

1. LEGEMIDLETS NAVN

VISIPAQUE 270 mg I/ml, injeksjonsvæske, oppløsning

VISIPAQUE 320 mg I/ml, injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff	Styrkeangivelse	Innhold pr. ml
Jodiksanol (INN)	270 mg I/ml	550 mg ekv. 270 mg I
Jodiksanol (INN)	320 mg I/ml	652 mg ekv. 320 mg I

Jodiksanol er et ikke-ionisk, dimert, heksajodert, vannløselig røntgenkontrastmiddel.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemiddel er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Voksne:

270 mg I/ml: Cerebral angiografi, perifer arteriografi, abdominal angiografi (iaDSA), venografi, uroografi og computertomografi. Myelografi i lumbal-, torakal- og cervikal-området, artrografi og hysterosalpingografi (HSG).

320 mg I/ml: Kardioangiografi, cerebral angiografi, perifer arteriografi, uroografi og computertomografi. Myelografi i lumbal-, torakal- og cervikal-området. Undersøkelse av gastrointestinaltraktus.

Barn:

270 mg I/ml og

320 mg I/ml: Kardioangiografi, uroografi og computertomografi. Undersøkelse av gastrointestinaltraktus.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Doseringen avhenger av undersøkelsens art, pasientens tilstand og anvendt teknikk. Vanligvis benyttes omtrent tilsvarende jodkonsentrasjoner og volum som av andre kontrastmidler, men adekvat diagnostisk informasjon er også oppnådd i noen studier med jodiksanol med noe lavere jodkonsentrasjon. Det bør sørges for at pasienten får tilstrekkelig væsketilførsel før og etter doseringen.

Følgende veiledende gjennomsnittsdosering anbefales: Dosene gitt for intra-arterielt bruk er enkeltdoser som kan gjentas:

Indikasjon	Konsentrasjon	Volum
Intra-arteriell bruk		
Arteriografier		
Voksne:		
Selektiv cerebral:	270/320 mg I/ml(*)	5-10 ml/inj.
Aortografi:	270/320 mg I/ml	40-60 ml/inj.
Perifer arteriografi:	270/320 mg I/ml	30-60 ml/inj.
Selektiv visceral ia DSA:	270 mg I/ml	10-40 ml/inj.
(*) Begge styrker er dokumentert, men 270 mg I/ml anbefales i de fleste tilfeller.		
Kardioangiografi		
Voksne:		
Venstre ventrikkell og aortarot:	320 mg I/ml	30-60 ml/inj.
Selektiv koronar arteriografi:	320 mg I/ml	4-8 ml/inj.
Barn:	270/320 mg I/ml	Avhengig av alder, vekt og sykdom. (Anbefalt høyeste totaldose er 10 ml/kg.)
Intravenøs bruk		
Urografi		
Voksne:	270/320 mg I/ml	40-80 ml(**)
Barn < 7 kg	270/320 mg I/ml	2-4 ml/kg, Alle doser er avhengige av alder, vekt og sykdom (høyst 50 ml)
Barn > 7 kg	270/320 mg I/ml	2-3 ml/kg, Alle doser er avhengige av alder, vekt og sykdom (høyst 50 ml)
(**) I høy-dose urografi kan høyere doser benyttes.		
Venografi		
Voksne:	270 mg I/ml	50-150 ml/ben

Indikasjon	Konsentrasjon	Volum
Computertomografi		
Voksne:		
<i>hode:</i>	270/320 mg I/ml	50-150 ml
<i>kropp:</i>	270/320 mg I/ml	75-150 ml
Barn:		
<i>hode og kropp:</i>	270/320 mg I/ml	2-3 ml/kg inntil 50 ml (i noen få tilfeller kan inntil 150 ml gis)
Hulromsundersøkelser*		
<i>Artrografi</i>	270 mg I/ml	1-15 ml
<i>Hysterosalpingografi (HSG).</i>	270 mg I/ml	5-10 ml Den anbefalte doseringen kan overskrides flere ganger på grunn av f. eks. tilbakeflow til vagina (opp til 40 ml er gitt i kliniske studier)
Intratekal bruk		
<i>Lumbal og torakal myelografi</i>	270 mg I/ml eller	10 – 12 ml ***
<i>(lumbal injeksjon)</i>	320 mg I/ml	10 ml***
<i>Cervikal myelografi</i>	270 mg I/ml eller	10 – 12 ml***
<i>(cervikal eller lumbal injeksjon)</i>	320 mg I/ml	10 ml***
(***) Høyere dose enn 3,2 g I bør ikke gis intratekalt		
Undersøkelse av gastrointestinal-traktus		
<i>Oral bruk</i>		
Voksne		
<i>Ventrikkel/tarmserie</i>	320 mg I/ml	80-200 ml
<i>Øsofagus</i>	320 mg I/ml	10-200 ml
<i>Magesekk</i>	320 mg I/ml	20-200 ml
Barn	270/320 mg I/ml	5 ml/kg kroppsvekt 10-240 ml
<i>Rektal bruk</i>		
Barn	270/320 mg I/ml	30-400 ml

* Doseringen må tilpasses individuelt for å få en optimal visualisering.
Eldre: Som for andre voksne. Se også pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor jodiksanol eller overfor et eller flere av hjelpestoffene. Manifest tyreotoksikose.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet

Spesiell forsiktighet må utøves hos pasienter med **allergi, astma** eller som **tidligere har reagert** på joderte kontrastmidler. Premedikasjon i form av kortikosteroider og/eller histamin H₁ og H₂ antagonister bør overveies hos disse pasientene.

Det er liten risiko for alvorlige reaksjoner i forbindelse med bruk av jodiksanol. Joderte kontrastmidler kan imidlertid gi **overfølsomhets- eller anafylaktoide** reaksjoner. Medikamenter og utstyr til behandling av kontrastmiddel-reaksjoner skal derfor alltid holdes i beredskap. Intravenøs venflon for rask venøs tilgang under undersøkelsen anbefales. Muligheten for at overfølsomhetsreaksjoner, inkludert alvorlige, livstruende og fatale anafylatiske/anafylaktoide reaksjoner, kan inntreffe må alltid vurderes. Majoriteten av alvorlige reaksjoner inntreffer i løpet av de første 30 minuttene. Forsinkete reaksjoner (etter 1 time eller mer) kan forekomme. Pasienten skal overvåkes minst 30 minutter etter bruk av jodiksanol.

Legemidler og utstyr til førstehjelp og livredning skal være tilgjengelig.

Bruk av betablokkere kan senke terskelen for bronkialspasmer hos pasienter med astma etter administrasjon av kontrastmidler, og redusere responsen på behandling med adrenalin.

Koagulasjonsforstyrrelser

In vitro forsøk har vist at ikke-ioniske kontrastmidler har mindre effekt på koagulasjonssystemet enn ioniske kontrastmidler. Det er viktig at standard angiografisk fremgangsmåte følges. Kateteret må skylles ofte (f.eks. med heparinisert fysiologisk saltvann) for å minske risikoen for prosedyrerelaterte tromber/embolier. Bruk av plastsprøyter isteden for sprøyter i glass er rapportert å redusere, men ikke eliminere sannsynligheten for *in vitro* koagulering.

Alvorlige tromboemboliske hendelser, i sjeldne tilfeller med fatal utgang, som forårsaker hjerteinfarkt og slag er rapportert under angiokardiografiske undersøkelser både med ioniske og ikke-ioniske kontrastmidler. Ulike faktorer som varigheten av prosedyren, materialet i kateter og sprøyte, underliggende sykdomstilstander og annen medikasjon kan bidra til utvikling av tromboemboliske hendelser. Derfor anbefales at angiografiske teknikker følges nøye, inkludert oppmerksomhet med hensyn til ledewiren og kateteret, bruk av fordeler-systemer og/eller treveis stoppekraner, hyppig skylling av kateteret med heparinisert saltvannssoppløsning, samt å minimere varigheten av prosedyren.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med **homocysteinemi** pga risiko for tromboemboli

Hydrering

Pasientene skal være godt **hydrert** før og etter kontrastmiddel-administrasjon. Dette er spesielt viktig for pasienter med myelomatose, diabetes mellitus, nedsatt nyrefunksjon, små barn og eldre. **Små barn** (< 1 år) og spesielt **nyfødte** er følsomme for elektrolyttforstyrrelser og hemodynamiske forandringer.

Kardio-sirkulatoriske reaksjoner

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med **alvorlig hjertesykdom** og **pulmonal hypertensjon** siden det hos disse kan fremkalles hemodynamiske forandringer eller arytmier, spesielt ved intrakoronar bruk. Sees hyppigst hos eldre og pasienter med hjertesykdom med iskemiske EKG-forandringer og arytmier. I sjeldne tilfeller har alvorlige livstruende reaksjoner og kardiovaskulære fataliteter slik som hjertestans, kardio-respiratorisk stans og hjerteinfarkt forekommet.

CNS forstyrrelser

Encefalopati er rapportert etter bruk av jodiksanol (se pkt. 4.8). Kontrastencefalopati kan opptre med symptomer og tegn på nevrologisk dysfunksjon som hodepine, synsforstyrrelser, kortikal blindhet, forvirring, krampeanfall, koordinasjonsvansker, hemiparese, afasi, bevisstløshet, koma og cerebrale ødemer. Symptomene kan opptre i løpet av minutter til timer etter administrering av jodiksanol, og er generelt forbigående i løpet av noen dager.

Forsiktighet må utvises ved bruk hos pasienter med tilstander som kan påvirke integriteten av blod-hjerne-barrieren, og som potensielt kan medføre økt permeabilitet for kontrastmidlet over blod-hjerne-barrieren og dermed økt risiko for encefalopati. Pasienter med **akutt cerebral patologi**, tumorer eller **epilepsi** er predisponert for kramper og bør overvåkes nøye. **Alkoholikere og stoffmisbrukere** har økt risiko for kramper og andre neurologiske reaksjoner. Ved intravaskulær administrasjon bør spesiell

forsiktighet utvises ved akutte slagtilfeller eller intrakraniell blødning, hos pasienter med endret blod-hjerne-barriere, cerebralt ødem eller akutt demyelinisering.

Ved mistanke om kontrastencefalopati må administrasjon av jodiksanol stoppes og nødvendig behandling igangsettes.

Renale reaksjoner

Pasienter med **nedsatt nyrefunksjon** har en økt risiko for utvikling av kontrastmiddelindusert nyresvikt. **Diabetes mellitus** og mengden (volum) kontrastvæske som appliseres er medvirkende faktorer. Ytterligere bekymringer er dehydrering, avansert arteriosklerose, dårlig renal perfusjon og andre faktorer som kan være nyretoksisk, som for eksempel noen bestemte legemidler eller store operasjoner.

Spesiell forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og diabetes mellitus for å forebygge akutt nyresvikt som følge av kontrastmiddel administrasjonen.

Dette gjelder også for pasienter med **paraproteinemi** (myelomatose og Waldenströms makroglobulinemi).

Forebyggende tiltak:

- Identifiser høyrisiko-pasienter
- Sikre god hydrering. Hvis nødvendig kan i.v. infusjon opprettholdes fra før prosedyren inntil kontrastmidlet er utskilt via nyrene.
- Unngå tilleggsbelastning på nyrene i form av nefrotoksiske medikamenter, orale kolecystografi-midler, arteriell avklemming, renal angioplastikk eller større kirurgiske inngrep inntil kontrastmidlet er utskilt.
- Benytte lavest mulige dose
- Utsett neste kontrastmiddel-undersøkelse til nyrefunksjonen har nådd nivået fra før undersøkelsen.

Jodinerter kontrastmidler kan benyttes av pasienter på hemodialysebehandling siden substansene elimineres i dialyseprosessen. Korrelasjon mellom tid for kontrast-undersøkelsen og hemodialyse-behandlingen er ikke nødvendig.

Diabetes pasienter som behandles med metformin

For å hindre laktacidose bør serum kreatininnivået måles hos diabetespasienter som behandles med metformin før intravaskulær administrasjon av joderte kontrastmidler.

1. Pasienter med eGFR lik eller høyere enn 60 ml/min/1,73 m² (CKD 1 og 2) kan fortsette med metformin som normalt.
2. Pasienter med eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² (CKD 3):
 - a. Pasienter som får intravenøs administrasjon av kontrastmidler, med eGFR lik eller høyere enn 45 ml/min/1,73 m² kan fortsette med metformin som normalt.
 - b. Hos pasienter som får intrarteriell administrasjon av kontrastmidler, eller intravenøs administrasjon med en eGFR mellom 30 – 44 ml/min/1,73 m², seponeres metformin 48 timer før kontrastmiddelet administreres. Metformin kan bare påbegynnes igjen 48 timer etter kontrastmiddelundersøkelsen hvis nyrefunksjonen ikke er forverret.
3. Hos pasienter med eGFR lavere enn 30 ml/min/1,73 m² (CKD 4 og 5) eller med en annen sykdom som fører til nedsatt leverfunksjon eller hypoksi, er metformin kontraindisert og joderte kontrastmidler bør unngås.
4. I krisesituasjoner hvor nyrefunksjonen er nedsatt eller ukjent bør legen vurdere nytte/risiko med kontrastmiddelundersøkelsen. Metformin bør stoppes før administrasjon av kontrastmiddel. Etter undersøkelsen bør pasienten overvåkes med hensyn til nyrefunksjonen og tegn på laktacidose. Metformin bør påbegynnes igjen etter 48 timer dersom serum kreatinin/eGFR er uendret fra nivået før undersøkelsen.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Spesiell forsiktighet må utvises hos pasienter med både betydelig **nedsatt nyre- og leverfunksjon**, da deres kontrastmiddel-clearance kan være sterkt redusert.

Myasthenia gravis

Joderte kontrastmidler kan forsterke symptomene ved **myasthenia gravis**.

Feokromocytom

Pasienter med **feokromocytom** som gjennomgår intervensjonsprosedyrer, bør gis alfablokkere som profylakse for å unngå hypertensiv krise.

Forstyrrelser i thyreoidea funksjonen

Pasienter med manifest, men foreløpig ikke diagnostisert hypertyreoidisme, pasienter med latent hypertyreoidisme (f.eks. multinodulært struma) og pasienter med funksjonell autonomi (ofte f.eks. eldre pasienter, spesielt i områder med jodmangel) har høyere risiko for akutt tyreotoksikose etter bruk av joderte kontrastmidler. I denne pasientgruppen bør den økte risikoen vurderes før bruk av joderte kontrastmidler. Testing av tyreoidfunksjonen før kontrastmiddeladministrasjon og/eller forebyggende behandling med tyreostatika kan vurderes for pasienter med mistenkt hypertyreoidisme. Risikopasienter bør monitoreres for utvikling av tyreotoksikose i ukene etter injeksjonen.

Tester av thyreoideafunksjonen som indikerer hypotyreoidisme eller forbigående nedsatt thyreoideafunksjon er rapportert etter administrasjon av joderte kontrastmidler til voksne og barn, inkludert spebarn. Noen pasienter ble behandlet for hypotyreoidisme.

Pediatrikisk populasjon

Man skal være spesielt oppmerksom ved bruk hos barn under 3 år. Tilfeller av underaktiv skjoldbruskkjertel tidlig i livet kan være skadelig for motorisk og kognitiv utvikling samt hørsel, og kan medføre behov for midlertidig T₄-substitusjonsbehandling. Forekomsten av hypotyreoidisme hos barn under 3 år som blir eksponert for joderte kontrastmidler er rapportert å være mellom 1,3 % og 15 %, avhengig av barnas alder og dosen kontrastmiddel, og observeres hyppigere hos nyfødte og premature. Nyfødte kan også ha blitt eksponert gjennom mor under svangerskapet. Thyreoideafunksjonen bør testes hos alle barn under 3 år etter eksponering for joderte kontrastmidler. Dersom hypotyreoidisme påvises, bør behov for behandling vurderes og thyreoideafunksjonen bør overvåkes frem til normalisering.

Ekstravasering

I tilfelle av **ekstravasering**, antas det at jodiksanol, som er isotont, gir mindre lokal smerte og ødem ekstravasalt enn hyperosmolære kontrastmidler. I tilfelle ekstravasering skjer, anbefales heving og nedkjøling av det berørte området som rutinemessig behandling. Ved kompartiment-syndrom kan det bli nødvendig med kirurgisk behandling.

Observasjonstid:

Pasienten bør ikke forlate røntgenavdelingen før minst 30 minutter etter kontrastmiddel-administrasjon siden de fleste alvorlige bivirkninger forekommer innenfor denne tiden. Hypersensitivitetsreaksjoner kan imidlertid forekomme inntil flere timer eller dager etter injeksjonen.

Intratekal bruk:

Etter myelografi skal pasienten hvile med hodeenden hevet 20 grader i 1 time, deretter stå forsiktig opp, men unngå å bøye seg ned. Dersom pasienten blir i sengen skal hodet og thorax holdes hevet de første 6 timene. Pasienter med mistanke om lav krampeterskel bør observeres i denne perioden. Polikliniske pasienter bør ikke være alene de første 24 timene etter undersøkelsen.

Hysterosalpingografi

Hysterosalpingografi bør ikke utføres under graviditet eller hos pasienter med akutte betennelsestilstander i bekkenet

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Alle joderte kontrastmidler kan påvirke **jodopptak i tyreoida**. Undersøkelser som måler jodopptak (isotop-undersøkelser) vil derfor være påvirket i opptil flere uker.

Høye konsentrasjoner av kontrastmiddel i serum og urin kan påvirke laboratorietester for bilirubin, proteiner eller uorganiske substanser (f.eks. jern, kobber, kalsium eller fosfat). Disse substanser bør derfor ikke testes på undersøkelsesdagen.

Bruk av joderte kontrastmidler kan resultere i kortvarig nedsatt nyrefunksjon, og utløse laktacidose hos pasienter som bruker **metformin** (se pkt. 4.4).

Pasienter behandlet med **interleukin-2** mindre enn to uker før undersøkelsen har økt risiko for senreaksjoner i form av influensalignende symptomer eller hudreaksjoner.

Forskning tyder på at behandling med betablokkere er en risikofaktor for anafylaktoide reaksjoner ved bruk av røntgenkontrastmidler. Alvorlig hypotensjon har forkommet hos pasienter som bruker betablokkere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Sikkerheten ved bruk av Visipaque under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte reproduksjonstoksiske effekter, skadelig påvirkning av fosterutvikling, forløpet av graviditeten eller peri-og postnatal utvikling. Ettersom røntgeneksponering i størst mulig grad bør unngås under graviditet, bør fordelen ved en røntgenundersøkelse med eller uten kontrastmiddel veies mot en mulig risiko. Jodiksanol skal ikke gis til gravide med mindre fordelen av undersøkelsen oppveier mulig risiko og anses som avgjørende av legen.

Det anbefales å overvåke tyreoidafunksjonen til nyfødte som har blitt eksponert for joderte kontrastmidler i mors liv (se pkt. 4.4).

Amming:

Kontrastmidler blir i liten utstrekning utskilt i morsmelk og kun små mengder absorberes i tarmen. Amming kan fortsettes som normalt når jodinerte kontrastmidler gis til moren.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det er ikke tilrådelig å kjøre bil eller betjene maskiner de første 24 timer etter intratekal undersøkelse.

4.8 Bivirkninger

Nedenfor er listet mulige bivirkninger i forbindelse med radiografiske prosedyrer som inkluderer bruk av jodiksanol. Bivirkninger assosiert med bruk av jodiksanol er som oftest milde til moderate og av forbigående natur. Alvorlige reaksjoner, inkludert fataliteter opptrer kun svært sjelden, og kan inkludere akutt-på-kronisk nyresvikt, akutt nyresvikt, anafylaktisk eller anafylaktoid sjokk, overfølsomhetsreaksjon etterfulgt av kardiale reaksjoner (Kounis syndrom), hjertestans eller kardio-respiratorisk stans og hjerteinfarkt. Kardiale reaksjoner kan forsterkes av underliggende sykdom eller selve undersøkelsen.

Overfølsomhetsreaksjoner kan opptre som respirasjonssymptomer (dyspné, ødemer i svelget, bronkospasme eller lungeødem), kutane symptomer (utslett, erytem, urtikaria, pruritus, alvorlig hudreaksjon, angioneurotisk ødem), hypotensjon eller feber. Tilfeller av vaskulitt og Stevens-Johnsons liknende syndromer er beskrevet hos pasienter med autoimmune sykdommer.

Overfølsomhetsreaksjoner kan opptre enten umiddelbart etter injeksjonene eller opptil noen få dager senere. Overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme uavhengig av dosen og administrasjonsformen, og

milde symptomer kan være de første tegn på en alvorlig anafylaktoid reaksjon/sjokk. Administrasjon av kontrastmiddelet må stoppes umiddelbart og nødvendig behandling institueres. Pasienter som bruker betablokkere kan vise atypiske symptomer på hypersensitivitet som kan mistolkes som en vagal reaksjon.

En mindre forbigående økning i serumkreatinin er vanlig etter bruk av joderte kontrastmidler, men er vanligvis uten klinisk betydning.

Frekvensen av bivirkninger er definert som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

De angitte frekvensene er basert på intern klinisk dokumentasjon og publiserte studier, og omfatter mer enn 57 705 pasienter.

Ved intravaskulær administrasjon

<i>Sykdommer i blod og lymfesystem</i>	Trombocytopeni	Ikke kjent
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Overfølsomhet	Mindre vanlig
	Anafylaktisk/anafylaktoid sjokk, anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon, inkludert livstruende eller fatal anafylaksi.	Ikke kjent
<i>Endokrine forstyrrelser</i>	Hypertyreoidisme, forbigående hypotyreoidisme	Ikke kjent
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Agitasjon, angst	Svært sjelden
	Forvirringstilstand	Ikke kjent
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Mindre vanlig
	Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inkludert smaksforstyrrelser, parestesi, luktforstyrrelser)	Sjelden
	Cerebrovaskulære ulykker, synkope, forbigående skjelving, overfølsomhet (hypoestesi)	Svært sjelden
	Koma, bevissthetsforstyrrelser, krampeanfall, forbigående kontrastencefalopati forårsaket av ekstravasering av kontrastmiddel, som kan opptre som sensorisk, motorisk eller generell nevrologisk dysfunksjon (inkludert hukommelsestap, hallusinasjoner, lammelse, parese, desorientering, forbigående talevansker, afasi, dysartri),	Ikke kjent
<i>Øyesykdommer</i>	Forbigående kortikal blindhet, forbigående synshemming (inkludert dobbeltsyn, tåkesyn), øyelokkødem.	Svært sjelden

<i>Hjertesykdommer</i>	Arytmi (inkludert bradykardi, takykardi), hjerateinfarkt	Sjelden
	Hjertestans, hjeratebank	Svært sjelden
	Hjertesvikt, ledningsfortyrrelser, ventrikulær hypokinesi, koronar arteriell trombose, myokard ischemi, kardiorespiratorisk stans, angina, spasmer i koronararteriene	Ikke kjent
<i>Karsykdommer</i>	Rødme	Mindre vanlig
	Hypotensjon	Sjelden
	Hypertensjon, iskemi	Svært sjelden
	Arteriell spasme, trombose, tromboflebitt, sjokk	Ikke kjent

<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Hoste, nysing	Sjelden
	Dyspnè, halsirritasjon, ødem i strupehodet og svelget	Svært sjelden
	Lungeødem, respiratorisk stans, respiratorisk svikt, bronkospasme, tetthet i halsen	Ikke kjent
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Kvalme, oppkast	Mindre vanlig
	Abdominalsmerte/ubehag, diaré	Svært sjelden
	Akutt pankreatitt, forverret pankreatitt, forstørret spyttkjertel	Ikke kjent
<i>Sykdommer i hud og subkutant vev</i>	Utslett, kløe, urtikaria	Mindre vanlig
	Erytem	Sjelden
	Angioødem, hyperhidrose	Svært sjelden
	Bulløs dermatitt, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse, akutt generalisert exanthematous pustulosis, legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer, legemiddelutslett, allergisk dermatitt, hudavskalling	Ikke kjent
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Ryggsmerter, muskel spasmer	Svært sjelden
	Artralgi	Ikke kjent
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	Nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt, toksisk nefropati (CIN)	Mindre vanlig
	Forhøyet serum kreatinin	Ikke kjent
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet</i>	Varmefølelse, brystmerter	Mindre vanlig
	Smerte, ubehag, frysninger, pyreksi, reaksjoner på injeksjonsstedet inkludert	Sjelden

	ekstravasering, kuldefølelse	
	Asteniske tilstander (f.eks. malaise, fatigue), ansiktsødem, lokale ødemer	Svært sjelden
	Hevelser	Ikke kjent
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Jodisme	Ikke kjent

Ved intratekal administrasjon:

Bivirkninger etter intratekal bruk kan være forsinket og opptre noen timer og til og med dager etter prosedyren. Frekvensen tilsvarer frekvensen etter lumbalpunksjon alene.

Meningeal irritasjon som medfører fotofobi, meningisme og kjemisk meningitt er observert med andre ikke-ioniske kontrastmidler. Muligheten for en infeksøs meningitt bør også vurderes.

Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet, inkludert anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine (kan være alvorlig og vedvarende)	Mindre vanlig
	Svimmelhet, forbigående kontrastencefalopati forårsaket av ekstravasering av kontrastmiddel, som kan opptre som sensorisk, motorisk eller generell nevrologisk dysfunksjon inkludert hukommelsestap, hallusinasjoner, forvirring, lammelse, parese, desorientering, afasi, talevansker	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	Mindre vanlig
	Kvalme	Ikke kjent
Sykdommer i muskel, bindevev og skjelett	Muskelspasmer	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet	Frysninger, smerte på injeksjonsstedet	Ikke kjent

Ved hysterosalpingografi (HSG):

Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlig
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerte	Svært vanlig
	Kvalme	Vanlig
	Oppkast	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vaginal blødning	Svært vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet	Pyreksi	Vanlig
	Frysninger, reaksjoner på injeksjonsstedet	Ikke kjent

Ved artrografi:

Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet, inkludert anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet	Smerte på injeksjonsstedet	Vanlig
	Frysninger	Ikke kjent

Ved gastrointestinal undersøkelse:

Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet, inkludert anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Diarré, abdominalsmerter, kvalme	Vanlig
	Oppkast	Mindre vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet	Frysninger	Ikke kjent

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldeskjemaet som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen øvre dose er etablert for rutinemessig intravaskulær bruk. Overdosering er usannsynlig hos pasienter med normal nyrefunksjon. Varigheten av prosedyren er viktig for den renale toleransen av høye doser av kontrastmidler ($t_{1/2} \sim 2$ timer). I tilfelle av overdose må en eventuell forstyrrelse i væske og elektrolyttbalansen korrigeres og nyrefunksjonen bør overvåkes i de påfølgende 3 dagene. Hos pasienter med forsinket eliminering på grunn av nyresvikt, og hos pasienter som har fått svært høye doser, kan jodisanol fjernes ved hemodialyse. Det finnes ingen antidot for jodisanol, behandlingen er symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Røntgenkontrastmiddel med jod. ATC-kode: V08A B09

Injisert organisk bundet jod absorberer røntgenstråler i blodkar og vev.

Fysiologiske parametere (blodtrykk, hjerterefrekvens, EKG, EEG, laboratorieverdier for blod og urin osv.) påvirkes i ubetydelig grad.

Visipaque påvirker kun i liten grad nyrefunksjonen hos pasienter. I diabetespasienter med serumkreatininnivåer på 1,3 – 3,5 mg/dl, førte bruk av Visipaque til at 3 % av pasientene fikk en kreatininøkning på $\geq 0,5$ mg/dl og 0 % av pasientene en økning på $\geq 1,0$ mg/dl.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Jodisanol distribueres hurtig i ekstracellulær væske etter injeksjon. Plasma halveringstid i distribusjonsfasen er ca. 21 minutter, og distribusjonsvolumet er 0,26 l/kg kroppsvekt.

Gjennomsnitt eliminasjonshalveringstid er ca. 2 timer hos pasienter med normal nyrefunksjon. Jodisanol utskilles hovedsaklig gjennom nyrene ved glomerulær filtrasjon. Ca. 80% gjenfinnes i uendret form i urinen innen 4 timer og ca 97% innen 24 timer etter i.v. injeksjon. Høyeste urinkonsentrasjon ses innen 1 time etter injeksjon. Fraksjon i feces er 1,2 % etter 72 timer. Metabolitter er ikke påvist. Proteinbindingen til jodisanol er mindre enn 2 %, dvs. uten klinisk relevans. Kinetikken er doseuavhengig i det anbefalte doseområdet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonsstudier hos rotte og kanin viser ingen effekt på fertilitet, reproduktivitet eller teratogenisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

	270 mg I/ml	320 mg I/ml
Trometamol (TRIS)	1,2 mg	1,2 mg
Natriumkalsiumedetat	0,1 mg	0,1 mg
Kalsiumklorid	70 mikrog	40 mikrog
Natriumklorid	1,87 mg	1,11 mg
Saltsyre	ad pH 6,8-7,6	ad pH 6,8-7,6
Vann til injeksjonsvæske	ad 1 ml	ad 1 ml

6.1a Egenskaper ved formulering

VISIPAQUE 270 mg I/ml og 320 mg I/ml er laget isotone med blod og vevsvæske ved tilsetning av elektrolytter. VISIPAQUE har følgende osmolalitet og viskositet:

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

* Metode: Damp-trykk osmometer

VISIPAQUE leveres som en bruksklar, klar, fargeløs til lys gul, steril oppløsning.

6.2 Uforlikeligheter

VISIPAQUE skal ikke blandes direkte med andre legemidler. Separat sprøyte og kanyle skal brukes.

6.3 Holdbarhet

3 år ¹.

¹ Tekst i pakningsvedlegget: Utløpsdato står på etiketten.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Visipaque oppbevares beskyttet mot lys. **Skal ikke fryses.**

Produkt i glassflasker samt 50, 75, 100, 150, 200 og 500 ml polypropylenflasker kan oppbevares i inntil 1 måned ved 37°C.

Produkt i 500 ml polypropylenflasker er kjemisk og fysikalsk stabilt i 24 timer etter åpning, ved oppbevaring under 25°C. Dersom produktet ikke benyttes umiddelbart etter åpning, er det brukerens ansvar å påse at legemidlet oppbevares under validerte aseptiske oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass/infusjonsflasker i glass:

Produktet er fylt i hetteglass (20 ml) og infusjonsflasker (500 ml). Både hetteglassene og infusjonsflaskene er framstilt av fargeløst, bestandig borosilikatglass. Glassene er lukket med halobutyl gummipropper, og forseglet med komplette avrivningskapsler av aluminium med fargede "flip-off"-topper av plast.

Polypropylenflasker:

Produktet er fylt polypropylenflasker. 50, 75, 100, 150, 200 og 500 ml flasker har skrukork i plast som i tillegg er forsynt med en såkalt forseglingsring.

PAKNINGER

Tilgjengelige pakningsstørrelser/konsentrasjoner:

	Hetteglass/infusjonsflasker	Polypropylenflasker
VISIPAQUE 270 mg I/ml:	10x20ml	1x50ml
		10x50ml
		10x75ml
		1x100ml
		10x100ml
	6x500 ml	10x150 ml
		10x200 ml
		6x500 ml
VISIPAQUE 320 mg I/ml:	10x20ml	1x50ml
		10x50ml
		1x100ml
	6x500 ml	10x100 ml
		10x200 ml
		6x500 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Som for alle parenterale produkter skal også VISIPAQUE inspiseres visuelt med tanke på evt. partikler, misfarging og skader av emballasjen før bruk.

Produktet skal trekkes opp i sprøyten umiddelbart før bruk. Hvert glass er beregnet på kun én pasient. Eventuell rest av kontrastmiddel etter en undersøkelse må kastes.

Som for andre kontrastmidler halveres viskositeten ved oppvarming fra 20°C til 37°C. VISIPAQUE kan varmes til kroppstemperatur før administrering.

Flasken på 500 ml er beregnet til bruk i multidosepumpe til flere pasienter i løpet av 1 arbeidsdag (inntil 24 timer). Alt engangsutstyr som har vært i kontakt med pasienten må kastes etter hver undersøkelse. Aseptisk teknikk må benyttes. Anbefalinger fra pumpe- og engangsutstyrprodusent må følges. Rest av kontrastmiddel i flasken må kastes på slutten av dagen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GE HEALTHCARE AS
Postboks 4220 Nydalen
NO-0401 OSLO, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMRE

7921, 7922

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

5. oktober 1993/ 05.10.2008

10. OPPDATERINGSDATO

17.10.2022