FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VISIPAQUE 270 mg /ml solución inyectable
VISIPAQUE 320 mg /ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

.

Composición cualitativa y cuantitativa

1 ml de solución inyectable contiene 550 mg de Iodixanol (INN) equivalentes a 270 mg de iodo.
1 ml de solución inyectable contiene 652 mg de Iodixanol (INN) equivalentes a 320 mg de iodo.

Excipiente(s) con efecto conocido

Excipientes:
1 ml de solución inyectable contiene 0,75 mg de sodio (en forma de cloruro de sodio y edetato de calcio y sodio). Ver sección 4.4
1 ml de solución inyectable contiene 0,45 mg de sodio (en forma de cloruro de sodio y edetato de calcio y sodio). Ver sección 4.4

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

VISIPAQUE se presenta listo para su uso en forma de solución acuosa clara, incolora o ligeramente amarilla.

Iodixanol es un medio de contraste radiológico no-iónico, dimérico, hexaiodado y soluble en agua.

Las soluciones acuosas de iodixanol en las concentraciones disponibles, presentan una osmolalidad más baja que la de la sangre completa y que la de las concentraciones correspondientes a los medios de contraste monoméricos no-iónicos.

VISIPAQUE se hace isotónico a los fluidos corporales normales por la adición de electrolitos. Los valores de osmolalidad y viscosidad de VISIPAQUE son los siguientes:

Concentración de iodo	Osmolalidad* mOsm/kg H_2O	Viscosidad (mPa.s)	
		20ºC	37ºC
	37ºC		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

270 mg /ml 320 mg /ml	290 290	11,3 25,4	5,8 11,4

* Método: Vapor-presión osmométrica.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico
VISIPAQUE está indicado en:

Adultos: para cardioangiografía, angiografía cerebral selectiva convencional , arteriografía periférica convencional, angiografía abdominal (ASD i.a.), urografía, venografía y TC de contraste (TC = tomografía computarizada). Mielografía lumbar, torácica y cervical. Artrografía, histerosalpingografía (HSG) y estudios del tracto gastrointestinal.

Niños: para cardioangiografía, urografía y TC de contraste (TC = tomografía computarizada) y estudios del tracto gastrointestinal.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis puede variar dependiendo del tipo de examen, edad, peso, gasto cardíaco, estado general del paciente y técnica utilizada. Comúnmente, se usa la misma concentración y volumen de iodo que para otros medios de contraste radiológicos iodados actualmente en uso, pero se ha obtenido una información diagnóstica adecuada con el iodixanol inyectable a una concentración algo inferior de iodo, en varios estudios realizados.

Las siguientes dosis pueden servir como guía. Las dosis administradas para uso intraarterial son inyecciones únicas que pueden ser repetidas.

Los autoinyectores/bombas no deberán utilizarse en niños pequeños.

Adultos:

Indicación/Investigación	**Concentración de iodo**	**Volumen**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

<u>Uso intraarterial</u>		
Arteriografías	270/320[(1)] mg /ml	5-10 ml por inyección
Cerebral selectiva	270/320 mg /ml	40-60 ml por inyección
Aortografía	270/320 mg /ml	30-60 ml por inyección
Periférica	270 mg /ml	10-40 ml por inyección
ASD i.a. visceral selectiva		
Cardioangiografía		
Inyección en ventrículo izquierdo y cayado aórtico	320 mg /ml	30-60 ml por inyección
Arteriografía coronaria selectiva.	320 mg /ml	4-8 ml por inyección
<u>Uso intravenoso</u>		
Urografía	270/320 mg /ml	40-80 ml[(2)]
Venografía	270 mg /ml	50-150 ml/pierna
TC de contraste (TC = tomografía computarizada)		
TC de la cabeza	270/320 mg /ml	50-150 ml
TC del cuerpo	270/320 mg /ml	75-150 ml
<u>Uso intratecal</u>		
Mielografía lumbar y torácica (inyección lumbar)	270 mg /ml	10-12 ml [(3)]
	ó	
	320 mg /ml	10 ml [(3)]
Mielografía cervical (inyección lumbar o cervical)	270 mg /ml	10-12 ml [(3)]
	ó	
	320 mg /ml	10 ml [(3)]
<u>Uso en cavidades corporales</u>		La dosificación debe ajustarse de forma individual para permitir una visualización óptima
<u>Artrografía</u>	270 mg /ml	1-15 ml
		5-10 ml La dosis recomendada puede sobrepasarse varias veces

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Histerosalpingografía (HSG)	270 mg /ml	debido, por ejemplo, a un reflujo en la vagina (se han estudiado hasta 40 ml).
Estudios gastrointestinales		
Uso Oral	320 mg /ml	Se han estudiado 80-200 ml
Tránsito	320 mg /ml	10-200 ml
Esófago Estómago	320 mg /ml	Se han estudiado 20-200 ml

(1) Ambas concentraciones están documentadas, pero se recomienda la de 270 mg I/ml en la mayoría de los casos.

(2) En determinados casos (urografía de altas dosis) pueden excederse los 80 ml.

(3) Para minimizar reacciones adversas posibles, no deberá excederse una dosis total de 3,2 g de iodo.

Pacientes de edad avanzada: Igual que para adultos.

***Población pediátrica*:**

Indicación/Investigación	Concentración	Volumen

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

<u>Uso intraarterial</u>		
Cardioangiografía,	270/320 mg /ml	Dependiendo de la edad, peso y patología (dosis máx. recomendada 10 ml/kg)
<u>Uso intravenoso</u>		
Urografía,		
Niños < 7 kg	270/320 mg /ml	2-4 ml/kg
Niños > 7 kg	270/320 mg /ml	2-3 ml/kg
		Todas las dosis dependen de la edad, peso y patología (máx. 50 ml)
TC de contraste (TC = tomografía computarizada)		
TC de cabeza y cuerpo	270/320 mg /ml	2-3 ml/kg hasta 50 ml (en unos pocos casos pueden darse hasta 150 ml) (1)
Estudios gastrointestinales		
Uso Oral	270/320 mg /ml	Se han estudiado 5 ml/kg p.c. 10-240 ml
<u>Uso rectal</u>	270/320 mg /ml	Se han estudiado 30-400 ml

(1) La decisión de aumentar el volumen deberá tomarse en función de cada caso particular y dependerá de la edad del niño, el peso y cualquier enfermedad subyacente. Además, los volúmenes mayores se administran frecuentemente con las menores concentraciones. En cualquier caso, será el médico el que determine el volumen real de contraste necesario para el estudio de cada caso concreto.

<u>Forma de administración</u>

Debe asegurarse una hidratación adecuada antes y después de la administración como sucede con otros medios de contraste. Para instrucciones detalladas sobre la correcta preparación al paciente, ver sección 4.4
Este medicamento debe ser administrado exclusivamente por personal autorizado.
El producto es para uso por vía intravenosa, intra-arterial, intratecal, vía oral, vía rectal intraarticular y para uso por vía intrauterina.
Para instrucciones detalladas sobre la correcta administración/uso de Visipaque ver sección 6.6

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Tirotoxicosis manifiesta.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Precauciones especiales de uso de medios de contraste no-iónicos en general:

Hipersensibilidad

Un historial positivo de alergia, asma o reacciones adversas a medios de contraste iodados indica la necesidad de un cuidado especial. La premedicación con corticosteroides con antagonistas de los receptores de histamina H_1 y H_2 puede ser considerada en estos casos.

El riesgo de reacciones graves relacionadas con el uso de VISIPAQUE es considerado mínimo. Sin embargo, los medios de contraste iodados pueden provocar reacciones anafilactoides u otras manifestaciones de hipersensibilidad.

Se debe considerar la posibilidad de que ocurran reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides graves, que pongan en peligro la vida o mortales. La mayoría de las reacciones adversas graves ocurren en los 30 minutos posteriores a la administración. Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad de inicio tardío (ocurren transcurrida 1 hora o más tras la administración). Por lo tanto, deberá disponerse de los medios y del equipo adecuado para un tratamiento inmediato en caso de que ocurriese una reacción grave. Se recomienda siempre utilizar una cánula de infusión permanente o un catéter para acceso intravenoso rápido durante el procedimiento radiográfico completo.

El uso de beta bloqueantes reduce el umbral y aumenta la gravedad de las reacciones a contraste (en particular bajada de tensión arterial, bradicardia y broncoespasmo) y reduce la capacidad de respuesta al tratamiento con adrenalina de las reacciones anafilactoides.

Los pacientes deben permanecer en observación durante, al menos, 30 minutos tras la administración de VISIPAQUE.

Los pacientes que estén utilizando beta bloqueantes pueden presentar síntomas atípicos de hipersensibilidad que pueden ser confundidos con una reacción vagal.

Coagulopatía

Los medios de contraste no-iónicos poseen un menor efecto en el sistema de coagulación, "in vitro", que los medios de contraste iónicos. Se han descrito casos de coagulación cuando la sangre permanece en contacto con la jeringa que contiene el medio de contraste, incluyendo a los medios no ionicos. Se ha descrito que el uso de jeringas de plástico en lugar de jeringa de vidrio disminuye, pero no elimina, la probabilidad de coagulación in vitro.

Durante los procedimientos angio-cardiográficos con medios de contraste iónicos y no iónicos, se han reportado acontecimientos tromboembólicos graves, raramente fatales, que causaron infarto de miocardio e ictus.

Numerosos factores, incluida la duración de procedimiento, el tipo de catéter y el material de la jeringa, el estado de la enfermedad subyacente y las medicaciones concomitantes, pueden contribuir al desarrollo de acontecimientos tromboembólicos. Por estas razones, se recomienda meticulosidad en el empleo de técnicas angiográficas, incluyendo especial atención a la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

manipulación de la guia y del catéter, el uso de sistemas multiples y/o llave de paso de tres vías, lavado frecuente con solución salina heparinizada del catéter, y la minimización de la duración del procedimiento

Deben estar disponibles las medidas de soporte vital avanzado.

Hidratación

Deberá asegurarse una hidratación adecuada antes y después de la administración del medio de contraste. Especialmente para pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, disfunción renal, así como también para bebés, niños pequeños y pacientes ancianos. Los bebés (edad < 1 año) y especialmente los neonatos son susceptibles de trastornos electrolíticos y alteraciones hemodinámicas.

Reacciones cardiovasculares

Deberá tenerse especial cuidado en pacientes con enfermedades cardíacas serias, e hipertensión pulmonar, ya que pueden desarrollar cambios hemodinámicos o arritmias.
Raramente han ocurrido reacciones potencialmente mortales y muertes de origen cardiovascular, tales como paro cardio-pulmonar e infarto de miocardio.

Se observaron con mayor frecuencia reacciones con alteraciones isquémicas en el ECG y arritmia en personas de edad avanzada y en pacientes con deficiencias cardíacas pre-existentes.

Alteraciones del sistema nervioso central

Se han notificado casos de encefalopatía con el uso de iodixanol (ver sección 4.8).
La encefalopatía por contraste puede manifestarse con síntomas y signos de disfunción neurológica como cefalea, alteraciones visuales, ceguera cortical, confusión, convulsiones, pérdida de coordinación, hemiparesia, afasia, pérdida de conocimiento, coma y edema cerebral en minutos u horas tras la administración de iodixanol y, en general, se resuelve en unos días.
El medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con afecciones que alteren la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE), lo que podría aumentar la permeabilidad de los medios de contraste a través de la BHE, incrementando el riesgo de encefalopatía.
Los pacientes con patología cerebral aguda, tumores o historial de epilepsia están predispuestos a convulsiones y merecen un cuidado especial. Los alcohólicos y los adictos a las drogas tienen también un mayor riesgo de convulsiones y reacciones neurológicas.En relación al uso intravascular se debe tener precaución en pacientes con accidente cerebrovascular agudo o hemorragia intracraneal aguda y en pacientes con alteraciones de la barrera hematoencefálica, edema cerebral o desmielinización aguda.
En caso de sospecha de encefalopatía por contraste, se debe suspender la administración de iodixanol e iniciar tratamiento médico adecuado.

Reacciones renales

Un factor de riesgo importante de la nefropatía inducida por los medios de contraste es la disfunción renal subyacente. La diabetes mellitus y el volumen de medio de contraste iodado administrado son factores que contribuyen a la aparición de disfunción renal. Otros son la deshidratación, arterioesclerosis avanzada una pobre perfusión renal y la presencia de otros factores que pueden resultar nefrotóxicos, como pueden ser ciertos medicamentos o cirugía mayor.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Para prevenir fallo renal agudo tras la administración de medios de contraste, se debe tener un cuidado especial en pacientes con insuficiencia renal y diabetes mellitus preexistentes, ya que son de alto riesgo.

Los pacientes con paraproteinemias (mielomatosis y macroglobulinemia de Waldenström) también son un grupo de riesgo.

Las medidas preventivas incluyen:

- Identificación de los pacientes de alto riesgo.
- Asegurar una hidratación adecuada. Si es necesario, manteniendo una infusión i.v. desde antes del procedimiento hasta que el medio de contraste haya sido aclarado por los riñones.
- Evitar sobrecarga en los riñones debido a fármacos nefrotóxicos, agentes colecistográficos orales, compresión arterial, angioplastia arterial renal, o cirugía mayor, hasta que el medio de contraste haya sido aclarado.
- Reducción de la dosis al mínimo.
- Posponer una exploración repetida con medio de contraste hasta que la función renal vuelva a niveles previos a la exploración.

Los medios de contraste iodados pueden ser administrados a pacientes en hemodiálisis ya que se eliminan en el proceso de diálisis.

Pacientes diabéticos tratados con metforminas

Los procedimientos de contrastes intravasculares con medios de contraste iodados pueden llevar a una alteración grave de la función renal y se han asociado con la acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con metformina.

(1) Pacientes con tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) igual o mayor que 60 mL/min/1.73 m2 (ERC 1 y 2) pueden seguir tomando Metformina normalmente.

(2) Pacientes con TFGe 30-59 mL/min/1.73 m2 (ERC 3)

- Pacientes a los que se les esté administrando el medio de contraste con TFGe igual o superior que 45 mL/min/1.73 m2) pueden seguir tomando Metformina normalmente.
- En aquellos pacientes en que se administre el medio de contraste por vía intra-arterial y en aquellos que reciban el contraste con una TFGe entre 30 y 44 mL/min/1.73 m2 la administración de metformina deberá ser suspendida 48 horas antes de la administración del contraste y solamente deberá ser reanudada 48 horas después del medio de contraste siempre y cuando la función renal no se haya visto alterada.

(3) En pacientes con TFGe menor de 30 mL/min/1.73 m2 (ERC 4 y 5) o con enfermedades concurrentes que causen una disminución de la función del hígado o hipoxia, la metformina está contraindicada y en su caso los medios de contraste iodados deben evitarse.

(4) En casos de emergencia donde la función renal esté alterada o se desconozca, el médico deberá evaluar el riesgo/beneficio de la exploración con medio de contraste, y se tendrán en cuenta estas precauciones: se suspenderá la medicación con metformina, el paciente se mantendrá hidratado, su función renal monitorizada y en observación de posibles síntomas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de acidosis láctica. Se podrá reanudar la toma de Metformina 48 horas después de la administración del medio de contraste, si la creatinina sérica/ TFGe no ha cambiado con respecto al nivel anterior a la prueba..

Insuficiencia renal y función hepática

Se requiere un cuidado especial en pacientes con alteración severa de ambas funciones renal y hepática, puesto que esto puede haber retrasado significativamente el aclaramiento del medio de contraste. Los pacientes en hemodiálisis pueden recibir medios de contraste para procedimientos radiológicos. La correlación del momento de la inyección de los medios de contraste con la sesión de hemodiálisis es innecesaria.

Miastenia gravis

La administración de medios de contraste iodados puede agravar los síntomas de miastenia *gravis.*

Feogromocitoma

En pacientes con feocromocitoma sometidos a procedimientos intervencionistas, deberán administrarse alfa bloqueantes como profilaxis para evitar una crisis hipertensiva.

Alteraciones en la función tiroidea

Los pacientes con hipertiroidismo manifiesto pero aún no diagnosticado, los pacientes con hipertiroidismo latente (p.e. bocio nodular) y los pacientes con autonomía funcional (a menudo p.e. pacientes de edad avanzada, especialmente en regiones con déficit de yodo) tienen un mayor riesgo de tirotoxicosis aguda tras el uso de medios de contraste yodados. Se debe evaluar dicho riesgo adicional en estos pacientes antes de utilizar un medio de contraste yodado. En pacientes con sospecha de hipertiroidismo se puede valorar la realización de pruebas de la función tiroidea antes de la administración del medio de contraste y/o tratamiento preventivo antitiroideo. Se debe vigilar a los pacientes con riesgo de tirotoxicosis en las semanas posteriores a la inyección.

Después de la administración de medios de contraste iodados en pacientes adultos y niños, incluyendo bebés, se detectaron en pruebas de la función tiroidea, casos de hipotiroidismo o supresión transitoria de la tiroides. Algunos pacientes fueron tratados de hipotiroidismo.

Población pediátrica

Se debe prestar especial atención a los pacientes pediátricos menores de 3 años ya que una hipoactividad tiroidea que ocurra durante los primeros años de vida puede ser perjudicial para el desarrollo motor, auditivo y cognitivo y puede requerir tratamiento sustitutivo temporal de T4. Se ha descrito una incidencia de hipotiroidismo en pacientes menores de 3 años expuestos a medios de contraste yodados de entre un 1.3% y un 15% dependiendo de la edad de los sujetos y de la dosis del medio de contraste yodado, observándose con mayor frecuencia en neonatos y prematuros. Los neonatos también pueden estar expuestos a través de la madre durante el embarazo. La función tiroidea debe evaluarse en todos los pacientes pediátricos menores de 3 años tras la exposición a medios de contraste yodados. Si se detecta hipotiroidismo, se debe considerar la necesidad de tratamiento y se debe monitorizar la función tiroidea hasta que se normalice.

Extravasación

En caso de extravasación es probable que VISIPAQUE, debido a su isotonicidad, provoque menos edema extravascular y dolor local que los medios de contraste hiperosmolares. En caso de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

extravasación, se recomiendan medidas rutinarias como la elevación y el enfriamiento del sitio afectado. La descompresión quirúrgica puede ser necesaria en casos de síndrome compartimental.

Tiempo de observación

Después de la administración del medio de contraste, el paciente deberá ser observado durante al menos 30 minutos, debido a que la mayoría de los efectos secundarios graves ocurren en este tiempo. Sin embargo, la experiencia muestra que las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir hasta varias horas o días posteriores a la inyección.

Uso intratecal:
Después de la mielografía, el paciente deberá descansar con la cabeza y el tórax elevados 20º durante una hora. Posteriormente, puede desplazarse cuidadosamente pero deberá evitarse la inclinación. La cabeza y el tórax deberán mantenerse elevados durante las primeras 6 horas si se permanece en cama. Los pacientes con sospecha de umbral bajo para ataques epilépticos deberán ser observados durante este período. Los pacientes ambulatorios no deberán estar solos durante las primeras 24 horas.

Histerosalpingografía
No se deben realizar histerosalpingografías durante el embarazo o en presencia de enfermedad inflamatoria pélvica aguda (EIP).

Se debe tener cuidado en pacientes con homocistinuria (riesgo de tromboembolismo).

Advertencias sobre excipientes:
VISIPAQUE 270 mg/ml: este medicamento contiene 0,03 mmol (0,76 mg) de sodio por ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
VISIPAQUE 320 mg/ml: este medicamento contiene 0,02 mmol (0,45 mg) de sodio por ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Todos los medios de contraste iodados pueden interferir con las pruebas de función tiroidea. La capacidad de fijar iodo del tejido tiroideo puede quedar reducida durante varias semanas

Altas concentraciones del medio de contraste en el suero y la orina pueden interferir con–las pruebas de laboratorio de la bilirrubina, proteínas o sustancias inorgánicas (p.ej.: hierro, cobre, calcio y fosfato). Por lo tanto, estas sustancias no deberán ser valoradas el día del examen.

El uso de medios de contraste iodados puede producir un trastorno transitorio de la función renal, y esto puede precipitar la acidosis láctica en diabéticos que estén tomando metformina (ver sección 4.4).

Pacientes tratados con interleuquina-2 durante menos de 2 semanas antes de la inyección del medio de contraste, han sido asociados con un aumento de riesgo de sufrir reacciones tardías (síntomas parecidos a los gripales o reacciones cutáneas).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Existen evidencias de que el uso de beta bloqueantes es un factor de riesgo para las reacciones anafilactoides a los medios de contraste radiológicos (se ha observado hipotensión grave a los medios de contraste radiológicos en pacientes en tratamiento con beta bloqueantes).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

.

Embarazo

La seguridad de VISIPAQUE para su uso durante el embarazo no ha sido todavía establecida. Una evaluación de los estudios experimentales en animales no indica una alteración directa o indirecta sobre la reproducción, eldesarrollo de los embriones o fetos, el curso de la gestación y el desarrollo peri y postnatal.

Sin embargo, siempre que sea posible, deberá evitarse una exposición a las radiaciones durante el embarazo; los beneficios de cualquier examen radiológico, con o sin contraste, deberán ser considerados cuidadosamente frente a los posibles riesgos. El producto no deberá ser utilizado durante el embarazo a menos que el beneficio supere al riesgo y sea considerado esencial por el facultativo.

En neonatos que han estado expuestos a medios de contraste yodados en el útero, se recomienda controlar la función tiroidea (ver sección 4.4).

Lactancia

Los medios de contraste se excretan pobremente en la leche humana y el intestino absorbe cantidades mínimas. La lactancia puede continuarse con normalidad cuando se administran medios de contraste iodados a la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no se recomienda conducir o utilizar máquinas durante las primeras 24 horas siguientes a la exploración intratecal.

4.8. Reacciones adversas

A continuación se enumeran las posibles reacciones adversas asociadas al uso de VISIPAQUE en los procedimientos radiográficos.

Las reacciones adversas asociadas al uso de medios de contraste iodados son generalmente leves a moderadas y de naturaleza transitoria. Las reacciones graves, así como los casos fatales sólo se observan en muy raras ocasiones. Estas pueden incluir agudización de insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal aguda, shock anafiláctico o anafilactoide, reacción de hipersensibilidad seguida de reacciones cardíacas (sindrome de Kounis), paro cardíaco o cardiorespiratorio e infarto de miocardio. La reacción cardíaca puede ser facilitada por la enfermedad de base o el procedimiento.

Las reacciones de hipersensibilidad ocurren ocasionalmente y generalmente se presentan como síntomas respiratorios o cutáneos, tales como disnea, erupción cutánea, eritema, urticaria, prurito, reacciones cutáneas graves, edema angioneurótico, hipotensión, fiebre, edema laríngeo, broncoespasmo o edema pulmonar.En pacientes con enfermedades autoinmunes se observaron casos de vasculitis y síndrome de Stevens-Johnson.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pueden aparecer inmediatamente tras la inyección o unos días más tarde.
Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir independientemente de la dosis o el modo de administración y los síntomas leves pueden representar los primeros signos de una reacción/shock anafilactoide grave.

La administración del medio de contraste debe suspenderse inmediatamente y, en caso necesario, instaurarse un tratamiento específico por vía vascular. Los pacientes en tratamiento con beta bloqueantes pueden presentar síntomas atípicos de hipersensibilidad, que pueden ser confundidos con una reacción vagal.

Es común que se produzca después de la administración de medios de contraste iodados un pequeño aumento transitorio de la creatinina sérica, pero generalmente no tiene relevancia clínica.

Las frecuencias de las reacciones adversas están definidas del siguiente modo:
Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las frecuencias listadas están basadas en documentación clínica interna y en estudios publicados realizados en más de 57.705 pacientes.

Administración intravascular (intravenosa e intra articular):
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuencia no conocida: Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico:
Poco frecuentes: Hipersensibilidad
Frecuencia no conocida: Shock anafiláctico/anafilactoide, reacción anafiláctica/anafilactoide incluyendo riesgo para la vida o anafilaxia fatal.;

Trastornos endocrinos:
Frecuencia no conocida: Hipertiroidismo, hipotiroidismo transitorio

Trastornos psiquiátricos:
Muy raras: Agitación, ansiedad
Frecuencia no conocida: Estado confusional

Trastornos del sistema nervioso:
Poco frecuentes: Cefalea
Raras: Mareos, alteraciones sensoriales incluyendo trastorno del gusto, parestesia, parosmia
Muy raras: Accidente cerebrovascular,Síncope, temblor (transitorio), hipoestesia
Frecuencia no conocida: Coma, trastornos de la consciencia,
convulsiones, encefalopatía transitoria inducida por contraste causada por extravasación del medio de contraste, que puede manifestarse como una disfunción neurológica global, sensorial o motora (incluyendo amnesia, alucinaciones, parálisis, paresis, desorientación, alteración transitoria del habla, afasia, disartria) .

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos oculares:
Muy raras: Ceguera cortical transitoria, deterioro transitorio de la visión (incluyendo diplopía, visión borrosa)

Trastornos cardíacos:
Raras: Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia), infarto de miocardio
Muy raras: Paro cardíaco, palpitaciones.
Frecuencia no conocida: Insuficiencia cardiaca, paro cardio-respiratorio, trastornos de la conducción hipoquinesia ventricular, espasmos de las arterias coronarias, trombosis de la arteria coronaria , angina de pecho.

Trastornos vasculares:
Poco frecuente: Rubefacción
Raras: Hipotensión
Muy raras: Hipertensión, isquemia
Frecuencia no conocida: Espasmo arterial, trombosis, tromboflebitis, shock

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Rara: Tos
Muy raras: Disnea
Frecuencia no conocida: Edema pulmonar no cardiogénico
Trastornos gastrointestinales:
Poco frecuentes: Nauseas, vómitos
Muy raras: Molestias o dolor abdominal
Frecuencia no conocida: Pancreatitis aguda, pancreatitis agravada, aumento de tamaño de la glándula salival

Trastornos cutáneos y del tejido subcutaneo
Poco Frecuentes: Erupción cutánea, prurito, urticaria
Rara: Eritema
Muy raras: Angioedema, hiperhidrosis
Frecuencia no conocida: Erupción fija medicamentosa, dermatitis bullosa o exfoliativa, síndrome de Stevens-Jahnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosos exantematosa generalizada aguda, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Muy rara: Dolor de espalda, espasmo muscular
Frecuencia no conocida: Artralgia

Trastornos renales y urinarios:
Poco frecuentes: Lesión renal aguda o nefropatía tóxica (nefropatía inducida por contraste – NIC)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Poco frecuentes: Sensación de calor, dolor torácico
Raras: Dolor, malestar, temblores (escalofríos), pirexia, reacciones en el lugar de administración incluyendo extravasación, sensación de frio
Muy raras: Astenia (p.ej.malestar, fatiga)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuencia no conocida: Hinchazón

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:
Frecuencia no conocida: Iodismo

Administración intratecal:

Las reacciones adversas tras el uso intratecal pueden retrasarse y presentarse varias horas o días después del procedimiento. La frecuencia es similar a la punción lumbar única.
Con otros medios de contraste iodados no iónicos se ha observado irritación meníngea que provoca fotofobia y meningismo y meningitis química franca. Deberá también considerarse la posibilidad de una meningitis infecciosa.

Trastornos del sistema inmunológico:
Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactorides

Trastornos del sistema nervioso:
Poco frecuentes: Cefalea (puede ser grave y prolongada)
Frecuencia no conocida: Mareos, encefalopatía transitoria inducida por contraste, causada por extravasación del medio de contraste, que puede manifestarse como una disfunción neurológica global, sensorial o motora, incluyendo amnesia, alucinaciones, estado confusional, parálisis, paresis, desorientación, afasia, alteración del habla.

Trastornos gastrointestinales:
Poco frecuentes: Vómitos
Frecuencia no conocida: Náuseas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:
Frecuencia no conocida: Espasmo muscular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuencia no conocida: Temblores, dolor en el lugar de la administración

Histerosalpingografía (HSG):

Trastornos del sistema inmunológico:
Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: Cefalea

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: Náuseas
Poco frecuentes: Vómitos
Frecuencia no conocida: Dolor abdominal

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Muy frecuentes: Hemorragia vaginal

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: Pirexia
Frecuencia no conocida: Temblores, reacción en el lugar de administración

Artrografía:

Trastornos del sistema inmunológico:
Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: Dolor en el lugar de aplicación de la inyección
Frecuencia no conocida: Temblor

Estudios del tracto gastrointestinal:

Trastornos del sistema inmunológico:
Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: Diarrea, dolor abdominal, náuseas
Poco frecuentes: Vómitos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuencia no conocida: Temblor

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

La sobredosificación no es probable en pacientes con una función renal normal. La duración del procedimiento es importante para la tolerancia renal a altas dosis del medio de contraste (t½~2 horas).En el caso de sobredosis accidental, la pérdida de agua y de electrolitos puede ser compensada por infusión. La función renal deberá monitorizarse por lo menos durante los tres días siguientes. Si es necesario, puede utilizarse hemodiálisis para eliminar el iodixanol del organismo del paciente. No existe un antídoto específico, el tratamiento de la sobredosis es sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medio de contraste radiológico iodado
Código ATC: V08A B09

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cuando se inyecta, la parte orgánica unida al iodo absorbe radiación en los vasos sanguíneos/tejidos.

Para la mayoría de los parámetros hemodinámicos, bioquímicos y de coagulación examinados después de la inyección intravenosa del iodixanol en voluntarios sanos, no se observaron desviaciones significativas en relación a los valores pre-inyección existentes. Los pocos cambios observados en los parámetros de laboratorio fueron menores y considerados sin importancia clínica.

VISIPAQUE sólo induceefectos menores en la función renal de los pacientes. La liberación de enzimas (fosfatasa alcalina y N-acetil-ß-glucosaminidasa) de las células tubulares proximales es inferior a la producida después de inyecciones de medios de contraste monoméricos no-iónicos y se observa la misma tendencia al compararse con los medios de contraste diméricos iónicos. VISIPAQUE también es bien tolerado por el riñón.

Los parámetros cardiovasculares como PTDVI, PSVI, frecuencia cardíaca e intervalo QT así como el flujo sanguíneo femoral, se vieron menos afectados después de VISIPAQUE que después de otros medios de contraste, cuando fueron evaluados.

En un estudio realizado en 129 pacientes diabéticos con función renal alterada (niveles de creatinina sérica entre 1,3 y 3,5 mg/dl (115 – 308 µmol/l)), el uso de VISIPAQUE mostró una disminución del riesgo de desarrollo de nefropatía inducida por contraste en comparación a un medio de contraste de baja osmolalidad (MCBO):

Los cambios en la creatinina sérica durante los 3 primeros días tras la inyección se muestran en la tabla siguiente:

	VISIPAQUE *n = 64*	**MCBO** *n = 65*	
Incremento medio máximo de la creatinina sérica	0,13 mg/dl (11,2 µmol/l)	0,55 mg/dl (48,2 µmol/l)	p=0,001
Pacientes que presentaron incrementos de la creatinina sérica ≥ 0,5 mg/dl (44,2 µmol/l)	2 (3,1%)	17 (26,2%)	p=0,002
Pacientes que presentaron incrementos de la creatinina sérica ≥ 1,0 mg/dl (88,4 µmol/l)	0	10 (15,4%)	p= 0,001
Pacientes que presentaron incrementos de la creatinina sérica ≥ 25%	9 (14,1%)	21 (32,2%)	p=0,024

En el día 7 tras la inyección, el incremento medio máximo de la creatinina sérica en el grupo de Visipaque fue de 0,07 mg/dl (6,3 µmol/l) frente a 0,24 mg/dl (21,4 µmol/l) en el grupo del MCBO (p=0,003). El porcentaje de pacientes con elevación máxima de la creatinina sérica respecto al

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

valor basal superior al 25% en el día 7 tras la inyección fue de 12,2% (n= 7/58) en el grupo de Visipaque frente a 17,2% (n= 10/58) en el grupo del MCBO (p=0,60)

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El iodixanol se distribuye rápidamente en el organismo con una vida media de distribución de aproximadamente 21 minutos. El volumen aparente de distribución es de la misma magnitud que el fluido extracelular (0,26 l/kg p.c.), lo que indica que el iodixanol solamente se distribuye en el volumen extracelular.

No se han detectado metabolitos. La unión a proteínas es inferior al 2%.

La vida media de eliminación es aproximadamente de 2 horas. La farmacocinética del iodixanol en niños a partir de tres años de edad es esencialmente la misma que para los adultos. En los estudios, la vida media de eliminación en los grupos de edad desde los 6 meses en adelante, fue también, aproximadamente, de 2 horas. En el grupo de los recién nacidos hasta los 2 meses, fue aproximadamente de 4,1 horas y en el grupo de 2 meses hasta los 6 meses, la vida media de eliminación fue de 2,8 horas.
Es decir, para niños menores de tres años, con grado de filtración glomerular normal para su edad, la farmacocinética está caracterizada por un aumento de la semivida ($t_{1/2}$) plasmática debido al grado de filtración glomerular menor que en niños a partir de tres años.
El iodixanol es excretado fundamentalmente a través de los riñones por filtración glomerular. Tanto los adultos como los niños mayores de tres años siguen patrones similares de excreción. Aproximadamente un 80% de la dosis administrada es recuperada inalterada en la orina a las 4 horas y un 97% dentro de las 24 horas siguientes a la inyección intravenosa en voluntarios sanos. Únicamente un 1,2% de la dosis inyectada es excretada en las heces dentro de las de 72 horas. La concentración máxima urinaria aparece en un lapso aproximado de 1 hora después de la inyección.
No se ha observado una cinética dosis-dependiente en el intervalo de dosis recomendado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Trometamol
Cloruro de sodio
Cloruro de calcio dihidratado (E-509)
Edetato de calcio y sodio (E-385)
Ácido clorhídrico (ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables.

El pH del producto es: 6,8 - 7,6.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6. Deberá utilizarse una jeringa diferente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

El período de validez antes de la primera apertura del frasco es de 3 años cuando se conserva a temperatura inferior a 30ºC y protegido de la luz.
Una vez abierto el frasco debe utilizarse inmediatamente.

Este medicamento no se debe utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

VISIPAQUE debe ser conservado a temperatura inferior a 30ºC, protegido de la luz y de rayos-X secundarios. El producto puede ser almacenado durante 1 mes a 37ºC antes de su uso.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El producto se presenta en frascos de polipropileno para infusión de 50, 100 y 500 ml, cerrados con tapones de goma de halobutilo (Ph. Eur. Tipo I) y una tapa de plástico a rosca con precinto en forma de anillo.

Los frascos de 50, 75, 100 y 200 ml son monodosis

Los frascos de 500 ml son multidosis.

Tamaños de envase: (Envases unitarios como envases normales, y los no unitarios como envases clínicos):

1 y 10 frascos de 50 ml

1 y 10 frascos de 75 ml (Sólo en la dosis de 270 mg/ml)

1 y 10 frascos de 100 ml

1 y 10 frascos de 200 ml

1 y 6 frascos de 500 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Como en todos los productos parenterales, VISIPAQUE deberá ser inspeccionado visualmente para detectar partículas, decoloración e integridad del envase antes de su uso.

Instrucciones para la administración de los frascos monodosis:

- El producto deberá ser aspirado por la jeringa inmediatamente antes de ser utilizado.
- Tras desinfectarse el tapón, la solución debe extraerse a través del tapón utilizando una jeringa y aguja estériles de un solo uso

- Los frascos monodosis están destinados para un único uso y las porciones no utilizadas serán desechadas.

VISIPAQUE puede ser calentado hasta la temperatura corporal (37ºC) antes de ser administrado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

<u>Instrucción adicional para el autoinyector/bomba:</u>

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El uso de un inyector automático está prohibido en niños menores de 2 años de edad.
Los frascos de medio de contraste de 500 ml sólo deberán utilizarse conectados a los autoinyectores/bombas aprobados para este volumen.
Debe realizarse una única perforación del tapón de goma, con objeto de evitar la contaminación de la solución con micropartículas del tapón.

La vía de conexión que se dirige desde este autoinyector/bomba hasta el paciente debe cambiarse después de cada paciente.

Cualquier porción del medio de contraste no utilizado que quede en el frasco, todos los tubos conectores o cualquier otro material fungible del sistema del inyector deben desecharse 8 horas después de la primera apertura del envase.

Es imprescindible seguir estrictamente las instrucciones complementarias suministradas del fabricante del autoinyector/bomba.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GE Healthcare Bio-Sciences, S.A.U.
Calle Gobelas, 35-37, La Florida
28023 (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

VISIPAQUE 270 mg /ml – 50, 75 ml, 100 ml, 200 y 500 ml - nº registro 60.636
VISIPAQUE 320 mg /ml – 50, 100 ml, 200 y 500 ml - nº registro 60.637

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

1 de junio de 1995

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios