

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VISIPAQUE 270 mg I/ml

VISIPAQUE 320 mg I/ml

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

Voor een 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.

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 ⁰ C	37 ⁰ C
270	290	11,3	5,8
320	290	25,4	11,4

* Methode: damp-druk osmometrie

3. FARMACEUTISCHE VORM

Injectievloeistof voor intraveneus, intra-arterieel, intrathecaal gebruik en voor gebruik in lichaamsholten. VISIPAQUE wordt gereed voor gebruik geleverd als een heldere, kleurloze tot lichtgele, waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

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

Artrografie, endoscopische retrograde cholangiopancreaticografie en hysterosalpingografie (HSG) 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 geïodideerde 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.	
	- selectief cerebraal i.a. DSA	270/320 mg I/ml	40 – 60 ml per inj.	
	- aortografie	270/320 mg I/ml	30 – 60 ml per inj.	
	- perifeer			
- perifeer i.a. DSA	270 mg I/ml	10 – 40 ml per inj.		
- selectief abdominaal i.a. DSA				
Cardioangio- grafie	<u>Volwassenen</u>			
	- linker ventrikel en aortaboog	320 mg I/ml	30 – 60 ml per inj.	
	- selectieve coro- naire 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)

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>			Tot max. 50 ml (in enkele gevallen mag tot 150 ml toegediend worden)
	- CT-hoofd	270/320 mg I/ml	50 – 150 ml	
	- CT lichaam	270/320 mg I/ml	75 – 150 ml	
	<u>Kinderen</u>			
	- CT-hoofd en – lichaam	270/320 mg I/ml	2 – 3 ml/kg	

INTRATHECAAL

Indicatie		Concentratie	Volume	Opmerkingen
Lumbale en thoracale myelographie	Lumbale injectie	270 mg I/ml of 320 mg I/ml	10-12 ml ⁽³⁾ 10 ml ⁽³⁾	
Cervicale myelographie	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. terugvloeien in de vagina (tot <u>40 ml</u> werd bestudeerd).
Gastro-intestinale studies	<u>Volwassenen</u>			werd bestudeerd
	- Transit	320 mg I/ml	80 – 200 ml	
	- Slokdarm	320 mg I/ml	10 – 200 ml	
Oraal gebruik	- Maag	320 mg I/ml	20 – 200 ml	werd bestudeerd
	<u>Kinderen</u>	270/320 mg I/ml	5 ml/kg b.w. 10-240 ml	werd bestudeerd
Gastro-intestinale studies		270/320 mg I/ml	30 – 400 ml	werd bestudeerd
Rectaal gebruik				

⁽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 cardio-angiografie, 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

Observatieperiode:

Na toediening van het contrastmiddel is het raadzaam de patiënt tenminste 30 minuten te observeren omdat het merendeel van de bijwerkingen binnen deze tijd optreedt. Ervaring toont aan dat overgevoeligheidsreacties kunnen optreden tot enkele uren of dagen na de injectie.

Bijzondere voorzorgen voor het gebruik van niet-ionische contraststoffen in het algemeen:

Een positieve anamnese van **allergie**, **astma**, of ongewenste **reacties** op geïodideerde contraststoffen vereist bijzondere voorzorgen. Premedicatie met corticosteroïden of histamine H₁ en H₂ antagonisten kan in deze gevallen overwogen worden.

Het risico van ernstige bijwerkingen bij gebruik van VISIPAQUE is gering. **Anafylactische shock** of andere **overgevoeligheidsreacties** kunnen echter voorkomen na gebruik van joodhoudende contrastmiddelen. Een behandelplan met noodzakelijke medicatie en apparatuur voor het geval zich een ernstige bijwerking voordoet, dient op voorhand aanwezig te zijn. Het is steeds raadzaam om een verblijfcannule of katheter te gebruiken voor snelle intraveneuze toegang tijdens het volledig radiografisch onderzoek.

Niet-ionische contraststoffen hebben minder effect op het coagulatiesysteem in vitro, in vergelijking met ionische contraststoffen. Wanneer u vasculaire catheterisatieprocedures uitvoert, moet u nauwgezet aandacht besteden aan de angiografische techniek en de katheter regelmatig spoelen (bijv. met hepariniseerd zout) om het risico op trombose of embolie als gevolg van de procedure te minimaliseren.

Een adequate **hydratie** 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 **neonati** zijn gevoelig voor elektrolytenstoornissen en hemodynamische wijzigingen.

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

Patiënten met **acute cerebrale pathologieën**, tumoren of antecedenten van **epilepsie**, zijn voorbeschikt voor epileptische aanvallen en vereisen bijzondere aandacht. Ook **alcohol- en drugverslaafden** lopen een verhoogd risico op epileptische aanvallen en neurologische reacties.

Om acute nierinsufficiëntie te voorkomen na toediening van contraststoffen, moet men bijzondere aandacht besteden aan patiënten met vooraf bestaande **nierstoornissen en diabetes mellitus** aangezien zij een risico lopen. Patiënten met **paraproteïnemie** (myelomatose en macroglobulinemie van Waldenström) lopen ook een risico.

Preventieve maatregelen omvatten :

- Identificatie van hoogrisico patiënten
- Verzekeren van een adequate hydratatie. Indien nodig door een i.v. infuus klaar te houden van voor de procedure tot het contrastmedium werd geklaard door de nieren.
- Vermijden om de nieren extra te belasten door middel van nefrotoxische farmaca, orale cholecystografische stoffen, arteriële afklemming, renale arteriële angioplastie, of majeure chirurgie, tot de contraststof werd geklaard.
- Een volgend contrastonderzoek uitstellen tot de nierfunctie genormaliseerd is.

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

Bij een normaal creatininegehalte in serum/nierfunctie:

Het gebruik van metformine dient te worden gestopt op het moment dat het onderzoek met het contrastmiddel begint. Het gebruik van metformine kan 48 uur na het onderzoek weer worden hervat, mits het serum creatininegehalte normaal is.

Bij een abnormaal creatininegehalte in serum/nierfunctie:

Het gebruik van metformine dient 48 uur voor aanvang van het onderzoek met het contrastmiddel te worden stopgezet. Het gebruik van metformine kan 48 uur na het onderzoek weer worden hervat, mits het serum creatininegehalte normaal is.

Als in dringende gevallen de nierfunctie abnormaal of onbekend is:

De arts dient de voor- en nadelen van het toedienen van een contrastmiddel tegen elkaar af te wegen. Alternatieve beeldvormende technieken dienen in overweging te worden genomen.

Als gebruik van het contrastmiddel noodzakelijk is, dienen de volgende voorzorgsmaatregelen te worden getroffen:

Gebruik van metformine dient te worden stopgezet, de patiënt moet worden gehydrateerd en de nierfunctie gemonitord en het ziekenhuis personeel dient extra alert te zijn op het optreden van symptomen van melkzuuracidose.

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. Patiënten onder **hemodialyse** mogen contraststoffen voor radiologische procedures toegediend krijgen. Het tijdsinterval tussen injectie van het contrastmiddel en de hemodialyse is niet van belang.

De toediening van geïodeerde contraststoffen kan de symptomen van **myasthenia gravis** verergeren. Bij patiënten met **feochromocytoom** die interventionele procedures ondergaan, moeten profylactisch alfablokkers gegeven worden om een hypertensieve crisis te vermijden. Bijzondere aandacht moet besteed worden aan patiënten met **hyperthyroïdie**. Patiënten met een multinodulaire krop kunnen risico lopen op de ontwikkeling van hyperthyroïdie na de injectie van geïodeerde contraststoffen. Men moet zich ook bewust zijn van het risico op de inductie van een voorbijgaande hypothyroïdie bij premature kinderen die contraststoffen krijgen.

Extravasatie van VISIPAQUE werd niet gerapporteerd, maar het is waarschijnlijk dat VISIPAQUE, omwille van zijn isotoniciteit, minder aanleiding zal geven tot lokale pijn en extravasculair oedeem

dan de hyperosmolaire contraststoffen. In geval van extravasatie, is hoogstand en afkoeling van de aangetaste zone aanbevolen als routinemaatregel. 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.

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**) bestaat 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.

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.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van iodixanol in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om over de mogelijke schade te oordelen. Tot dusverre zijn er geen aanwijzingen gevonden voor schadelijkheid bij gebruik van iodixanol bij proefdieren. 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. Wanneer het joodhoudend contrastmiddel aan de moeder wordt toegediend, kan de borstvoeding voortgezet worden.

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

De eerste 24 uur volgend op een **intrathecaal onderzoek** is het afgeraden om met voertuigen te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Hieronder staan de mogelijke nevenwerkingen vermeld die kunnen optreden bij radiologische procedures waarbij VISIPAQUE gebruikt wordt.

INTRAVASCULAIR GEBRUIK

Ongewenste effecten als gevolg van het gebruik van geïodeerde contraststoffen zijn gewoonlijk licht tot matig, voorbijgaand van aard en minder frequent bij de niet-ionische dan de ionische contraststoffen. Ernstige reacties evenals overlijden worden slechts uiterst zelden gerapporteerd.

De meest frequente nevenwerking is een **licht, algemeen gevoel van warmte** of koude. Een **warmtegevoel** is frequent bij perifere angiografie (incidentie > 1:10), terwijl distale **pijn** zelden optreedt (incidentie < 1:10, maar > 1:100).

Abdominale last/pijn is zeer zeldzaam (incidentie < 1:1000) en **gastro-intestinale reacties** zoals misselijkheid of braken zijn zeldzaam (incidentie < 1:100, maar > 1:1000).

Ernstige ademhalings symptomen en signalen zoals ademnood (<1/10.000), non cardiogeen pulmonair oedeem en hoest kunnen voorkomen.

Overgevoelighedsreacties treden zelden op en uiten zich gewoonlijk als lichte respiratoire of cutane symptomen zoals dyspnoe, uitslag, erytheem, urticaria, pruritus en angio-oedeem. Zij kunnen optreden hetzij onmiddellijk na de injectie of tot enkele dagen erna. Hypotensie of koorts kan optreden. Ernstige tot toxische reacties werden gerapporteerd. Ernstige manifestaties zoals larynxoedeem, bronchospasmen, longoedeem en anafylactische shock zijn uiterst zeldzaam.

Anafylactische reacties kunnen optreden ongeacht de dosis en toedieningswijze en lichte symptomen van overgevoeligheid kunnen de eerste tekens van een ernstige reactie zijn. De toediening van de contraststof moet onmiddellijk stopgezet worden en, indien nodig, moet via de vasculaire toegang een specifieke behandeling ingesteld worden. Patiënten die **bètablokkers** gebruiken, kunnen consulteren met atypische klachten van anafylaxie die verkeerd kunnen geïnterpreteerd worden als een vagale reactie.

Vagale reacties met hypotensie en bradycardie werden uiterst zelden waargenomen.

Jodisme of "joodbof" is een zeer zeldzame complicatie van geïodeerde contraststoffen die leidt tot zwelling en gevoeligheid van de speekselklieren tot ongeveer 10 dagen na het onderzoek.

Een kleine voorbijgaande stijging van S-creatinine komt vaak voor na geïodeerde contraststoffen, maar is gewoonlijk niet klinisch relevant. Nierinsufficiëntie is zeer zeldzaam. Toch werden sterfgevallen gerapporteerd bij patiëntengroepen met hoog risico.

Arteriële spasmen kunnen optreden na injectie in coronaire, cerebrale of renale arteriën; ze kunnen leiden tot voorbijgaande ischemie.

Neurologische reacties zijn zeer zeldzaam. Zij kunnen bestaan uit hoofdpijn, duizeligheid, epileptische aanvallen of voorbijgaande motorische of sensorische stoornissen. Uiterst zelden kan de contraststof de bloedhersenbarrière passeren; hierdoor wordt de contraststof opgenomen in de cerebrale cortex, wat zichtbaar is op CT-scan tot de dag na het onderzoek en soms gepaard gaat met voorbijgaande confusie en corticale blindheid.

Cardiale complicaties zijn zeer zeldzaam en omvatten aritmie, depressie of tekens van ischemie. Hypertensie kan optreden.

Postflebografische **tromboflebitis** of trombose is uiterst zeldzaam. Enkele gevallen van artralgie werden gerapporteerd.

INTRATHECAAL GEBRUIK

Ongewenste effecten na intrathecaal gebruik kunnen vertraagd zijn en enkele uren of dagen na de procedure optreden. De frequentie is vergelijkbaar met deze bij de lumbaalpunctie alleen.

Hoofdpijn, misselijkheid en **braken** of **duizeligheid** komen vaak voor en kunnen in ruime mate toe te schrijven zijn aan het drukverlies in de subarachnoïdale ruimte als gevolg van de lekkage ter hoogte van de punctieplaats. Sommige van deze patiënten kunnen ernstige hoofdpijn ervaren die enkele dagen kan aanhouden. Een overtollig verlies van cerebrospinaal vocht moet vermeden worden om het drukverlies te minimaliseren.

Lichte lokale **pijn** en **radiculaire pijn** ter hoogte van de injectieplaats kunnen optreden.

Meningeale irritatie die leidt tot fotofobie en meningisme en manifeste chemische meningitis werden waargenomen met andere niet-ionische geïodeerde contraststoffen. De mogelijkheid van een infectieuze meningitis moet ook overwogen worden.

Ook werden er uiterst zelden manifestaties van een **voorbijgaande cerebrale dysfunctie** waargenomen bij gebruik van andere niet-ionische geïodeerde contraststoffen. Ze omvatten epileptische aanvallen, voorbijgaande confusie of voorbijgaande motorische of sensorische dysfunctie. EEG wijzigingen werden genoteerd bij enkele van deze patiënten.

GEBRUIK IN LICHAAMSHOLTEN

Systemische overgevoelighedsreacties zijn zeldzaam.

Endoscopische Retrograde Cholangiopancreaticografie (ERCP):

Een lichte stijging van amylase en lipase is frequent. **Pancreatitis** werd occasioneel waargenomen; toch is pancreatitis een welbekende complicatie bij ERCP. **Koorts, abdominale pijn, misselijkheid** en **braken** treden occasioneel op.

Hysterosalpingografie (HSG) :

Late, gewoonlijk voorbijgaande, lichte, laag abdominale **pijn** komt vaak voor. Andere laattijdige symptomen zoals **vaginale bloeding/afscheiding, misselijkheid, braken, hoofdpijn** en **koorts** werden gerapporteerd. Het is bekend dat al deze verschijnselen eventueel kunnen optreden bij HSG.

Artrografie:

Een **drukgevoel** ter hoogte van de punctieplaats en **pijn na de procedure** worden occasioneel gerapporteerd.

Studies van het gastro-intestinale stelsel: Gastro-intestinale reacties zoals diarree, misselijkheid/braken en abdominale pijn, en systemische overgevoelighedsreacties treden soms op (< 1:10, > 1:100).

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-osmolare 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 tubuliscellen 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 bloeddorstrooming.

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

Geen bijzonderheden.

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

Onverenigbaarheden zijn niet bekend. Aanbevolen wordt VISIPAQUE niet te mengen met andere geneesmiddelen. 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 beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren. Beschermen tegen secundaire röntgenstralen. In polypropyleen-flessen/flesjes van 50, 75, 100, 150, 175, 200 en 500 ml 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 zwarte chloorbutyl 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 l/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 l/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, restanten dienen te worden weggegooid.

VISIPAQUE kan voor injectie worden verwarmd tot lichaamstemperatuur.

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 aansluit slang 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.
Postbus 746
5600 AS 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

RVG 17664 06 februari 2000
RVG 17665 06 februari 2000

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Volledige herziening : juni 2008

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

VISIPAQUE 270 mg I/ml

VISIPAQUE 320 mg I/ml

Iodixanol

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Visipaque en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Visipaque krijgt toegediend
3. Hoe wordt Visipaque toegediend
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt Visipaque bewaard
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS VISIPAQUE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Visipaque is een röntgencontrastmiddel en wordt gebruikt bij röntgenonderzoek van bepaalde lichaamsdelen. VISIPAQUE kan de opsporing en lokalisatie van afwijkingen vergemakkelijken. VISIPAQUE kan gebruikt worden bij röntgenonderzoek van bloedvaten, urinewegen, het ruggemerg, de gewrichten, de galwegen, baarmoeder en eileiders en het maagdarmkanaal of bij onderzoek van het lichaam of het hoofd met behulp van computer tomografie (CT). Ook bij CT onderzoek wordt gebruik gemaakt van röntgenstralen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U VISIPAQUE KRIJGT TOEGEDIEND

Visipaque mag niet worden toegediend

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor iodixanol of voor één van de andere bestanddelen van Visipaque
- als u een overactieve werking van de schildklier hebt.

Wees extra voorzichtig met Visipaque

In geval van allergie, astma of ongewenste reacties op contrastmiddelen die jood bevatten, kan voorafgaande toediening van corticoïden of histamine H1 en H2 antagonist (ontstekingsremmers) overwogen worden.

Bij ouderen en bepaalde patiëntengroepen :

De radioloog/laborant zal u vragen of u last heeft van astma of in het verleden een allergische reactie op een röntgencontrastmiddel heeft gehad. Dit wordt gedaan omdat sommige bijwerkingen vaker voorkomen bij patiënten met astma of een allergie. Het innemen van corticosteroiden voor het röntgenonderzoek kan in deze gevallen overwogen worden.

Joodhoudende contrastmiddelen kunnen leiden tot een nierfunctiestoornis van voorbijgaande aard of onvoldoende nierwerking. Patiënten met een nieraandoening, myelomatose (meerdere gezwellen uitgaande van ruggenmerg of beenmerg) of leverlijden lopen hierdoor meer risico. Bij oudere patiënten, patiënten met overmatige uitscheiding van schildklierhormoon en patiënten met ziekten van hart en bloedvaten is extra zorg noodzakelijk.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met acute hersenaandoeningen, tumoren of epilepsie i.v.m. het aanwezige risico op stuipen (convulsies).

Inthrathecaal gebruik

Na het onderzoek moet de patiënt rusten gedurende 1 uur met het hoofd en de borst in hoogstand (20°).

Daarna moet neerbuigen vermeden worden en moeten hoofd en borst bij bedlegerige patiënten verhoogd blijven gedurende 6 uren.

Ambulante patiënten mogen niet alleen gelaten worden gedurende de eerste 24 uren.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Contrastmiddelen die jood bevatten kunnen testen van de schildklierfunctie beïnvloeden. Als er een schildkliertest bij u wordt uitgevoerd binnen 2 weken na het röntgenonderzoek vertel dan uw dokter dat bij u VISIPAQUE is toegediend.

VISIPAQUE kan de werking beïnvloeden van medicijnen die biguaniden bevatten, zoals *metformine* (een medicijn dat soms aan diabetici wordt gegeven). Voordat u het onderzoek met VISIPAQUE ondergaat zal uw nierfunctie worden bepaald. Aan de hand hiervan zal de arts bepalen wanneer u eventueel de inname van Metformine moet gaan stoppen. Informeer daarom uw dokter als u medicijnen (zoals metformine) gebruikt die biguaniden bevatten.

Informeer uw dokter ook indien u gedurende de laatste 2 weken voor het röntgenonderzoek interleukine-2 (een middel met immunostimulerende eigenschappen) hebt ontvangen.

Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van Visipaque in de zwangerschap mens bestaan onvoldoende gegevens om over de mogelijke schade te oordelen. Tot dusverre zijn er geen aanwijzingen gevonden voor schadelijkheid bij gebruik van iodixanol bij proefdieren. 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.

Wanneer het joodhoudend contrastmiddel aan de moeder wordt toegediend, kan de borstvoeding voortgezet worden

Vraag uw arts om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het wordt afgeraden om voertuigen te besturen of machines te bedienen binnen de 24 uur die volgen op een onderzoek van het ruggemerg.

3. HOE WORDT VISIPAQUE TOEGEDIEND

Visipaque wordt toegediend via een bloedvat of in het ruggemerg of een lichaamsholte vóór of tijdens het röntgenonderzoek. De hoeveelheid die toegediend wordt hangt af van het type onderzoek, de gebruikte techniek, de leeftijd en het gewicht van de patiënt.

Soms is het noodzakelijk een dunne plastic buis (catheter) in één van uw bloedvaten aan te brengen voordat het contrastmiddel wordt toegediend.

Bij intrathecale gebruik mag de maximale dosis van 3,2 g jood niet worden overschreden.

Urografie (urinewegen)

Het contrastmiddel wordt gewoonlijk geïnjecteerd in een bloedvat in de arm.

Bij volwassenen : gewoonlijk wordt 40 tot 80 ml Visipaque 270 mg I/ml of 320 mg I/ml toegediend.

Bij kinderen : 2 tot 4 ml/kg VISIPAQUE 270 mg I/ml of 320 mg I/ml (maximaal 50 ml).

Computer tomografie (CT-scan)

Het contrastmiddel wordt gewoonlijk geïnjecteerd in een bloedvat in de arm.

Bij volwassenen : gewoonlijk wordt 50 tot 150 ml Visipaque 270 mg I/ml of 320 mg I/ml toegediend.

Bij kinderen : 2 -3 ml/kg tot 50 ml VISIPAQUE 270 mg I/ml of 320 mg I/ml.

Flebografie (aders)

Het contrastmiddel wordt gewoonlijk geïnjecteerd in een bloedvat in het been na het aanbrengen van een catheter.

Gewoonlijk wordt 50 tot 150 ml Visipaque 270 mg I/ml toegediend.

Cardioangiografie (hart en bloedvaten)

Gewoonlijk zal een catheter aangebracht worden in een arterie in de arm of in de lies. De catheter wordt 'opgeschoven' in het bloedvat naar het gebied waar de cardioloog de injectie wil doen. Bij volwassenen : gewoonlijk wordt 30 tot 60 ml Visipaque 320 mg I/ml toegediend. De toegediende hoeveelheid is veel kleiner als alleen een angiografie van de coronairvaten wordt uitgevoerd nl. 4-8 ml.

Bij kinderen : de toegediende dosis bij kinderen is afhankelijk van leeftijd, lichaamsgewicht en de ziekteverschijnselen. De aanbevolen maximale totale dosis is 10 ml/kg.

Arteriografie (slagaders)

Het contrastmiddel wordt gewoonlijk toegediend via een catheter die is ingebracht in de te onderzoeken slagader. De toegediende hoeveelheid hangt af van het type onderzoek en varieert van 5 à 10 ml (in de hersenen) tot 30 à 60 ml (in de periferie).

Myelographie (ruggemerg)

Het product wordt in het ruggemerg (intrathecaal) toegediend.

De toegediende hoeveelheid hangt af van het type onderzoek en varieert van 10 tot 12 ml.

Arthrografie (gewrichten)

Het product wordt toegediend in het gewricht. Gewoonlijk wordt 1 tot 15 ml VISIPAQUE 270 mg I/ml toegediend.

Hysterosalpingographie (baarmoeder en eileiders)

Het product wordt aangebracht via de vagina en de dosis varieert van 5 tot 10 ml VISIPAQUE 270 mg I/ml.

Maagdarmkanaal

Het product wordt opgedronken. Het volume varieert van 10 tot 200 ml.

Bij kinderen kan VISIPAQUE 150 mg I/ml, 270 mg I/ml of 320 mg I/ml zowel opgedronken worden als rectaal (via de anus) toegediend worden.

Als u meer van Visipaque krijgt toegediend dan u zou mogen

Bij patiënten met een normale nierfunctie is een overdosering weinig waarschijnlijk. Als grote hoeveelheden worden toegediend bij patiënten met een nierbeschadiging kan het nodig zijn een nierdialyse (reinigen van het bloed) te ondergaan om het teveel aan iodixanol te verwijderen. Indien noodzakelijk kan ook een infuus van water en mineralen toegediend worden.

De tijdsduur van het onderzoek met een contrastmiddel is belangrijk voor de verdraagzaamheid door de nieren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Visipaque bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Waarschuw uw arts indien bij u een bijwerking optreedt die niet wordt vermeld in de bijsluiter.

Gebruik via bloedvaten:

De meeste bijwerkingen zijn voorbijgaand en mild van aard. Het meest komt voor: een gevoel van onbehagen, een warmte-of koudegevoel, lokale druk of pijn ter hoogte van de injectieplaats. Minder frequent worden gezichtsstoornissen, buikpijn en braakneigingen. Uitslag, netelroos, jeuk, reukstoornissen, Quincke oedeem (aanvallen van jeukende vochttopstapeling van huid en/of slijmvliezen) en ademhalingsstoornissen kunnen eveneens optreden.

De toediening van het contrastmiddel moet onmiddellijk stopgezet worden in geval van overgevoelighedsreacties.

Bloeddruk daling en trage pols komen zeer zelden voor (bij minder dan 1 op de 100.000 patiënten). "Jodisme" of "joodbof" is zeer zeldzaam (komt bij minder dan 1 op de 100.000 patiënten voor) en leidt tot zwelling en gevoeligheid van de speekselklieren tot 10 dagen na het onderzoek.

Nierfalen komt zelden voor (bij minder dan 1 op de 100.000 patiënten).

Ernstige ademhalings symptomen zoals: benauwdheid door kramp van de spieren van de luchtwegen, vochtophoping in de longen, en hoest kunnen voorkomen.

Samentrekking van de bloedvaten kan optreden en reacties van het zenuwstelsel ~~zijn zeer zeldzaam~~ komen zeer zelden voor (bij minder dan 1 op de 100.000 patiënten): hoofdpijn, duizeligheid, epileptische aanvallen, voorbijgaande stoornissen van de beweging- en de gevoelszenuwen. Bijwerkingen ter hoogte van het hart, aderontsteking en klontervorming in de aders komen zeer zelden voor (bij minder dan 1 op de 100.000 patiënten).

Na gebruik in het ruggenmerg

Het optreden van de volgende ongewenste effecten kan vertraagd zijn tot enkele uren of dagen na de toediening:

- Hoofdpijn, braken en duizeligheid komen vaak voor (bij meer dan 1 op de 100, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten).
- Locale en uitstralende pijn ter hoogte van de injectieplaats.
- Voorbijgaande gestoorde werking van de hersenen.

Gebruik in lichaamsholten

- Algemene overgevoeligheidsreacties komen zelden voor (bij meer dan 1 op de 10.000, maar bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten).
- Koorts, buikpijn, braken, pancreasontsteking komt soms (bij meer dan 1 op de 1.000, maar bij minder dan 1 op de 100 patiënten) voor na onderzoek van de galwegen (ERCP).

Gebruik Baarmoeder/eileiders: Lichte pijn in de onderbuik komt, vaginale afscheiding, braken, hoofdpijn en koorts.

Gebruik in de gewrichten

- Drukgevoel en pijn na het onderzoek komen soms voor (bij meer dan 1 op de 1.000, maar bij minder dan 1 op de 100 patiënten).

Gebruik in maagdarmsstelsel (via de mond of via de anus)

- diarree, braken, duizeligheid, buikpijn en overgevoeligheidsreacties treden soms op (bij meer dan 1 op de 1.000, maar bij minder dan 1 op de 100 patiënten).

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

5. HOE WORDT VISIPAQUE BEWAARD

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

Gebruik Visipaque niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking. De vervaldatum verwijst naar de eerste dag van die maand.

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren. Beschermen tegen secundaire röntgenstralen. In polypropyleen-flessen/flesjes van 50, 75, 100, 150, 175, 200 en 500 ml en in glazen flacons kan het product 1 maand worden bewaard bij 37°C. In polypropyleen-flessen van 10 en 20 ml kan het product 1 week worden bewaard bij 37°C.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Visipaque

VISIPAQUE 270 mg I/ml bevat 550 mg van het actieve bestanddeel iodixanol per ml (overeenkomend met 270 mg jood per ml).

VISIPAQUE 320 mg I/ml bevat 652 mg van het actieve bestanddeel iodixanol per ml (overeenkomend met 320 mg jood per ml).

De andere bestanddelen zijn kleine hoeveelheden trometamol, natriumchloride, calciumchloride, natriumcalciumedetaat, zoutzuur (voor pH aanpassing), en water.

Hoe ziet Visipaque er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Visipaque wordt gebruiksklaar geleverd als een heldere, kleurloze tot lichtgele, waterige oplossing.

Polypropyleen flessen met schroefdop vanaf 50 ml presentatie.

De werkelijk op de markt gebrachte presentaties zijn:

Visipaque 270 mg I/ml	10 glazen injectieflacons van 20 ml
	10 polypropyleenflessen van 50ml
	10 glazen injectieflacons van 50 ml
	10 polypropyleenflessen van 75 ml
	10 polypropyleenflessen van 100 ml
	10 polypropyleenflessen van 150 ml
	10 polypropyleenflessen van 175 ml
	6 polypropyleenflessen van 500 ml

Visipaque 320 mg I/ml	10 glazen injectieflacons van 20 ml
	10 glazen injectieflacons van 50 ml
	10 polypropyleenflessen van 50 ml
	10 polypropyleenflessen van 75 ml
	10 glazen injectieflacons van 100 ml
	10 polypropyleenflessen van 100 ml
	10 polypropyleenflessen van 150 ml
	10 polypropyleenflessen van 175 ml
	10 polypropyleenflessen van 200 ml
	6 polypropyleenflessen van 500 ml

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikantHouder van de vergunning voor het in de handel brengen

GE Healthcare B.V.,
Postbus 746
5600 AS Eindhoven
NEDERLAND

Fabrikant

GE Healthcare A.S.
Postbus 4220 Nydalen
0401 Oslo
NOORWEGEN

Het product is geregistreerd onder de volgende nummers

Visipaque 270 mg I/ml RVG 17664

Visipaque 320 mg I/ml RVG 17665

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Visipaque is een handelsmerk van GE Healthcare

GE en het GE Monogram zijn handelsmerken van General Electric Company