

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VISIPAQUE 270 mg I/ml, oplossing voor injectie

VISIPAQUE 320 mg I/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel	Concentratie	Gehalte per ml.
Iodixanol (INN)	270 mg I/ml	550 mg equiv 270 mg I
Iodixanol (INN)	320 mg I/ml	652 mg equiv 320 mg I

Hulpstof met bekend effect:

270 mgI/ml: iedere ml bevat 0,76 mg natrium.

320 mgI/ml: iedere ml bevat 0,45 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Iodixanol is een non-ionisch, hexagejodeerd, wateroplosbaar dimeer röntgencontrastmiddel. Oplossingen in water van iodixanol bezitten in alle klinisch relevante concentraties een lagere osmolaliteit in vergelijking met volbloed en de corresponderende concentraties van non-ionische, monomere contrastmiddelen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie VISIPAQUE een heldere, kleurloze tot lichtgele, waterige oplossing.

Door toevoeging van electrolyten is VISIPAQUE isotoon met lichaamsvloeistoffen. De waarden van osmolaliteit en viscositeit van VISIPAQUE zijn als volgt:

Concentratie (mg I/ml)	Osmolaliteit * (in mOsm/Kg H ₂ O)	Viscositeit (mPa.s)	
		20°C	37°C
270	290	11,3	5,8
320	290	25,4	11,4

* Methode: damp-druk osmometrie

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Volwassenen:

Röntgencontrastmiddel voor cardioangiografie, cerebrale angiografie (conventioneel), perifere angiografie (conventioneel), abdominale angiografie (i.a. DSA), urografie, flebografie en CT-aankleuring. Lumbale, thoracale en cervicale myelographie.

Arthrografie en hysterosalpingografie (HSG) en studies van het gastro-intestinale stelsel.

Kinderen:

Röntgencontrastmiddel voor cardioangiografie, urografie, CT-aankleuring en studies van het gastro-intestinale stelsel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering is afhankelijk van het soort onderzoek, de leeftijd, gewicht, hartminuutvolume (cardiac output) en algemene conditie van de patiënt en de gebruikte techniek. Gewoonlijk wordt dezelfde concentratie en hetzelfde volume aanbevolen als voor de andere, bestaande geïodeerde contrastmiddelen, maar adequate diagnostische informatie werd in enkele studies ook verkregen met iodixanol in ietwat lagere joodconcentraties.

Zoals bij alle contrastmiddelen dient men zorg te dragen voor een afdoende hydratatie van de patiënt. Het product is voor intraveneus, intra-arterieel en intrathecaal gebruik en voor gebruik in lichaamsholten.

De volgende doseringen kunnen als richtlijn dienen voor het bepalen van een gemiddelde dosis.

De vermelde doses voor intra-arterieel gebruik betreffen eenmalige injecties, welke mogen worden herhaald indien nodig.

INTRA-ARTERIEEL

Indicatie/Onderzoek		Concentratie	Volume	Opmerkingen
Arteriografie	- selectief cerebraal	270/320 ¹ mg I/ml	5 – 10 ml per inj.	
	- aortografie	270/320 mg I/ml	40 – 60 ml per inj.	
	- perifere	270/320 mg I/ml	30 – 60 ml per inj.	
	- selectief abdominaal i.a. DSA	270 mg I/ml	10 – 40 ml per inj.	
Cardioangiografie	<u>Volwassenen</u>			
	- linker ventrikel en aortaboog	320 mg I/ml	30 – 60 ml per inj.	
	- selectieve coronaire arteriografie	320 mg I/ml	4 – 8 ml per inj.	
	<u>Kinderen</u>	270/320 mg I/ml		Volume afhankelijk van leeftijd, gewicht en pathologie (aanbevolen totale maximale dosis: 10 ml/kg)

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

INTRAVENEUS

Indicatie/Onderzoek		Concentratie	Volume	Opmerkingen
Urografie	<u>Volwassenen</u>	270/320 mg I/ml	40 – 80 ml ⁽²⁾	Alle doseringen afhankelijk van leeftijd, gewicht en pathologie (max 50 ml)
	<u>Kinderen < 7 kg</u>	270/320 mg I/ml	2 – 4 ml/kg	
	<u>Kinderen > 7 kg</u>	270/320 mg I/ml	2 – 3 ml/kg	
Flebografie		270 mg I/ml	50 – 150 ml/been	
CT-aankleuring	<u>Volwassenen</u> - CT-hoofd - CT lichaam	270/320 mg I/ml 270/320 mg I/ml	50 – 150 ml 75 – 150 ml	Tot max. 50 ml (in enkele gevallen mag tot 150 ml toegediend worden)
	<u>Kinderen</u> - CT-hoofd en - lichaam	270/320 mg I/ml	2 – 3 ml/kg	

INTRATHECAAL

Indicatie		Concentratie	Volume	Opmerkingen
Lumbale en thoracale myelografie	Lumbale injectie	270 mg I/ml of 320 mg I/ml	10-12 ml ⁽³⁾ 10 ml ⁽³⁾	
Cervicale myelografie	Cervicale of lumbale injectie	270 mg I/ml of 320 mg I/ml	10-12 ml ⁽³⁾ 10 ml ⁽³⁾	

LICHAAMSHOLTEN

De dosering moet individueel aangepast worden om een optimale visualisatie toe te laten.

Indicatie		Concentratie	Volume	Opmerkingen
Arthrografie		270 mg I/ml	1- 15 ml	
Hysterosalpingografie (HSG)		270 mg I/ml	5 – 10 ml	De aanbevolen dosis kan meerdere malen overschreden zijn door bijv. terugvloeï in de vagina (tot <u>40 ml</u> werd bestudeerd).
Gastro-intestinale studies Oraal gebruik	<u>Volwassenen</u> - Transit - Slokdarm - Maag	320 mg I/ml 320 mg I/ml 320 mg I/ml	80 – 200 ml 10 – 200 ml 20 – 200 ml	werd bestudeerd werd bestudeerd
	<u>Kinderen</u>	270/320 mg I/ml	5 ml/kg b.w. 10-240 ml	werd bestudeerd
Gastro-intestinale studies Rectaal gebruik	<u>Kinderen</u>	270/320 mg I/ml	30 – 400 ml	werd bestudeerd

⁽¹⁾ Beide concentraties zijn gedocumenteerd, maar 270 mg I/ml aanbevolen.

⁽²⁾ Hogere doses toegestaan voor “hoge-dosis” urografie.

⁽³⁾ Een maximale dosis van 3,2 g jood niet overschrijden teneinde mogelijke bijwerkingen te minimaliseren.

Dosering voor kinderen: veiligheid bij kinderen werd enkel onderzocht bij cardioangiografie, urografie en CT-aankleuring.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Manifeste thyreotoxicose.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het gebruik van niet-ionische contraststoffen in het algemeen:

Overgevoeligheid

Een voorgeschiedenis van allergie, astma, of ongewenste reacties op geïodideerde röntgencontrastmiddelen geeft aanleiding tot extra voorzichtigheid. Premedicatie met corticosteroiden of histamine H₁ en H₂ antagonisten kan in deze gevallen overwogen worden.

Met het risico van ernstige bijwerkingen zoals overgevoeligheid bij gebruik van VISIPAQUE moet altijd rekening worden gehouden. Geïodideerde röntgencontrastmiddelen kunnen ernstige, levensbedreigende, fatale anafylactische/anafylactoïde reacties of andere tekenen van overgevoeligheid veroorzaken. Voor het geval zich een ernstige bijwerking voordoet, dienen op voorhand een behandelplan en noodzakelijke medicatie en apparatuur aanwezig te zijn om onmiddellijk te kunnen handelen. In verband hiermee wordt ook aanbevolen bij intraveneuze of intra-arteriële contrastmiddeltoediening een verblijfskatheter of naald te gebruiken. Ernstige ongewenste effecten treden meestal binnen 30 minuten op, maar overgevoeligheidsreacties kunnen zelfs enkele uren of dagen na toediening nog optreden. Na toediening van een contrastmiddel dient de patiënt gedurende tenminste 30 minuten te worden geobserveerd.

Coagulopathie

Niet-ionische contraststoffen hebben in vergelijking met ionische contraststoffen in vitro minder effect op de stolling. Bij het uitvoeren van vasculaire catheterisatieprocedures moet nauwgezet aandacht besteed worden aan de angiografische techniek en moet de katheter regelmatig gespoeld worden (bijv. met hepariniseerd zout) om het risico op trombose of embolie als gevolg van de procedure te minimaliseren.

Hydratatie

Een adequate **hydratatie** moet verzekerd worden voor en na de toediening van contraststoffen. Dit is bijzonder van toepassing voor patiënten met multipel myeloom, diabetes mellitus, renale disfunctie, alsook voor zuigelingen, kleine kinderen en bejaarden. Kleine **kinderen** (< 1 jaar) en in het bijzonder **neonaten** zijn gevoelig voor elektrolytenstoornissen en hemodynamische veranderingen.

Cardio-circulaire reacties

Aandacht moet besteed worden aan patiënten met **ernstig hartlijden** of **pulmonaire hypertensie** aangezien ze hemodynamische wijzigingen of aritmie kunnen ontwikkelen.

CZS stoornissen

Encefalopathie is gemeld bij het gebruik van iodixanol (zie rubriek 4.8).

Door contrastmiddel geïnduceerde encefalopathie kan zich manifesteren met symptomen en tekenen van neurologische disfunctie zoals hoofdpijn, visusstoornissen, corticale blindheid, verwardheid, insulten, verlies van coördinatie, hemiparese, afasie, bewusteloosheid, coma en hersenoedeem. Dit treedt binnen enkele minuten tot uren na toediening van iodixanol op, en verdwijnt gewoonlijk na enkele dagen.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Blz 5 van 15

Het product moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen die de integriteit van de bloed-hersenbarrière (BHB) verstoren, wat mogelijk leidt tot een verhoogde permeabiliteit van de BHB voor contrastmiddelen en een verhoogd risico op encefalopathie. Patiënten met acute cerebrale pathologie, tumoren of een voorgeschiedenis van epilepsie zijn vatbaar voor toevallen en verdienen bijzondere zorg. Alcohol- en drugsverslaafden lopen een verhoogd risico op epileptische aanvallen en neurologische reacties. Bij intravasculaire toediening moet aandacht worden besteed aan patiënten met een acuut cerebraal infarct of acute hersenbloeding, veranderde bloedhersenbarrière, hersenoedeem en acute demyelinisatie.

Als door contrastmiddel geïnduceerde encefalopathie wordt vermoed, dient de toediening van iodixanol te worden gestaakt en dient een passende medische behandeling te worden gestart.

Renale reacties

De belangrijke risicofactor voor contrastmedium geïnduceerde nefropathie zijn onderliggende nierfunctiestoornissen. Diabetes mellitus en het toegediende volume van geïodiseerd contrastmiddel zijn verdere risicofactoren in de aanwezigheid van nierfunctiestoornissen, evenals uitdroging, ernstige atherosclerose, slecht renale perfusie en de aanwezigheid van andere factoren die nefrotoxisch kunnen zijn, zoals bepaalde medicijnen of grote chirurgische ingrepen.

Om acuut nierfalen te voorkomen na toediening van contrastmiddelen, moet speciale zorg worden betracht bij patiënten met reeds bestaande nierinsufficiëntie en diabetes mellitus.

Patiënten met **paraproteïnemie** (myelomatose en macroglobulinemie van Waldenström) lopen ook een risico.

Preventieve maatregelen omvatten:

- Identificeren van hoogrisicopatiënten
- Verzekeren van een adequate hydratatie indien nodig door een i.v. infuus te geven van voor de procedure tot het contrastmedium is geklaard door de nieren.
- Vermijden van extra belasting van de nieren door nefrotoxische farmaca, orale cholecystografische stoffen, arteriële afklemming, renale arteriële angioplastiek, of majeure chirurgie, tot de contraststof is geklaard.
- Beperken van de dosis tot een minimum.
- Uitstellen van volgend contrastonderzoek tot de nierfunctie genormaliseerd is.

Het gebruik van jodiumhoudende contrastmiddelen is toegestaan bij hemodialyse-patiënten, omdat door de dialyse de contrastmiddelen worden verwijderd.

Patiënten met diabetes die met metformine worden behandeld

Ter voorkoming van melkzuuracidose bij patiënten met diabetes, die behandeld worden met **metformine**, dient het creatininegehalte van het serum te worden bepaald voordat aan deze patiënten intravasculair een joodhoudend contrastmiddel wordt toegediend.

- (1) Patiënten met een eGFR groter of gelijk aan 60 ml/min/1,73 m² (CKD 1 en 2) kunnen doorgaan met het gebruik van metformine.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Blz 6 van 15

- (2) Patiënten met een eGFR tussen 30 en 59 ml/min/1,73 m² (CKD 3)
- Patiënten die intraveneus contrastmiddel ontvangen met een eGFR groter of gelijk aan 45 ml/min/1,73 m² kunnen doorgaan met het gebruik van metformine.
 - Bij patiënten die intra-arterieel contrastmedium ontvangen en degenen die intraveneus contrastmedium krijgen met een eGFR tussen 30 en 44 ml/min /1,73 m², dient 48 uur voor aanvang van het onderzoek met het contrastmiddel het gebruik van metformine te worden stopgezet. Het gebruik van metformine kan 48 uur na het onderzoek weer worden hervat, mits de nierfunctie niet is verslechterd.
- (3) Bij patiënten met een eGFR van minder dan 30 ml/min /1,73m² (CKD 4 en 5) of met een intercurrente ziekte die verminderde leverfunctie of hypoxie veroorzaakt, is metformine gecontra-indiceerd. Joodhoudende contrastmiddelen moeten worden vermeden.
- (4) In spoedsituaties bij patiënten bij wie de nierfunctie aangetast of onbekend is, moet de arts het risico en het voordeel van een onderzoek met een contrastmiddel afwegen. Het gebruik van metformine dient te worden gestopt op het moment dat het onderzoek met het contrastmiddel begint. Na de procedure moet de patiënt worden gecontroleerd op tekenen van melkzuuracidose. Het gebruik van metformine kan 48 uur na het onderzoek weer worden hervat indien het serum creatininegehalte hetzelfde is als voor het onderzoek.

Verminderde nier- en leverfunctie

Bijzondere aandacht is vereist bij patiënten met ernstige stoornissen van zowel de nier- als leverfunctie, aangezien ze een beduidend tragere klaring van de contraststof kunnen vertonen.

Myasthenia gravis

De toediening van geïodeerde contraststoffen kan de symptomen van **myasthenia gravis** verergeren.

Feochromocytoom

Bij patiënten met **feochromocytoom** die interventionele procedures ondergaan, moeten profylactisch alfablokkers gegeven worden om een hypertensieve crisis te vermijden.

Verstoorde schildklierfunctie

Patiënten met manifeste maar nog niet gediagnosticeerde hyperthyreoïdie, patiënten met latente hyperthyreoïdie (bijv. nodulair struma) en patiënten met functionele autonomie (vaak bijv. oudere patiënten, vooral in regio's met jodiumtekort) lopen een hoger risico op acute thyreotoxicose na gebruik van jodiumhoudende contrastmiddelen. Het extra risico moet bij dergelijke patiënten worden geëvalueerd voordat een jodiumhoudend contrastmiddel wordt gebruikt. Testen van de schildklierfunctie voorafgaand aan toediening van contrastmiddel en / of preventieve thyreostatische medicatie kan worden overwogen bij patiënten met verdenking op hyperthyreoïdie. De patiënten met een verhoogd risico moeten worden gecontroleerd op de ontwikkeling van thyreotoxicose in de weken na de injectie.

Na toediening van een geïodeerd contrastmiddel kan er ook hypothyreoïdie ontstaan, dit is gerapporteerd zowel bij volwassenen als bij pediatrische patiënten, inclusief zuigelingen. Sommige patiënten werden behandeld voor hypothyreoïdie. Hypothyreoïdie bij zuigelingen kan spontaan weer herstellen.

Pediatrische patiënten

Speciale aandacht moet worden besteed aan pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar omdat een incident met een te trage schildklier tijdens het vroege leven schadelijk kan zijn voor de motorische, gehoor- en cognitieve ontwikkeling en mogelijk voorbijgaande T4-vervangings therapie vereist. De incidentie van hypothyreoïdie bij patiënten jonger dan 3 jaar die zijn blootgesteld aan jodiumhoudende contrastmiddelen is gerapporteerd tussen 1,3% en 15%, afhankelijk van de leeftijd van de patiënten en de dosis van het jodiumhoudende contrastmiddel, en wordt vaker waargenomen bij pasgeborenen en prematuren. Pasgeborenen kunnen tijdens de zwangerschap ook worden blootgesteld via de moeder. De schildklierfunctie moet bij alle pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar na blootstelling aan jodiumhoudende contrastmiddelen worden geëvalueerd. Als hypothyreoïdie wordt gedetecteerd, moet de noodzaak van behandeling worden overwogen en moet de schildklierfunctie worden gecontroleerd totdat deze is genormaliseerd.

Extravasatie

Er zijn geen verslagen van extravasatie van VISIPAQUE, maar het is waarschijnlijk dat dit isotone middel minder aanleiding zal geven tot lokale pijn en extravasculair oedeem dan hyperosmolaire contraststoffen. In geval van extravasatie, worden hooghouden en afkoelen van de aangedane zone aanbevolen als routinemaatregelen. Chirurgische decompressie kan noodzakelijk zijn in gevallen van compartimentsyndroom.

Intrathecaal gebruik

Na myelografie moet de patiënt rusten met het hoofd en de thorax in een hoogstand van 20° gedurende één uur. Daarna mag hij/zij rondwandelen, maar neerbuigen moet vermeden worden. Het hoofd en de thorax moeten gedurende de eerste 6 uur verhoogd blijven indien de patiënt in bed blijft. Patiënten met een vermoedelijk lage epileptogene drempel moeten geobserveerd worden tijdens deze periode. Ambulante patiënten mogen niet volledig alleen gelaten worden gedurende de eerste 24 uur.

Hysterosalpingografie

Hysterosalpingografie mag niet worden uitgevoerd tijdens de zwangerschap of bij aanwezigheid van acute bekken ontstekingsziekte (PID).

270 mg I/ml: Dit geneesmiddel bevat 0,76 mg (0,03 mmol) natrium per ml. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten die op een gecontroleerd natriumdiet staan.

320 mg I/ml: Dit geneesmiddel bevat 0,45 mg (0,02 mmol) natrium per ml. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten die op een gecontroleerd natriumdiet staan.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Joodhoudende contrastmiddelen kunnen een tijdelijk verminderde nierfunctie veroorzaken, hetgeen in combinatie met **biguaniden** (metformine) kan leiden tot een melkzuuracidose bij diabetici (zie rubriek 4.4)

Bij patiënten die minder dan twee weken voorafgaand de injectie van een geïodeerd contrastmiddel zijn behandeld met aldesleukine (**interleukine-2**) hebben een verhoogd risico op vertraagde reacties (griepachtige symptomen of huidreacties).

Alle joodhoudende contrastmiddelen kunnen schildklierfunctietests beïnvloeden. Aldus kan de bindingscapaciteit van jodium door de schildklier gedurende enkele weken zijn gereduceerd.

Het gebruik van bètablokkers kan bij astmatische patiënten de kans op bronchospasmen na toediening van contrastmedium verhogen. Bovendien kunnen bètablokkers het effect van de behandeling met adrenaline verminderen, zowel bij bronchospasmen als in andere noodsituaties.

Hoge concentraties van contrastmiddelen in serum en urine kunnen **laboratoriumbepalingen** van bilirubine, eiwitten of anorganische verbindingen (b.v. ijzer, koper, calcium en fosfaat) beïnvloeden. Aanbevolen wordt deze stoffen niet op de dag van het röntgenonderzoek te bepalen. Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van bètablokkers de kans op anafylactoïde reacties op röntgencontrastmiddelen vergroot (ernstige hypotensie werd gezien met röntgencontrastmiddelen bij bètablokkertherapie).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van iodixanol in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om over de mogelijke schade te oordelen.

Dierstudies tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling. Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Terughoudendheid dient te worden betracht bij het gebruik van Visipaque tijdens de zwangerschap. Bij het gebruik van Visipaque dient men tevens rekening te houden met het risico van röntgenstralingsbelasting voor het ongeboren kind.

Bij pasgeborenen die in utero zijn blootgesteld aan jodiumhoudende contrastmiddelen, wordt aanbevolen de schildklierfunctie te controleren (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Contrastmiddelen worden slecht uitgescheiden in de moedermelk en minimale hoeveelheden worden geabsorbeerd door de darm.

Borstvoeding kan normaal gegeven worden wanneer de moeder jodiumhoudende contrastmiddelen toegediend heeft gekregen

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van iodixanol op de vruchtbaarheid bij mens. In dierstudies zijn geen effecten op de vruchtbaarheid gezien.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd van het vermogen om machines te bedienen. Het is echter niet aan te raden om een auto te rijden of machines te bedienen gedurende de eerste 24 uur volgend op een intrathecaal onderzoek.

4.8 Bijwerkingen

Hieronder vindt u een lijst met mogelijke bijwerkingen in verband met radiografische procedures die het gebruik van Visipaque omvatten.

Bijwerkingen die verband houden met Visipaque zijn meestal mild tot matig en van voorbijgaande aard. Ernstige bijwerkingen alsmede dodelijke ongevallen worden alleen gezien in zeer zeldzame gevallen. Overgevoelighedsreacties kunnen zich voordoen als respiratoire of cutane symptomen zoals dyspnoea, huiduitslag, erytheem, urticaria, pruritus, huidreacties waaronder ernstige bulleuze of pustulaire reacties, angioneurotisch oedeem, hypotensie, koorts, larynxoedeem, bronchospasme of longoedeem.

Zij kunnen verschijnen hetzij onmiddellijk na de injectie of tot een paar dagen later.

Overgevoelighedsreacties kunnen optreden ongeacht de dosis en wijze van toediening en milde symptomen kunnen de eerste tekenen zijn van een ernstige anafylactische reactie/shock.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Blz 9 van 15

Toediening van het contrastmiddel dient onmiddellijk worden gestaakt en, indien nodig, dient er specifieke therapie te worden ingesteld via de toegang tot de bloedbaan. Patiënten die bètablokkers gebruiken, kunnen te maken hebben met atypische symptomen van overgevoeligheid die verkeerd kan worden geïnterpreteerd als een vagale reactie.

Een kleine tijdelijke verhoging van serum creatinine wordt vaak waargenomen na de toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen, hetgeen meestal geen klinische relevantie heeft.

De frequenties van ongewenste bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend voor reacties waarvoor geen frequentie kan worden bepaald wegens het ontbreken van klinische gegevens.

De vermelde frequenties zijn gebaseerd op interne klinische documentatie en gepubliceerde klinische studies, omvattend meer dan 57705 patiënten

INTRAVASCULAIRE TOEDIENING**Bloed- en lymfestelselaandoeningen:**

Niet bekend: Trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen:

Soms: overgevoeligheid

Niet bekend: anafylactische/anafylactoïde shock, anafylactische/anafylactoïde reacties, inclusief levensbedreigende reacties of anafylaxe met fatale afloop

Endocriene aandoeningen:

Niet bekend: hyperthyroïdie, voorbijgaande hypothyroïdie

Psychische stoornissen:

Zeer zelden: agitatie, angst

Niet bekend: verwardheid

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: hoofdpijn

Zelden: duizeligheid, sensorische stoornis waaronder smaakverandering, paraesthesie, parosmie

Zeer zelden: cerebrovasculair accident, epileptische aanvallen, syncope, tremor (voorbijgaand)

Niet bekend: Coma, motorische disfunctie, verstoring in het bewustzijn, convulsies, voorbijgaande contrast-geïnduceerde encefalopathie (waaronder geheugenverlies, hallucinaties, verlamming, desoriëntatie, voorbijgaande spraakstoornis).

Oogaandoeningen

Zeer zelden: blindheid, visuele beperking

Hartaandoeningen:

Zelden: aritmie (waaronder bradycardie, tachycardie), myocard infarct

Zeer zelden: hartstilstand, hartkloppingen

Niet bekend: ventriculaire hypokinesie, myocardischemie, spasme van de kransslagaderen, hartfalen, geleidingsstoornis, kransslagadertrombose, angina pectoris, spasmes van de kransslagaderen

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Blz 10 van 15

Bloedvataandoeningen:

Soms: blozen
Zelden: hypotensie
Zeer zelden: hypertensie, ischemie
Niet bekend: arteriële spasmen, trombose, tromboflebitis, shock

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zelden: hoest
Zeer zelden: dyspnoe
Niet bekend: longoedeem, ademhalingsstilstand, respiratoire insufficiëntie

Maagdarmstelselaandoeningen:

Soms: misselijkheid, braken
Zeer zelden: abdominale pijn/ongemak
Niet bekend: acute pancreatitis, verergerde pancreatitis, speekselklier vergroting

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: huiduitslag, pruritus, urticaria
Zelden: erythema
Zeer zelden: angio-oedeem,
Niet bekend: bulleuze of exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose, Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, geneesmiddeleneruptie, allergische dermatitis, huidschilfering

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Zeer Zelden: rugpijn, spierspasmen
Niet bekend: artralgie

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: verstoorde nierfunctie, waaronder acuut nierfalen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Soms: warmte sensatie, pijn op de borst
Zelden: pijn, rillingen (koude rillingen), ongemak, koorts, toedieningsplaatsstoornissen reacties, waaronder extravasatie

Zeer zelden: koud, asthenische voorwaarden (bv. malaise, vermoeidheid)

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties:

Niet bekend: jodiumvergiftiging

INTRATHECALE TOEDIENING:

Bijwerkingen na intrathecale gebruik kan worden uitgesteld en een paar uren of zelfs dagen na de ingreep. De frequentie is vergelijkbaar met alleen lumbaalpunctie. Meningeale prikkeling, resulterend in fotofobie en meningisme, en chemische meningitis zijn waargenomen met andere niet-ionische contrastmiddelen. De mogelijkheid van een infectueuze meningitis dient ook te worden overwogen.

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend: overgevoeligheid, waaronder anafylactische/ anafylactoïde reacties

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Blz 11 van 15

Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: hoofdpijn (kan ernstig en langdurig zijn)
Niet bekend: duizeligheid, voorbijgaande contrast-geïnduceerde encefalopathie (waaronder geheugenverlies, hallucinaties, verwardheid, verlamming, desoriëntatie, spraakstoornis) veroorzaakt door extravasatie van contrastmiddelen.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Soms: braken
Niet bekend: misselijkheid

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Niet bekend: spierspasmen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Niet bekend: rillingen, pijn op injectieplaats

HYSTEOSALPINGOGRAFIE (HSG):

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend: overgevoeligheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: buikpijn
Vaak: misselijkheid
Niet bekend: braken

Voortplantingsstelsel-en borstaandoeningen:

Zeer vaak: vaginale bloedingen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: pyrexie
Niet bekend: rillingen, reactie op de injectieplaats

ARTROGRAFIE:

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend: overgevoeligheid, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: pijn op de injectieplaats
Niet bekend: rillingen

ONDERZOEK VAN HET MAAGDARMKANAAL

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend: overgevoeligheid, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: diarree, buikpijn, misselijkheid
Soms: braken

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Niet bekend: rillingen

In patiënten met auto-immuunstoornissen zijn gevallen van vasculitis en Steven-Johnson-Syndrome achtige symptomen voorgekomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Overdosering is niet waarschijnlijk bij patiënten met een normale nierfunctie. De tijdsperiode van de procedure is belangrijk voor de renale tolerantie van hoge doses contrastproducten ($t_{1/2} \sim 2$ uur). Bij eventuele overdosering dienen water- en electrolytverliezen te worden gecompenseerd. De nierfunctie dient gedurende drie dagen te worden gecontroleerd. Indien noodzakelijk kan iodixanol door middel van haemodialyse worden verwijderd. Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: wateroplosbare, nefotrope, laag-osmolaire contrastmiddelen, ATC-code: V08AB09

De werking van het organisch gebonden jood berust op stralingsabsorptie in de bloedbaan of weefsel. Intraveneuze injectie van iodixanol in gezonde vrijwilligers veroorzaakte in het algemeen geen significante veranderingen in haemodynamische, klinisch-chemische en stollingsparameters ten opzichte van pre-injectiewaarden. De waargenomen veranderingen in laboratoriumwaarden waren gering en zonder klinische relevantie.

VISIPAQUE heeft slechts een gering effect op de nierfunctie. Het gebruik van Visipaque in diabetici met een serum creatinine gehalte van 1,3 – 3,5 mg/dl resulteert in 3% van de gevallen in een toename van de creatinine van $\geq 0,5$ mg/dl en 0% van de patiënten met een toename van $\geq 1,0$ mg/dl. De afgifte van enzymen (alkalische fosfatase en N-acetyl- β -glucosaminidase) uit de proximale tubuluscellen is kleiner in vergelijking met non-ionische monomere en ionische dimere contrastmiddelen. VISIPAQUE wordt eveneens goed getolereerd door de nieren.

Ten opzichte van andere contrastmiddelen heeft VISIPAQUE een geringere invloed op cardiovasculaire parameters zoals LVEDP (linker ventriculaire einddiastolische druk), LVSP (linker ventriculaire systolische druk), hartfrequentie, QT-tijd en femorale bloeddorstroming.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Iodixanol wordt snel extracellulair verspreid met een distributie-halfwaardetijd van ongeveer 21 minuten. Het distributievolume is gelijk aan de hoeveelheid extracellulaire vloeistof (0,26 L/kg lichaamsgewicht), wat betekent dat alleen verspreiding plaatsvindt van iodixanol in de extracellulaire ruimte.

Er zijn geen metabolieten aangetoond. De eiwitbinding is minder dan 2%

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 2 uur. Iodixanol wordt voor het merendeel uitgescheiden via de nieren door glomerulaire filtratie. Ongeveer 80% wordt binnen 4 uur ongemetaboliseerd teruggevonden in de urine van gezonde vrijwilligers, 97% na 24 uur. Slechts 1,2% van de toegediende dosis wordt binnen 72 uur uitgescheiden met de faeces. Ongeveer 1 uur na injectie wordt de maximale concentratie in de urine bereikt.

Bij gebruik van de aanbevolen dosering is geen dosisafhankelijke kinetiek waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op speciale risico's voor de mens. Dit berust op conventionele studies naar veiligheid farmacologie, herhaalde doseringstoxiciteit, genotoxiciteit en toxiciteit voor de voortplanting.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Trometamol
Natriumchloride
Calciumchloride
Natriumcalciumedetaat
Zoutzuur (voor pH aanpassing tot pH 6,8 – 7,6)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Een afzonderlijke injectiespuit dient te worden gebruikt.

6.3 Houdbaarheid

Op onderstaande wijze bewaard, is dit contrastmiddel te gebruiken tot de op de verpakking vermelde datum. De houdbaarheid bedraagt 3 jaar.

Zie ook rubriek 6.6.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren. Beschermen tegen secundaire röntgenstralen. In polypropyleen flessen en in glazen flacons kan het product 1 maand worden bewaard bij 37°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

VISIPAQUE wordt geleverd in injectieflacons (20 ml) en infuusflessen (50, 75, 100, 200, 500 ml). Beide zijn gemaakt van kleurloos uiterst resistent borosilicaat-glas (Ph. Eur. Type I), afgesloten met halobutyl rubber dopjes (Ph. Eur. Type I) en verzegeld met geheel te verwijderen capsules met gekleurde "flip-off" kapjes.

De polypropyleen flessen van 50, 75, 100, 150, 175, 200 en 500 ml zijn voorzien van een polypropyleen schroefdop die verzegeld is met een gesloten ring.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

PRESENTATIE:

270 mg I/ml: 10 glazen injectieflacons à 20 ml
 10 glazen injectieflacons à 50 ml
 10 polypropyleen flessen à 50ml
 10 glazen injectieflacons à 75 ml
 10 polypropyleenflessen à 75 ml
 10 glazen injectieflacons à 100 ml
 10 polypropyleenflessen à 100 ml
 10 polypropyleenflessen à 150 ml
 10 polypropyleenflessen à 175 ml
 6 glazen injectieflacons à 200 ml
 10 polypropyleenflessen à 200 ml
 6 glazen injectieflacons à 500 ml
 6 polypropyleenflessen à 500 ml

320 mg I/ml: 10 glazen injectieflacons à 20 ml
 10 glazen injectieflacons à 50 ml
 10 polypropyleen flessen à 50ml
 10 polypropyleenflessen à 75 ml
 10 glazen injectieflacons à 100 ml
 10 polypropyleenflessen à 100 ml
 10 polypropyleenflessen à 150 ml
 10 polypropyleenflessen à 175 ml
 10 polypropyleenflessen à 200 ml
 6 polypropyleenflessen à 500 ml

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor gebruik dient VISIPAQUE, zoals alle parenterale producten, gecontroleerd te worden op afwezigheid van verontreinigingen, verkleuring en flaconbeschadigingen. Het opzuigen in de injectiespuit dient pas direct voorafgaand aan de injectie plaats te vinden. Een flacon is bedoeld voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

VISIPAQUE kan voor injectie worden verwarmd tot lichaamstemperatuur.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Blz 15 van 15

Voor het gebruik van flessen van 500 ml geldt aanvullend de volgende gebruiksaanwijzing: Het contrastmiddel mag alleen in combinatie met een automatische injector gebruikt worden. De verbindingsslang van de injector naar de patiënt (patiëntenslang) dient na elk onderzoek gewisseld te worden. In de fles overblijvende contrastvloeistof alsook de aansluitlang en alle disposables van het injectiesysteem dienen aan het einde van de onderzoeksdag te worden weggedaan. Aanvullende instructies van de betreffende fabrikant moeten onvoorwaardelijk in acht genomen worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GE Healthcare B.V.
De Rondom 8
5612 AP
Eindhoven,
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

VISIPAQUE 270 mg I/ml RVG 17664
VISIPAQUE 320 mg I/ml RVG 17665

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 februari 1995
Datum van laatste hernieuwing: 6 februari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.6: 2 april 2022