

VISIPAQUE[®]

GE Healthcare do Brasil Comércio e Serviços para Equipamentos Médico-hospitalares LTDA.

Forma Farmacêutica: Solução Injetável

Concentrações:

VISIPAQUE[®] 270 (550 mg/ml de iodixanol)

VISIPAQUE[®] 320 (652 mg/ml de iodixanol)

MODELO DE BULA – INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VISIPAQUE®

iodixanol

APRESENTAÇÕES

VISIPAQUE® 270 (550 mg/ml de iodixanol): solução injetável em frasco plástico de 50, 100 e 500mL.

VISIPAQUE® 320 (652 mg/ml de iodixanol): solução injetável em frasco plástico de 50, 100 e 500 mL.

USO INTRAVENOSO, INTRA-ARTERIAL OU INTRATECAL USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

VISIPAQUE® 270 (550 mg/ml de iodixanol): cada mL da solução contém 550 mg de iodixanol, equivalente a 270 mg de iodo.

VISIPAQUE® 320 (652 mg/ml de iodixanol): cada mL da solução contém 652 mg de iodixanol, equivalente a 320 mg de iodo.

Excipientes: trometamol, cloreto de sódio, cloreto de cálcio di-hidratado, edetato de cálcio dissódico e água para injetáveis.

O pH é ajustado entre 6,8-7,6 com ácido clorídrico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Produto farmacêutico somente para uso diagnóstico.

Meio de contraste radiológico indicado para os seguintes procedimentos:

angiocardiografia, angiografia cerebral (convencional), arteriografia periférica (convencional), angiografia abdominal (angiografia digital por subtração - DSA), urografia, venografia, tomografia computadorizada (TC) realçada por contraste e mielografia lombar, torácica e cervical.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

VISIPAQUE® foi administrado em 1.244 pacientes adultos. Os agentes comparadores administrados em 861 pacientes adultos incluíram meios de contraste não iônicos de baixa osmolalidade e iônicos de alta e baixa osmolalidade. Aproximadamente metade (590) dos pacientes que receberam VISIPAQUE® tinha idade igual ou acima de 60 anos e a idade média era de 56 anos (variação de 18 a 90 anos). Dos 1.244 pacientes, 806 (65%) eram homens e 438 (35%) eram mulheres. A distribuição racial: 85% eram caucasianos, 12% negros, <1% oriental e 3% outra raça ou desconhecida. A informação demográfica para o conjunto de pacientes que recebeu um agente de contraste comparador foi semelhante. A eficácia foi avaliada em 1.235 pacientes que receberam VISIPAQUE® e 855 que receberam outros meios de contraste, com base na qualidade da visualização do diagnóstico radiográfico (isto é, excelente, bom, ruim ou nenhuma) e na capacidade de fazer o diagnóstico (isto é, confirmou um diagnóstico anterior, considerado normal ou diagnosticou novos achados). Os resultados foram comparados aos dos controles ativos [ioxagalato, ioexol, iopromida e diatrizoato de meglumina sódica] em concentrações que eram similares às de VISIPAQUE®.

Administração intra-arterial

USO ADULTO

Angiocardiografia, arteriografia cerebral, arteriografia periférica e arteriografia visceral foram avaliadas com uma ou ambas as concentrações de VISIPAQUE® (270 mgI/mL ou 320 mgI/mL). Nestes estudos intra-arteriais, a classificação da visualização diagnóstica foi boa ou excelente em 100% dos pacientes e o diagnóstico radiológico foi realizado em todos (100%) os pacientes que receberam VISIPAQUE®. Em estudos intra-arteriais adicionais, a qualidade geral da visualização diagnóstica foi classificada como ótima na maioria dos pacientes e o diagnóstico radiológico foi feito em todos (100%) os pacientes aos quais VISIPAQUE® foi administrado. Os resultados foram comparados aos dos controles ativos [ioxaglato, ioexol, diatrizoato de meglumina sódica]. O número de pacientes avaliados em cada indicação é informado abaixo.

Angiocardiografia

A angiocardiografia foi avaliada em dois estudos clínicos duplo-cegos, randomizados, em 101 pacientes adultos que receberam VISIPAQUE® 320 mgI/mL e em 97 que receberam ioexol 350 mgI/mL¹. Sete estudos adicionais de angiocardiografia foram realizados em 217 pacientes adultos que receberam VISIPAQUE® 320 mgI/mL, em 37 que receberam ioexol 350 mgI/mL, em 40 que receberam diatrizoato de meglumina sódica 370 mgI/mL e em 96 que receberam ioxaglato 320 mgI/mL^{2,3}. A classificação da visualização foi boa ou excelente em 100% dos pacientes que receberam VISIPAQUE®; o diagnóstico radiológico foi feito na maioria dos pacientes. Os resultados foram semelhantes aos dos controles ativos. Não foi obtida a confirmação dos achados radiológicos por outros métodos diagnósticos.

Arteriografia cerebral

A aplicação em arteriografia cerebral foi avaliada em dois estudos clínicos, duplo-cegos, randomizados, em 51 pacientes adultos que receberam VISIPAQUE® 320 mgI/mL e em 48 que receberam ioexol 300 mgI/mL^{4,5}. Dois estudos adicionais em arteriografia cerebral foram realizados: um estudo cruzado envolvendo VISIPAQUE® 270 mgI/mL e 320 mgI/mL (15 pacientes adultos), e outro estudo envolvendo VISIPAQUE® 320 mgI/mL (40 pacientes) e ioxaglato 320 mgI/mL (40 pacientes)⁶. A classificação da visualização foi boa ou excelente em 100% dos pacientes que receberam VISIPAQUE® e o diagnóstico radiológico foi feito na maioria dos pacientes. Os resultados foram semelhantes aos dos controles ativos. Não foi obtida a confirmação dos achados radiológicos por outros métodos diagnósticos.

Arteriografia periférica

A arteriografia periférica foi avaliada em dois estudos clínicos duplo-cegos, randomizados, em pacientes adultos que receberam VISIPAQUE® 320 mgI/mL (49 pacientes), ioexol 350 mgI/mL (25 pacientes) e o ioxaglato 320 mgI/mL (25 pacientes)⁷. Quatro estudos adicionais em arteriografia periférica foram realizados com VISIPAQUE® 270 mgI/mL (50 pacientes adultos), VISIPAQUE® 320 mgI/mL (76 pacientes), ioexol 300 mgI/mL (37 pacientes) e iopromida 300 mgI/mL (47 pacientes). A classificação da visualização foi boa ou excelente em 100% dos pacientes que receberam VISIPAQUE®; o diagnóstico radiológico foi feito na maioria dos pacientes. Os resultados foram semelhantes aos dos controles ativos. Não foi obtida a confirmação dos achados radiológicos por outros métodos diagnósticos.^{8,9,10}

Arteriografia visceral

A arteriografia visceral foi avaliada em dois estudos duplo-cegos, randomizados, em pacientes adultos que receberam VISIPAQUE® 320 mgI/mL (55 pacientes adultos), ioexol 350 mgI/mL (27 pacientes) e ioxaglato 320 mgI/mL (25 pacientes)^{11,12}. A classificação da visualização foi boa ou excelente em 100% dos pacientes que receberam VISIPAQUE®; o diagnóstico radiológico foi feito na maioria dos pacientes. Os resultados foram semelhantes aos do ioexol. Não foi obtida a confirmação dos achados radiológicos por outros métodos. O risco adicional para a arteriografia renal com a administração de VISIPAQUE® não pode ser analisado.

Angiografia digital por subtração (DSA)

Estudos similares com angiografia digital por subtração (DSA) foram concluídos com achados comparáveis observados na arteriografia cerebral, arteriografia periférica e arteriografia visceral. Não foram conduzidos estudos para determinar a menor concentração efetiva.

USO PEDIÁTRICO

Dois estudos multicêntricos com dois grupos de pacientes (VISIPAQUE® 320 mgI/mL e ioexol 350 mgI/mL) em cada estudo foram conduzidos. O total de 195 pacientes abaixo de 14 anos de idade foi incluído. Trinta e seis pacientes tinham menos de um mês; entre estas crianças três tinham menos que 24 horas de vida. Setenta e sete pacientes tinham entre um mês e dois anos de idade.

A eficácia foi avaliada por dois radiologistas independentes usando uma escala de quatro pontos para classificar a qualidade da visualização fornecida pelo meio de contraste (excelente, boa, ruim, inadequada).

Os investigadores consideraram que, para todos os pacientes, o exame forneceu a informação necessária para realizar o diagnóstico radiográfico. A qualidade geral da visualização foi excelente para 86% dos pacientes no grupo VISIPAQUE®. Para um paciente no grupo ioexol a qualidade foi ruim devido a dificuldades técnicas.

O exame forneceu informação diagnóstica complementar para uma porcentagem semelhante de pacientes nos dois grupos de agentes de contraste. Em 41 de 92 pacientes (45%) no grupo VISIPAQUE® e em 40 de 76 pacientes (53%) no grupo ioexol, o contraste forneceu informação anatômica adicional. Os dois estudos em cardioangiografia mostraram que VISIPAQUE® foi eficiente. Nenhuma diferença significativa foi detectada entre os grupos VISIPAQUE® e ioexol.

Administração intravenosa

USO ADULTO

Urografia excretora, tomografia computadorizada realçada com contraste (TCRC) da cabeça, TCRC do corpo e venografia periférica foram estudadas com uma ou ambas concentrações de VISIPAQUE® (270 mgI/mL ou 320 mgI/mL). Nestes estudos intravenosos, a classificação da visualização diagnóstica foi boa ou excelente em 96-100% dos pacientes e o diagnóstico radiológico foi feito em todos (100%) os pacientes que receberam VISIPAQUE®. Os resultados foram comparados aos do controle ativo. O número de pacientes avaliados em cada indicação é fornecido abaixo.

Urografia excretora

A urografia excretora foi avaliada em um estudo clínico não controlado, aberto, em 40 pacientes onde 20 receberam VISIPAQUE® 270 mgI/mL e 20 receberam VISIPAQUE® 320 mgI/mL¹³, e em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, nos quais foram administrados VISIPAQUE® 270 mgI/mL (50 pacientes adultos), VISIPAQUE® 320 mgI/mL (50 pacientes) e ioexol 300 mgI/mL (50 pacientes)¹². A classificação da visualização foi boa ou excelente em 100% dos pacientes que receberam VISIPAQUE®; o diagnóstico radiológico foi feito na maioria dos pacientes. Os resultados foram semelhantes aos do controle ativo. Não foi obtida a confirmação dos achados radiológicos por outros métodos diagnósticos.

Tomografia computadorizada realçada com contraste (TCRC)

A TCRC de cabeça foi avaliada em dois estudos clínicos duplo-cegos, randomizados, com administração de VISIPAQUE® 270 mgI/mL (49 pacientes adultos), VISIPAQUE® 320 mgI/mL (50 pacientes) e ioexol 300 mgI/mL (49 pacientes)¹⁴. A TCRC de corpo foi avaliada em três estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, com a administração de VISIPAQUE® 270 mgI/mL (104 pacientes adultos), VISIPAQUE® 320 mgI/mL (109 pacientes) e ioexol 300 mgI/mL (101 pacientes)¹⁵. Tanto na TCRC de cabeça como de corpo, a classificação da visualização foi boa ou excelente em 100% dos pacientes que receberam VISIPAQUE®; o diagnóstico radiológico foi feito na maioria dos pacientes. Os

resultados foram semelhantes aos dos controles ativos. Não foi obtida a confirmação dos achados radiológicos por outros métodos diagnósticos.

Venografia periférica

A venografia periférica foi avaliada em dois estudos clínicos duplo-cegos, randomizados, em 46 pacientes adultos que receberam VISIPAQUE® 270 mgI/mL e em 50 pacientes que receberam ioexol 300 mgI/mL¹⁶. A classificação da visualização foi boa ou excelente em 100% dos pacientes que receberam VISIPAQUE®; o diagnóstico radiológico foi feito na maioria dos pacientes. Os resultados foram semelhantes aos do controle ativo. Não foi obtida a confirmação dos achados radiológicos por outros métodos diagnósticos.

USO PEDIÁTRICO

Urografia

Dois estudos foram realizados: um estudo de centro único e o outro multicêntrico¹⁷. Três grupos separados de pacientes foram avaliados em cada estudo, e 147 pacientes com idades entre 30 dias e 15 anos foram incluídos. Dentre estes pacientes, 47 receberam iodixanol 270 mgI/mL, 50 receberam VISIPAQUE® 320 mgI/mL, enquanto 50 receberam ioexol 300 mgI/mL. Cinquenta e cinco deles tinham menos de dois anos de idade. As doses de iodo injetadas variaram entre 0,23 e 1,07 gI/kg peso corpóreo (a média variou entre 0,49 e 0,58 gI/kg peso corpóreo). Um dos pacientes foi sedado.

A eficácia foi avaliada por dois radiologistas usando uma escala de quatro pontos para classificar a qualidade do realce fornecido pelo meio de contraste (excelente, boa, ruim, inadequada).

Os rins direito e esquerdo foram avaliados separadamente. A informação geral da informação diagnóstica foi excelente ou boa para a maioria dos pacientes nos três grupos. A menor proporção de informação diagnóstica excelente foi encontrada no grupo do ioexol 300 mgI/mL, tanto para o rim direito como para o rim esquerdo. No grupo de VISIPAQUE® 270 mgI/mL as imagens de 3 pacientes (2 do rim direito e 1 do rim esquerdo) foram classificadas como ruins. Para 2 pacientes, as classificações foram inadequadas devido à falta de funcionamento do rim esquerdo. No grupo de VISIPAQUE® 320 mgI/mL, a informação diagnóstica geral foi classificada como ruim em 5 pacientes (2 rins direitos e 3 rins esquerdos). Para um paciente a imagem foi considerada inadequada devido à falta de secreção do rim direito. No grupo do ioexol 300 mgI/mL, as imagens de 5 pacientes (4 rins direitos e 1 rim esquerdo) foram consideradas ruins. As imagens de dois pacientes foram classificadas como inadequadas: uma devido a ter o rim esquerdo displásico policístico e outra a ter o rim policístico.

Com relação à utilidade do realce do contraste, para a grande maioria dos pacientes o diagnóstico de referência foi confirmado ou pareceu consistente com os sintomas depois do exame com o contraste. Além disso, novos diagnósticos foram confirmados para 6 pacientes: 3 com VISIPAQUE® 270 mgI/mL, 1 com VISIPAQUE® 320 mgI/mL e 2 com ioexol.

Em relação à qualidade radiográfica, houve uma tendência dirigida à maior pontuação (qualidade diagnóstica geral excelente/boa) com VISIPAQUE®, especialmente com VISIPAQUE® 320 mgI/mL. Isto pode ser devido à maior concentração de iodo que, combinada com a isotonicidade do meio de contraste, pode causar menor efeito diurético; uma densidade um pouco mais alta do contraste no sistema coletor pode ser esperada. É, todavia, impossível interpretar tais diferenças sem relacioná-las à função renal. Os resultados não indicaram quaisquer diferenças entre os três grupos com relação à opacificação do parênquima renal.

Tomografia computadorizada (cabeça e corpo)

Quatro estudos foram executados, duas TC da cabeça e duas TC do corpo, e entre estes havia dois estudos multicêntricos. Três grupos de pacientes em cada estudo foram avaliados; VISIPAQUE® 270, VISIPAQUE® 320 e ioexol 300, respectivamente. No total 296 pacientes com idades entre quatro dias e 17 anos foram incluídos, 57 com menos de dois anos de idade.

A maioria dos pacientes nos grupos de TC do corpo foi examinada devido a tumores ou doenças infecciosas. Noventa e seis pacientes receberam VISIPAQUE® 270 mgI/mL, 100 receberam VISIPAQUE® 320 mgI/mL, e 100 pacientes receberam ioexol 300 mgI/mL. As doses de iodo administradas variaram entre 0,24 e 1,87 gI/kg peso corpóreo (média variando entre 0,55 e 0,67 gI/kg peso corpóreo). Cento e sete pacientes foram sedados. A eficácia foi avaliada por dois radiologistas usando uma escala de quatro pontos para classificar a qualidade do realce fornecido pelo meio de contraste, assim como de cada área do corpo examinada (excelente, boa, ruim, inadequada).

A informação diagnóstica geral foi excelente ou boa para todos os pacientes no grupo VISIPAQUE® 270 mgI/mL, para 96% dos pacientes no grupo VISIPAQUE® 320 mgI/mL e para 97% dos pacientes no grupo ioexol 300 mgI/mL. As imagens de 3 pacientes no grupo VISIPAQUE® 320 mgI/mL foram classificadas como inadequadas. Para um paciente, o investigador considerou que não foi observado realce por provável infiltração do contraste durante a injeção; para os outros dois a razão foi a velocidade baixa de administração e artefatos, respectivamente. Devido a um problema técnico, um paciente no grupo ioexol 300 mgI/mL também foi classificado como inadequado.

Com relação à consistência com o diagnóstico de referência, para metade dos pacientes nos grupos VISIPAQUE® a TC com realce de contraste excluiu o diagnóstico de referência ou pareceu inconsistente com os sintomas atuais, enquanto que para o ioexol isto ocorreu em 42% dos pacientes. Para um paciente no grupo VISIPAQUE® 320 mgI/mL a CT com realce de contraste não permitiu comparações com o diagnóstico de referência ou com os sintomas atuais, para outro paciente neste grupo nenhuma resposta foi registrada pelo investigador devido a provável infiltração do contraste. No grupo ioexol 300 mgI/mL, os resultados radiográficos não permitiram comparações com o diagnóstico de referência ou com os sintomas atuais em 3 pacientes.

Com relação à contribuição do agente de contraste para o diagnóstico radiográfico, os investigadores relataram que a confiança no diagnóstico aumentou em 82-83% dos pacientes entre os três grupos.

Informação geral diagnóstica excelente foi obtida com todos os meios de contraste. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos VISIPAQUE® e o grupo ioexol nas avaliações de eficácia.

Administração intratecal

USO ADULTO

A eficácia de VISIPAQUE® 270 mgI/mL e 320 mgI/mL administrado por via intratecal para mielografia foi documentada em um programa clínico de fase III. Este programa compreendeu dois estudos independentes (estudos 1 e 2)^{18,19}, ambos desenhados como estudos fase III, multicêntricos, randomizados, de grupos paralelos, duplo-cegos, com 3 grupos de tratamento. Setecentos e dez pacientes foram avaliados (398 no estudo 1 e 312 no estudo 2). Os estudos foram realizados em oito centros em seis países.

Em ambos os estudos o objetivo principal era comparar as eficácias radiográficas de VISIPAQUE® 270 mgI/mL e 320 mgI/mL com Omnipaque® 300 mgI/mL (estudo 1) e iotrolan 300 mgI/mL (estudo 2), respectivamente, administrados por via intratecal. Para ambos os estudos, o principal parâmetro foi a qualidade geral da informação diagnóstica obtida pelos diferentes contrastes em cada região particular da coluna (lombar, torácica e/ou cervical).

Em todos os grupos de meio de contraste, quase todas as imagens foram de qualidade boa ou excelente e de valor diagnóstico. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação à visualização adequada entre os três meios de contraste em ambos os estudos.

No estudo 1, 121 pacientes foram submetidos ao exame cervical, 62 com punção cervical e 59 com punção lombar¹⁸. Quando se compara a proporção de pacientes com filmes excelentes versus a proporção de filmes não excelentes obtidos no grupo VISIPAQUE® 320 com a proporção obtida no grupo Omnipaque® 300, encontra-se uma diferença estatisticamente significativa a favor de VISIPAQUE® para a área cervical com punção cervical (p=0,009). Não houve diferença para VISIPAQUE® 270 versus Omnipaque® 300

para a injeção lombar (p=0,53) ou para a injeção cervical (p=0,52). Em geral, VISIPAQUE® 320 forneceu maior número de filmes excelentes que VISIPAQUE® 270 e Omnipaque® 300 na área cervical.

No estudo 2, cinquenta e quatro pacientes foram submetidos ao exame cervical, 12 com punção cervical e 42 com punção lombar¹⁹. Não foi observada tendências claras com relação à qualidade da visualização radiográfica entre os grupos de meio de contraste devido ao número pequeno de pacientes.

No estudo 2 não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre VISIPAQUE® 320 e VISIPAQUE® 270 versus iotrolan 300 (p=0,24 e p=0,58, respectivamente)¹⁹.

Teoricamente, a maior viscosidade de um meio de contraste dimérico pode influenciar a qualidade de visualização de estruturas anatômicas e isto pode ter se refletido em maior classificação de filmes excelentes com VISIPAQUE® 320 mgI/mL. Embora apenas uma diferença mínima na qualidade radiográfica a favor do VISIPAQUE® 320 tenha sido encontrada, este achado poder ser de maior importância em hospitais gerais com radiologistas menos experientes e equipamento de raios-X menos adequado. Portanto, a extensão das indicações para uso do VISIPAQUE® em exames mielográficos é considerada bastante apropriada.

USO PEDIÁTRICO

Não indicado. O uso por via intratecal aplica-se apenas para adultos.

Referências

1. Hill J.A. et al. Iodixanol, a new isosmotic nonionic contrast agent compared with iohexol in cardiac angiography. *Am. J. Cardiol.* 74: 53-63, 1994.
2. Kløw N.E. et al. Iodixanol in cardioangiography in patients with coronary artery disease. *Acta Radiol.* 34 (1):72-7, 1993.
3. Roriz R. et al. Comparaison de l'iodixanol (Visipaque®) et de l'ioxaglate (Hexabrix®) em coronaro-ventriculographie: une étude randoimisée em doublé aveugle. *J. Radiol.* 80: 727-32, 1999.
4. Poirier V.C. et al. Double-blind, randomized comparison of iodixanol 320 and iohexol 300 for cerebral angiography. *Invest. Radiol.* 29 (Suppl.2): S43-4, 1994.
5. Poirier V.C. et al. Phase III clinical trial comparing iodixanol and iohexol in cerebral angiography. *Acad Radiol* 3 (Suppl. 3):S495-9, 1996.
6. Palmers Y. et al. A double-blind study comparing safety, tolerability and efficacy of iodixanol 320 mgI/mL and ioxaglate 320 mgI/mL in cerebral arteriography. *Eur. J. Radiol.* 17: 203-9, 1993.
7. Rosenblum J. et al. Iodixanol and ioxaglate in adult aortography and peripheral arteriography: a phase III clinical trial. *Acad. Radiol.* 3 (Suppl. 3): S514-8, 1996.
8. Albrechtsson U. et al. Iodixanol – a new nonionic dimer – in aortofemoral angiography. *Acta Radiol.* 33 (6): 611-3, 1992.
9. Pugh N.D. et al. Iodixanol in femoral arteriography (Phase III): a comparative double-blind parallel trial between iodixanol and iopromide. *Clin Radiol* 47 (2): 96-9, 1993.
10. Thorstensen Ö. et al. Iodixanol in femoral arteriography. A randomized, double-blind, phase III, parallel study with iodixanol 270 mgI/ml and iohexol 300 mgI/ml. *Acta Radiol.* 35 (6): 629-31, 1994.
11. Fountaine H. et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of iodixanol injection, a nonionic, isosmolar, hexa-iodinated contrast agent. *Acad. Radiol.* 3: S475-84, 1996.
12. Siegle R.L. & Gavant, M.L. Comparison of iodixanol with iohexol in excretory urography. *Acad Radiol.* 3 (Suppl. 3): S524-7, 1996.
13. Gavant M.L. & Siegle, R.L. Iodixanol in excretory urography: initial clinical experience with a nonionic, dimeric (ratio 6:1) contrast medium. *Work in progress. Radiology* 183(2); 515-8, 1992.

14. Grossmann R.I. & Modic, M.T. A randomized comparison of iodixanol and iohexol in adult intracranial computed tomography scanning. *Acad Radiol.* 3(Suppl. 3): S488-94, 1996.
15. Lee F.T. et al. A randomized comparison of iodixanol and iohexol in adult body computed tomography scanning. *Acad Radiol.* 3(Suppl.3): S500-6, 1996.
16. Tytle T. et al. A prospective, parallel, double-blind comparison of iodixanol and iohexol in extremity phlebography. *Acad. Radiol.* 3: S519-23, 1996.
17. Dacher J. et al. Iodixanol in paediatric excretory urography: efficiency and safety compared to iohexol. *Pediatr. Radiol.* 28 (2): 112-4, 1998.
18. Skalpe I.O. et al. Myelography with a dimeric (iodixanol) and a monomeric (iohexol) contrast medium: a clinical multicentre comparative study. *Eur. Radiol.* 8: 1054-7, 1998.
19. Palmers Y. et al. Comparison in mielography between iodixanol 270 and 320 mgI/ml and iotrolan 300 mgI/ml: a multicentre, randomized, parallel group, double-blind, phase III trial. *Eur. Radiol.* 12: 686-91, 2002.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O iodixanol é um meio de contraste radiológico não-iônico, isomolar, dimérico, hexaiodinatado e solúvel em água. Soluções aquosas puras de iodixanol em todas as concentrações clínicas relevantes apresentam uma osmolalidade inferior em relação àquela do sangue total e àquelas das potências correspondentes dos meios de contraste monoméricos não-iônicos. VISIPAQUE® torna-se isotônico em contato com os fluidos corporais normais através da adição dos eletrólitos. Os valores de osmolalidade e de viscosidade de VISIPAQUE® são os seguintes:

Concentração	Osmolalidade*	Viscosidade	
	mOsm/kg H ₂ O	(mPa.s)	
	37°C	a 20°C	a 37°C
270 mgI/mL	290	11,3	5,8
320 mgI/mL	290	25,4	11,4

*Método: Osmometria de vapor-pressão.

Propriedades farmacodinâmicas

O iodo organicamente ligado absorve radiação nos vasos sanguíneos/tecidos quando é injetado. Para a maior parte dos parâmetros hemodinâmicos, clínico-químicos e da coagulação, avaliados após a injeção intravenosa de VISIPAQUE® em voluntários saudáveis, não se detectou nenhum desvio significativo com relação aos valores prévios à injeção. As poucas alterações observadas nos parâmetros laboratoriais foram menores e consideradas sem importância clínica.

VISIPAQUE® induz somente efeitos leves sobre a função renal nos pacientes. Em 64 pacientes diabéticos com níveis de creatinina sérica de 115 a 308 µmol/L, a utilização de VISIPAQUE® resultou em elevação na creatinina de ≥ 44.2 µmol/L em 3% dos pacientes e elevação de ≥ 88.4 µmol/L em 0% dos pacientes. A liberação de enzimas (fosfatase alcalina e N-acetil-β-glicosaminidase) a partir das células tubulares proximais é menor do que após a injeção de meios de contraste monoméricos não-iônicos e a mesma tendência é observada em comparação a meios de contraste iônicos diméricos. VISIPAQUE® é também bem tolerado pelos rins.

Os parâmetros cardiovasculares, como a pressão diastólica final e a pressão sistólica do ventrículo esquerdo, a frequência cardíaca e o intervalo QT, bem como o fluxo sanguíneo femoral, foram menos influenciados após a administração de VISIPAQUE® quando comparado a outros meios de contraste, sempre que foram medidos.

Propriedades farmacocinéticas

O iodixanol se distribui rapidamente no organismo, com meia-vida média de distribuição de aproximadamente 21 minutos. O volume de distribuição aparente é da mesma magnitude

que o do líquido extracelular (0,26 L/kg de peso corpóreo), indicando que o iodixanol é distribuído apenas no volume extracelular.

Nenhum metabólito foi detectado. A ligação às proteínas é inferior a 2%.

A meia-vida média de eliminação é de aproximadamente 2 horas em adultos normais. Em crianças, a eliminação do iodixanol é prolongada ($t_{1/2}$ de aproximadamente 4 horas em recém-nascidos). O iodixanol é excretado principalmente através dos rins por filtração glomerular. Cerca de 80% da dose administrada é recuperada não metabolizada na urina dentro de 4 horas e 97% dentro de 24 horas após a injeção intravenosa em voluntários saudáveis. Apenas cerca de 1,2% da dose injetada é excretada nas fezes dentro de 72 horas. A concentração urinária máxima surge cerca de 1 hora após a injeção. Na faixa de dose recomendada, não se observou cinética dependente da dose.

Após a administração intratecal a meia-vida do iodixanol é prolongada, refletindo a taxa de eliminação do compartimento do sistema nervoso central para a circulação sistêmica. A aparente meia-vida de eliminação varia, mas com um valor médio em torno de 12 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao iodixanol ou qualquer componente da fórmula. Tireotoxicose franca. Histórico de reação de hipersensibilidade grave ao VISIPAQUE®.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções especiais para o uso de meios de contraste não-iônicos em geral:

Hipersensibilidade

Histórico positivo para alergia, asma ou reações indesejáveis aos meios de contraste iodados indica a necessidade de serem adotadas precauções especiais. Nestes casos, pode-se considerar a pré-medicação com corticosteroides ou antagonistas histamínicos H1 e H2. O risco de reações graves relacionadas ao uso de VISIPAQUE® é considerado mínimo. Entretanto, os meios de contraste iodados podem causar reações anafilatóides ou outras manifestações de hipersensibilidade. A conduta de pronta ação para tratar essa possibilidade deve ser planejada com antecedência, com medicamentos e equipamentos necessários para tratamento imediato, para o caso de uma reação grave ocorrer.. É sempre aconselhável usar uma cânula ou cateter para o acesso intravenoso rápido durante todo o procedimento radiográfico.

A possibilidade de reações de hipersensibilidade graves, incluindo risco de vida e reações anafiláticas/anafilatóides fatais, deve sempre ser considerada. A maioria dos efeitos indesejáveis graves ocorrem nos primeiros 30 minutos. Podem ocorrer reações de hipersensibilidade tardias (1 hora ou mais após a administração do contraste).

Os pacientes devem ser mantidos em observação durante pelo menos 30 minutos após a administração de VISIPAQUE®.

O uso de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pode diminuir o limiar de broncoespasmo em pacientes asmáticos, após a administração do meio de contraste, e reduzir a responsividade do tratamento com adrenalina. Pacientes utilizando betabloqueadores podem apresentar sintomas atípicos de hipersensibilidade que podem ser mal interpretados como reação vagal.

Coagulopatia

Os meios de contraste não-iônicos iodados exercem menos efeitos sobre o sistema de coagulação *in vitro*, em comparação com os meios de contraste iônicos. A coagulação foi observada quando o sangue permanece em contato com a seringa, contendo meio de contraste não-iônico. O uso de seringas de plástico, ao invés de seringas de vidro, diminui, mas não elimina, a probabilidade de coagulação.

Foram reportados eventos tromboembólicos, graves, raramente fatais, causando infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral durante procedimentos de angiocardiografia com meios de contraste iônicos e não-iônicos. Portanto, é necessária técnica meticulosa de administração intravascular, principalmente durante procedimentos angiográficos, para minimizar eventos tromboembólicos. Inúmeros fatores, tais como duração do procedimento, material do cateter e da seringa, doenças pré-existentes, medicações concomitantes, podem contribuir para o desenvolvimento de eventos tromboembólicos. Por esta razão, deve-se prestar muita atenção à técnica angiográfica utilizada, incluindo cuidado extremo com a manipulação do fio-guia e cateter, uso de sistemas coletores e/ou de 3 vias, lavagem frequente do cateter com solução salina heparinizada, minimização do tempo de duração do procedimento, a fim de diminuir o risco de trombose e embolia relacionado ao procedimento.

Instalações avançadas de suporte à vida devem estar prontamente disponíveis.

Deve-se tomar cuidado com pacientes com homocistinúria (risco de tromboembolismo).

Hidratação

Deve-se assegurar a hidratação adequada antes e após a administração de meios de contraste. Isto se aplica especialmente aos pacientes com mieloma múltiplo, diabetes mellitus, disfunção renal, assim como recém-nascidos, crianças pequenas e idosos. Crianças com idade < 1 ano e especialmente os neonatos são susceptíveis a alterações hemodinâmicas e distúrbios eletrolíticos.

Reações cardiocirculatórias

Deve-se também ter cuidado com os pacientes com cardiopatias graves e hipertensão pulmonar, pois podem desenvolver alterações hemodinâmicas ou arritmias. Raramente ocorrem reações graves que apresentam risco à vida e fatalidades de origem cardiovascular, como parada cardíaca ou cardiorrespiratória e infarto do miocárdio.

Distúrbios do Sistema Nervoso Central

Foi reportada encefalopatia com a utilização de iodixanol (ver abaixo em 9. REAÇÕES ADVERSAS).

A encefalopatia induzida por contraste pode manifestar-se como sintomas e sinais de disfunção neurológica tais como dor de cabeça, distúrbios visuais, cegueira cortical, confusão, convulsões, perda de coordenação, hemiparesia, afasia, perda de consciência, coma e edema cerebral nos minutos ou horas após a administração de iodixanol, e resolve-se geralmente em dias.

O medicamento deve ser utilizado com precaução em pacientes com condições que perturbam a integridade da barreira hematoencefálica (BHE), potencialmente levando ao aumento da permeabilidade do meio de contraste através da BHE aumentando o risco de encefalopatia.

Os pacientes com patologia cerebral aguda, tumores ou histórico de epilepsia estão predispostos a convulsões e merecem cuidados especiais. Além disso, os alcoólatras e pacientes que fazem uso abusivo de drogas apresentam um risco elevado para convulsões e reações neurológicas.

Recomenda-se precaução na aplicação intravascular em pacientes com acidente vascular cerebral agudo ou hemorragia intracraniana aguda, bem como em pacientes com alterações da barreira hematoencefálica, edema cerebral ou desmielinização aguda.

Se existir suspeita de encefalopatia induzida por contraste, a administração de iodixanol deve ser descontinuada e devem ser iniciados os procedimentos clínicos adequados.

Reações renais

O maior fator de risco para a nefropatia induzida por contraste é o comprometimento da função renal. Diabetes mellitus e volume de meio de contraste administrado são fatores que contribuem na presença de comprometimento da função renal. Outros fatores

preocupantes são desidratação, arteriosclerose avançada, má perfusão renal, e a presença de outros fatores que podem ser nefrotóxicos, tais como certos medicamentos e exposição a outras nefrotoxinas, como certos medicamentos e procedimentos cirúrgicos.

Para prevenir a insuficiência renal aguda depois da administração de meios de contraste, deve-se ter a cautela especial com os pacientes apresentando disfunção renal pré-existente e diabetes mellitus, uma vez que são pacientes de risco. Os pacientes com paraproteinemias (mielomatose e macroglobulinemia de Waldenström) também estão sob risco.

As medidas preventivas incluem:

- Identificação dos pacientes de alto risco;
- Assegurar a hidratação adequada. Se necessário, deve-se manter infusão IV desde antes do procedimento até que o meio de contraste tenha sido eliminado pelos rins;
- Evitar a carga adicional sobre os rins na forma de medicamentos nefrotóxicos, agentes orais para colecistografia, pinçamento arterial, angioplastia arterial renal ou cirurgia de grande porte, até que o meio de contraste tenha sido eliminado;
- Reduzir a dose do meio de contraste ao mínimo necessário;
- Adiar a repetição de exame com uso de meio de contraste até que a função renal retorne aos níveis anteriores ao exame.

Os meios de contraste iodados podem ser utilizados por pacientes em hemodiálise, por serem removidos pelo processo de diálise.

Pacientes diabéticos recebendo metformina

Existe o risco de desenvolvimento de acidose láctica quando meios de contraste iodados são administrados a pacientes diabéticos tratados com metformina, particularmente naqueles com disfunção renal. Para reduzir o risco de acidose láctica, o nível de creatinina sérica deve ser medido em pacientes diabéticos tratados com metformina antes da administração intravascular de meios de contraste iodados, e as seguintes precauções devem ser tomadas nas circunstâncias abaixo:

Creatinina sérica normal (<130µmol/L)/função renal normal: a administração de metformina deve ser interrompida no momento da administração do meio de contraste e não deve ser retomada antes de 48 horas, a menos que a função renal/creatinina sérica esteja normal.

Creatinina sérica anormal (>130µmol/L)/função renal comprometida: a metformina deve ser interrompida e o exame com uso de meio de contraste deve ser adiado por 48 horas. A metformina deve somente ser reiniciada se a função renal não estiver diminuída (se a creatinina sérica não estiver aumentada) comparada aos valores anteriores à administração do contraste.

Casos de emergência: Nos casos de emergência em que a função renal está comprometida ou é desconhecida, o médico deve avaliar o risco/benefício do exame com uso de meio de contraste e as seguintes precauções devem ser implementadas: a metformina deve ser interrompida. O paciente deve estar completamente hidratado antes da administração do meio de contraste e por 24 horas após a administração; A função renal (p.ex. a creatinina sérica), o ácido láctico sérico e o pH sanguíneo devem ser monitorados. Um pH menor que 7,25 ou um nível de ácido láctico maior que 5 mmol/L são indicativos de acidose láctica. O paciente deve ser mantido em observação para verificar se existem sintomas de acidose láctica, como vômitos, sonolência, náusea, dor epigástrica, anorexia, hiperpneia, letargia, diarreia e sede.

Insuficiência renal e hepática

Deve-se ter cautela especial com os pacientes apresentando alterações graves da função renal e hepática, porque a eliminação do meio de contraste pode estar significativamente retardada. Os pacientes sob hemodiálise podem receber meios de contraste para

procedimentos radiológicos, não sendo necessária a correlação do momento da administração do meio de contraste com a sessão de hemodiálise.

Miastenia gravis

A administração de meios de contraste iodados pode agravar os sintomas de miastenia gravis.

Feocromocitoma

Aos pacientes com feocromocitoma submetidos a procedimentos intervencionistas, deve-se administrar alfabloqueadores como profilaxia para evitar crises hipertensivas.

Distúrbios da função da tireoide

Pacientes com risco de tireotoxicose devem ser cuidadosamente avaliados antes do uso de quaisquer meios de contraste iodados.

Deve-se ter cuidado especial com os pacientes com hipertireoidismo.

Pacientes com bócio multinodular podem estar sob risco de desenvolver hipertireoidismo após a administração de meios de contraste iodados.

Testes da função tireoidiana indicativos de hipotireoidismo ou supressão transitória da tireoide foram relatados após a administração de MCI em pacientes adultos e pediátricos, incluindo bebês. Alguns pacientes foram tratados para hipotireoidismo.

Pacientes pediátricos

Deve-se ter cuidado com recém-nascidos prematuros que recebem meios de contraste, pois há possibilidade de induzir hipotireoidismo transitório.

No caso de grávidas que receberam meios de contraste durante a gestação, deve-se verificar a função tireoidiana dos neonatos durante a primeira semana de vida. É recomendável repetir o teste da função da tireoide entre 2 a 6 semanas de idade, especialmente em casos de recém-nascidos com baixo peso ou prematuros.

Verificar também a seção “Fertilidade, gravidez e lactação”.

Extravasamento

Devido à isotonicidade de VISIPAQUE®, é provável que o extravasamento cause menos dor local e edema extravascular, em comparação a meios de contraste hiperosmolares. Em caso de extravasamento, recomenda-se a elevação do membro e o resfriamento do local afetado como medidas de rotina. A descompressão cirúrgica pode ser necessária nos casos de síndrome compartimental.

Tempo de observação

Após a administração do meio de contraste, o paciente deve permanecer sob observação por pelo menos 30 minutos, uma vez que a maioria dos efeitos adversos graves ocorrem neste período. Entretanto, reações de hipersensibilidade podem aparecer após algumas horas ou dias da administração do contraste. O paciente deve permanecer no ambiente hospitalar, mas não necessariamente no setor de radiologia, por 1 hora após a última injeção e deve retornar ao setor de radiologia se apresentar qualquer sintoma.

Uso intratecal

Após mielografia, o paciente deve permanecer em repouso com a cabeça e o tórax elevados a cerca de 20° durante uma hora. Em seguida, pode-se caminhar com cuidado, contudo, evitando se inclinar e se abaixar. A cabeça e o tórax devem ser mantidos elevados durante as primeiras 6 horas, caso o paciente permaneça no leito. Os pacientes suspeitos de terem baixos limiares para convulsões devem ficar em observação durante este período. Os pacientes ambulatoriais não devem ficar completamente a sós durante as primeiras 24 horas após o exame.

Não é recomendável dirigir veículos ou operar máquinas durante as primeiras 24 horas seguintes a um exame intratecal.

Histerossalpingografia

O procedimento de Histerossalpingografia não deve ser feito em pacientes grávidas ou na

presença de doença inflamatória pélvica aguda (DIP).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não há estudos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Porém, não é recomendável dirigir ou operar máquinas por uma hora após a última injeção ou por 24 horas após procedimento por via intratecal.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez:

Não se estabeleceu a segurança do VISIPAQUE® para uso durante a gestação humana. A avaliação dos estudos com animais de laboratório não indicou efeitos nocivos diretos ou indiretos no que diz respeito à reprodução, desenvolvimento do embrião ou do feto, curso da gestação e desenvolvimento peri e pós-natal

Sempre que possível, deve-se evitar a exposição à radiação durante a gestação e os benefícios de um exame radiológico, com ou sem meios de contraste, devem ser cuidadosamente ponderados contra os possíveis riscos envolvidos. O produto não deve ser usado na gravidez a menos que o benefício se sobreponha ao risco e o exame seja considerado essencial pelo médico.

A função da tireoide deve ser verificada em recém-nascidos durante a primeira semana de vida após a administração de meios de contraste iodados para a mãe durante a gravidez. A repetição dos exames da função da tireoide é recomendada em 2 a 6 semanas de idade, particularmente em recém-nascidos com baixo peso ou prematuros.

Lactação:

Os meios de contraste têm baixo índice de excreção no leite materno humano e quantidades mínimas são absorvidas pelo intestino. A amamentação pode ser mantida normalmente quando os meios de contraste iodados são administrados à mãe.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Todos os meios de contraste iodados podem interferir nos testes da função tireoidiana, pois a capacidade de ligação da tireoide ao iodo pode ser reduzida durante várias semanas. Altas concentrações de meio de contraste no soro e na urina podem interferir nos exames laboratoriais para bilirrubina, proteínas ou substâncias inorgânicas (por exemplo, ferro, cobre, cálcio e fosfato). Estas substâncias, portanto, não devem ser analisadas no dia do exame.

O uso de meios de contraste iodados pode resultar em um comprometimento transitório da função renal e isto pode precipitar acidose láctica em pacientes diabéticos que fazem uso de metformina (ver acima em 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Em pacientes tratados com interleucina-2 menos de duas semanas antes da injeção de um meio de contraste iodado, detectou-se um risco mais elevado de reações tardias (sintomas gripais ou reações cutâneas).

Há evidências de que o uso de beta bloqueadores são um fator de risco para reações anafilactóides em exames radiológicos com meios de contraste (como hipotensão severa).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VISIPAQUE® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e não deve ser congelado. Manter o produto em sua embalagem original. O produto pode ser armazenado por até 1 mês a 37°C, protegido da luz, antes de seu uso.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

VISIPAQUE® é uma solução aquosa estéril, límpida, incolor a amarelo pálido pronta para uso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Como todos os produtos parenterais, VISIPAQUE® deve ser inspecionado visualmente para detectar a presença de partículas, alterações da coloração ou da integridade do frasco, antes do seu uso.

O produto deve ser aspirado em uma seringa, imediatamente antes da utilização. Os frascos são destinados a uso único (com exceção dos frascos de 100 e 500mL); assim qualquer quantidade não usada deve ser descartada. Única exceção ocorre para os frascos de 100 e 500 mL que são indicados para uso em doses múltiplas com sistemas de injeção automáticos pelo período máximo de um dia. Qualquer quantidade não usada do meio de contraste que permanecer no frasco e todos os equipos devem ser descartados ao fim do dia.

VISIPAQUE® deve ser aquecido à temperatura corporal (37°C) antes de sua administração.

Não se observaram incompatibilidades com outros produtos. Contudo, o VISIPAQUE não deve ser misturado diretamente com outras medicações. Deve-se usar uma seringa separada.

Instruções adicionais para sistemas de injeção automáticos

Os frascos de 100 mL de meio de contraste devem ser usados preferencialmente com sistemas de injeção automáticos, enquanto que os frascos de 500 mL devem ser usados exclusivamente com estes equipamentos, aprovados para este volume. Deve-se usar um único procedimento de perfuração.

O equipo que segue para o paciente, a partir do sistema de injeção automático, deve ser trocado após cada paciente. As apresentações de 100 e 500 mL são destinadas para múltiplas doses. Usar somente por um período de um dia (24 horas). Qualquer quantidade não usada do meio de contraste que permanecer no frasco e todos os equipos devem ser descartados ao fim do dia. É essencial seguir as instruções do fabricante do equipamento.

Posologia

A dose pode variar dependendo do tipo do exame, a idade, o peso, o débito cardíaco, o estado geral do paciente e a técnica utilizada. Em geral, se usa concentração e volume de iodo aproximadamente iguais aos de outros meios de contraste radiológico iodados utilizados atualmente. Entretanto, também foram obtidas informações diagnósticas adequadas em alguns estudos com injeção de VISIPAQUE® com concentração de iodo um pouco menor. Deve-se garantir a hidratação adequada antes e após a administração, da mesma forma que para com os outros meios de contraste.

O produto é destinado para uso intravenoso, intra-arterial e intratecal.

As seguintes doses podem ser utilizadas como referência As doses fornecidas para uso intra-arterial correspondem a uma única injeção, que pode ser repetida.

Indicação/exame	Concentração	Volume por injeção
Uso intra-arterial		
• Arteriografias		

Adultos		
○ cerebral seletiva	270/320 ⁽¹⁾ mgI/mL	5-10 mL
○ aortografia	270/320 mgI/mL	40-60 mL
○ periférica	270/320 mgI/mL	30-60 mL
○ visceral seletiva por <i>DSA</i>	270 mgI/mL	10-40 mL
• Angiocardiografia Adultos		
○ Injeção ventricular esquerda e raiz aórtica	320 mgI/mL	30-60 mL
○ Arteriografia coronariana seletiva	320 mgI/mL	4-8 mL
Crianças	270/320 mgI/mL	De acordo com a idade, peso e patologia (dose total máxima recomendada 10 mL/kg)

(1) Ambas as dosagens estão documentadas, porém 270 mgI/mL é a dose recomendada na maioria dos casos.

Indicação/exame	Concentração	Volume por injeção
Uso intravenoso		
• Urografia		
Adultos	270/320 mgI/mL	40-80 mL ⁽²⁾
Crianças < 7 kg	270/320 mgI/mL	2-4 mL/kg
Crianças > 7 kg	270/320 mgI/mL	2-3 mL/kg Todas as dosagens dependem da idade, peso corporal e patologia (máx. 50 mL)
• Venografia	270 mgI/mL	50-150 mL (por perna)
• TC com contraste		
○ TC de crânio, adultos	270/320 mgI/mL	50-150 mL
○ TC de corpo, adultos	270/320 mgI/mL	75-150 mL
○ Crianças , TC de crânio e de corpo	270/320 mgI/mL	2-3 mL/kg até 50 mL (em alguns casos até 150 mL podem ser administrados)

Indicação/exame	Concentração	Volume
Uso intratecal, SOMENTE ADULTOS		
○ Mielografia torácica e lombar (injeção lombar)	270 mgI/mL ou 320 mgI/mL	10-12 mL ⁽³⁾ 10 mL ⁽³⁾
○ Mielografia cervical (injeção lombar ou cervical)	270 mgI/mL ou 320 mgI/mL	10-12 mL ⁽³⁾ 10 mL ⁽³⁾

(2) Em casos selecionados se pode exceder os 80 mL.

(3) Para reduzir ao mínimo as possíveis reações adversas não se deve exceder a dose total de 3,2 g de iodo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguir estão listados os possíveis efeitos colaterais gerais, relacionados com procedimentos radiográficos, que incluem o uso do meio de contraste VISIPAQUE®.

Os efeitos indesejáveis associados ao VISIPAQUE® são geralmente leves a moderados e de natureza transitória. Reações graves, assim como fatalidades, são observadas apenas em ocasiões muito raras, que podem incluir insuficiência renal aguda à crônica, choque anafilático/anafilactóide, reações de hipersensibilidade acompanhadas de reações cardíacas (Síndrome de Kounis), parada cardíaca ou parada cardiorrespiratória e infarto do miocárdio. As reações cardíacas podem ser decorrentes de uma doença oculta ou do procedimento. As reações de hipersensibilidade apresentam-se como sintomas respiratórios ou cutâneos, tais como dispneia, erupção cutânea, eritema, urticária, prurido, reação de pele, edema angioneurótico, hipotensão, febre, edema de laringe, broncoespasmo ou edema pulmonar.

Em pacientes com doenças autoimunes, casos de vasculite e Síndrome de Stevens-Johnson foram observados.

Elas podem aparecer imediatamente após a injeção ou em até alguns dias depois.

As reações de hipersensibilidade podem ocorrer independentemente da dose ou do modo de administração e sintomas leves podem representar os primeiros sinais de reação anafilactóide grave.

A administração do meio de contraste deve ser interrompida imediatamente e, se necessário, terapia específica deve ser instituída através do acesso vascular. Os pacientes em uso de betabloqueadores podem apresentar-se com sintomas atípicos de hipersensibilidade, os quais podem ser erroneamente interpretados como sendo reação vagal.

Um aumento transitório da S-creatinina é comum após o uso de meios de contraste iodados, mas geralmente não tem relevância clínica.

As frequências das reações adversas são definidas da seguinte forma:

Muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). As frequências listadas são baseadas em documentação clínica interna e estudos publicados, compreendendo mais de 57.705 pacientes.

Administração intravascular (intravenosa e intra-arterial)

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Desconhecida: trombocitopenia

Distúrbios do sistema imunológico

Incomum: hipersensibilidade

Desconhecida: choque anafilático/anafilactóide, reação anafilactóide/anafilática incluindo anafilaxia com risco de vida ou fatal.

Distúrbios endócrinos:

Desconhecido: hipotireoidismo, hipotireoidismo transitório.

Distúrbios psiquiátricos

Muito rara: agitação, ansiedade

Desconhecida: estado de confusão

Distúrbios do sistema nervoso

Incomum: cefaleia

Rara: vertigem, anormalidades sensoriais como alterações no paladar, parestesia, parosmia
Muito rara: acidente cerebrovascular, amnesia, síncope, tremor (transitório), hipoestesia
Desconhecida: coma, disfunção motora, distúrbios de consciência, convulsão, encefalopatia transitória induzida por contraste causada por difusão intersticial por perda da integridade da barreira hematoencefálica, que pode se manifestar como disfunção neurológica sensorial, motora ou global (incluindo amnésia, alucinação, paralisia, paresia, desorientação, distúrbio transitório da fala, afasia, disartria)

Distúrbios oculares

Muito rara: cegueira cortical transitória, comprometimento visual transitório (incluindo diplopia, visão turva), edema na pálpebra

Distúrbios cardíacos

Rara: arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia), infarto do miocárdio

Muito raro: parada cardíaca, palpitações

Desconhecida: insuficiência cardíaca, hipocinesia ventricular, isquemia miocárdica, parada cardiorrespiratória, anormalidades na condução, trombose na artéria coronária, angina pectoris, espasmos das artérias coronárias.

Distúrbios vasculares

Incomum: rubor

Rara: hipotensão

Muito rara: hipertensão, isquemia

Desconhecida: espasmo arterial, trombose, tromboflebite, choque

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Rara: tosse, espirros

Muito rara: dispneia, irritação da garganta, edema na laringe, edema na faringe

Desconhecida: edema pulmonar não cardiogênico, parada respiratória, insuficiência respiratória, broncoespasmo, aperto na garganta

Distúrbios gastrintestinais

Incomum: náuseas, vômitos

Muito rara: dor/desconforto abdominal, diarreia

Desconhecida: pancreatite aguda, pancreatite agravada, aumento da glândula salivar

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Incomum: *rash* ou erupção medicamentosa, prurido, urticaria

Rara: eritema

Muito rara: angioedema, hiperidrose

Desconhecida: dermatite bolhosa ou esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantemática generalizada aguda, erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, erupção medicamentosa, dermatite alérgica, esfoliação da pele

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Muito rara: dor nas costas, espasmo muscular

Desconhecida: artralgia

Distúrbios do sistema renal e urinário

Incomum: lesão renal aguda ou nefropatia tóxica (nefropatia induzida por contraste)

Desconhecida: Aumento da creatinina sérica

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Incomum: sensação de calor, dor no peito

Rara: dor, desconforto, tremores (calafrios), pirexia, reações no local de aplicação incluindo extravasamento, sensação de frio

Muito rara: condição astênica (fadiga, tontura), edema facial, edema localizado

Desconhecida: Inchaço

Lesões, intoxicações e complicações do procedimento

Desconhecida: iodismo

Administração intratecal

As reações adversas após o uso intratecal podem ser retardadas e se apresentar algumas horas ou mesmo dias após o procedimento. A frequência é semelhante à da punção lombar simples.

Irritação meníngea associada a fotofobia, meningismo e meningite química franca foi observada associada ao uso de outros meios de contraste não-iônicos. A possibilidade de meningite infecciosa deve ser considerada.

Distúrbios do sistema imunológico

Desconhecida: hipersensibilidade, reação anafilática/anafilactóide

Distúrbios do sistema nervoso

Incomum: cefaleia (pode ser severa e duradoura)

Desconhecida: tontura, encefalopatia transitória induzida por contraste causada por difusão intersticial por perda da integridade da barreira hematoencefálica, que pode se manifestar como disfunção neurológica sensorial, motora ou global, incluindo amnésia, alucinação, confusão, paralisia, paresia, desorientação, afasia, distúrbio de fala

Distúrbios gastrintestinais

Incomum: vômitos

Desconhecida: náusea

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Desconhecida: espasmo muscular

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Desconhecida: calafrios, dor no local de aplicação

Histerossalpingografia

Distúrbios do sistema imunológico

Desconhecida: hipersensibilidade

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaleia

Distúrbios gastrintestinais

Muito comum: dor abdominal

Comum: náusea

Desconhecida: vômitos

Distúrbios no sistema reprodutor e amamentação

Muito comum: hemorragia vaginal

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Comum: pirexia

Desconhecida: dor no local de aplicação, calafrios

Artrografia

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Comum: dor no local de aplicação

Desconhecida: calafrios

Distúrbios do sistema imunológico

Desconhecida: hipersensibilidade, reação anafilática/anafilactoide

Exame do trato gastrointestinal**Distúrbios gerais e alterações no local de administração**

Desconhecida: calafrios

Distúrbios do sistema imunológico

Desconhecida: hipersensibilidade, reação anafilática/anafilactoide

Distúrbios gastrintestinais

Comum: diarreia, dor abdominal, náusea

Incomum: vômitos

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdosagem é improvável em pacientes com função renal normal. A duração do procedimento é importante para a tolerabilidade renal para doses elevadas de meios de contraste ($t_{1/2}$ de cerca de 2 horas). Na eventualidade de superdosagem acidental, as perdas de água e eletrólitos devem ser compensadas por procedimento de infusão. A função renal deve ser monitorada, no mínimo, durante os 3 dias seguintes. Se necessário, pode-se recorrer à hemodiálise para remover o iodixanol do organismo do paciente. Não existe um antídoto específico. O tratamento para superdosagem é sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 08000 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS- 1.8396.0002.

Farm. Resp.: Carmen Diana Nardi – CRF/SP nº 29.878.

Fabricado por:

GE Healthcare Ireland Limited

Cork, Irlanda

Ou

GE Healthcare (Shanghai) Co., Ltd.

Xangai, China

Embalado por:

GE Healthcare Ireland Limited

Cork, Irlanda

Ou

GE Healthcare (Shanghai) Co. Ltd
Xangai, China

Importado por

**GE Healthcare do Brasil Comércio e Serviços para Equipamentos Médico-Hospitalares
LTDA.**

Av. Magalhães de Castro, 4800 Andar 10, Conj 101 e 102, Torre 3
Cidade Jardim – São Paulo – SP – CEP: 05.676-120
CNPJ 00.029.372/0001-40

SAC 08000 122 345
www.gehealthcare.com

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS**



VPS01
UK SmPC de Abril/2015

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
835855/10-9	Registro de produto novo	01/10/2010	25/06/2012	Aprovação inicial
0759640155	Notificação de alteração de bula	26/08/2015	26/08/2015	Alteração de RT e endereço
0650217172	Notificação de alteração de bula	18/04/2017	18/04/2017	Apresentações Advertências e precauções Interações medicamentosas Reações adversas
1877786174	Notificação de alteração de bula	04/09/2017	04/09/2017	Alteração de razão social do fabricante
0430195181	Notificação de alteração de bula	28/05/2018	28/05/2018	Alteração de endereço da sede da importadora
0140735190	Notificação de alteração de bula	14/02/2019	14/02/2019	Alteração do modo de uso (esclarecimento adicional para o uso com sistemas de injeção automáticos) Inclusão de local de fabricação (Xangai), referente ao expediente 2062224164.
2765778207	Notificação de alteração de bula	18/08/2020	18/08/2020	Inclusão de local de embalagem secundária (Cork, Irlanda), referente ao expediente

				2653367207.
4190539203	Notificação de alteração de bula	27/11/2020	27/11/2020	Alteração na numeração dos telefones (0800 para 08000), e a frase de notificação de eventos adversos.
3723049214	Notificação de alteração de bula	20/09/2021	20/09/2021	Correção da concentração de Visipaque no tópico “Administração intratecal” da seção “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA” Alteração de endereço da sede da importadora
4694842218	Notificação de alteração de bula	29/11/2021	29/11/2021	Inclusão de informações de segurança na seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES referente ao uso de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, à encefalopatia induzida por contraste e à distúrbios da função da tireoide Atualização da seção 9. REAÇÕES ADVERSAS
4441092229	Notificação de alteração de bula	18/07/2022	18/07/2022	Correção na descrição dos excipientes cloreto de cálcio di-hidratado e edetato de cálcio

				<p>dissódico.</p> <p>Correção do termo “diabetes mellitus”.</p> <p>Inclusão de informações de segurança na subseção “Coagulopatia” da seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” referente a administração intravascular.</p> <p>Inclusão da administração intra-arterial na seção “9. REAÇÕES ADVERSAS”</p>
-	Notificação de alteração de bula	17/11/2023	17/11/2023	Alteração de endereço da sede (importadora) e do responsável técnico