polypropylenových lahviček s obsahem 150 ml
 10 polypropylenových lahviček s obsahem 200 ml
 6 polypropylenových lahví s obsahem 500 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Lahvičky jsou určeny pouze pro jednorázové použití; všechny nepoužité části musí být znehodnoceny.

Podobně jako všechny parenterální přípravky, má být i přípravek Visipaque před podáním vizuálně zkontrolován s ohledem na případné částečky v roztoku, změnu jeho zbarvení a neporušenost obalu.

Přípravek má být natažen do stříkačky bezprostředně před podáním. Před podáním lze přípravek Visipaque zahřát na tělesnou teplotu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Visipaque 270 mg I/ml:	48/751/97-C
Visipaque 320 mg I/ml:	48/752/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:	10.09.1997
Datum posledního prodloužení registrace:	17.06.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 6. 2018