

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 de vidro de 50 e 100mL e frasco plástico de 50, 100, 150 e 500mL.

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

VISIPAQUE 320 (652 mg/ml de iodixanol): cada mL da solução contém 652 mg de iodixanol.

Excipientes: trometamol, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, edetato dissódico de cálcio e água para injeção.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este produto medicinal se destina somente para uso diagnóstico.

Meio de contraste radiográfico para angiociardiografia, angiografia cerebral (convencional), arteriografia periférica (convencional), angiografia abdominal (angiografia digital por subtração - DSA), urografia, venografia, tomografia computadorizada (TC) realçada por contraste. Mielografia lombar, torácica e cervical.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

VISIPAQUE foi administrado em 1244 pacientes adultos. Os agentes comparadores administrados em 861 pacientes adultos incluíram meios de contraste não iônicos de baixa osmolaridade e iônicos de alta e baixa osmolaridade. 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 1244 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 1235 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 um 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 mg I/mL ou 320 mg I/mL). Nestes estudos intra-arteriais, a classificação da visualização diagnóstica foi boa ou excelente em 100% dos pacientes e um 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 um 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.

A angiografia foi avaliada em dois estudos clínicos duplo-cegos, randomizados, em 101 pacientes adultos que receberam VISIPAQUE 320 mg I/mL e em 97 que receberam ioexol 350 mg I/mL¹. Sete estudos adicionais de angiografia foram realizados em 217 pacientes adultos que receberam VISIPAQUE 320 mg I/mL, em 37 que receberam ioexol 350 mg I/mL, em 40 que receberam diatrizoato de meglumina sódica 370 mg I/mL e em 96 que receberam ioxaglato 320 mg I/mL^{2,3}. A classificação da visualização foi boa ou excelente em 100% dos pacientes que receberam VISIPAQUE; um 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.

A aplicação em arteriografia cerebral foi avaliada em dois estudos clínicos, duplo-cegos, randomizados, em 51 pacientes adultos que receberam VISIPAQUE 320 mg I/mL e em 48 que receberam ioexol 300 mg I/mL^{4,5}. Dois estudos adicionais em arteriografia cerebral foram realizados: um estudo cruzado envolvendo VISIPAQUE 270 mg I/mL e 320 mg I/mL (15 pacientes adultos), e outro estudo envolvendo VISIPAQUE 320 mg I/mL (40 pacientes) e ioxaglato 320 mg I/mL (40 pacientes)⁶. A classificação da visualização foi boa ou excelente em 100% dos pacientes que receberam VISIPAQUE e um 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.

A arteriografia periférica foi avaliada em dois estudos clínicos duplo-cegos, randomizados, em pacientes adultos que receberam VISIPAQUE 320 mg I/mL (49 pacientes), ioexol 350 mg I/mL (25 pacientes) e o ioxaglato 320 mg I/mL (25 pacientes)⁷. Quatro estudos adicionais em arteriografia periférica foram realizados com VISIPAQUE 270 mg I/mL (50 pacientes adultos), VISIPAQUE 320 mg I/mL (76 pacientes), ioexol 300 mg I/mL (37 pacientes) e iopromida 300 mg I/mL (47 pacientes). A classificação da visualização foi boa ou excelente em 100% dos pacientes que receberam VISIPAQUE; um 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}

A arteriografia visceral foi avaliada em dois estudos duplo-cegos, randomizados, em pacientes adultos que receberam VISIPAQUE 320 mg I/mL (55 pacientes adultos), ioexol 350 mg I/mL (27 pacientes) e ioxaglato 320 mg I/mL (25 pacientes)^{11,12}. A classificação da visualização foi boa ou excelente em 100% dos pacientes que receberam VISIPAQUE; um 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.

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 multicênicos com dois grupos de pacientes (iodixanol 320 mg I/mL e ioexol 350 mg I/mL) em cada estudo foram conduzidos. Um 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 um diagnóstico radiográfico. A qualidade geral da visualização foi excelente para 86% dos pacientes no grupo iodixanol. 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 iodixanol e em 40 de 76 pacientes (53%) no grupo ioexol, o contraste forneceu informação anatômica adicional. Os dois estudos em cardioangiografia mostraram que o iodixanol foi eficiente. Nenhuma diferença significante foi detectada entre os grupos iodixanol e ioexol.

Administração intravenosa

USO ADULTO

Urografia exretora, tomografia computadorizada realçada com contraste (TCRC) da cabeça, TCRC do corpo e venografia periférica foram estudadas com uma ou ambas concentrações de VISIPAQUE (270 mg I/mL ou 320 mg I/mL). Nestes estudos intravenosos, a classificação da visualização diagnóstica foi boa ou excelente em 96-100% dos pacientes e um 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.

A urografia exretora foi avaliada em um estudo clínico não controlado, aberto, em 40 pacientes onde 20 receberam VISIPAQUE 270 mg I/mL e 20 receberam VISIPAQUE 320 mg I/mL¹³, e em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, nos quais foram administrados VISIPAQUE 270 mg/mL (50 pacientes adultos), VISIPAQUE 320 mg I/mL (50 pacientes) e ioexol 300 mg I/mL (50 pacientes)¹². A classificação da visualização foi boa ou excelente em 100% dos pacientes que receberam VISIPAQUE; um 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.

A TCRC de cabeça foi avaliada em dois estudos clínicos duplo-cegos, randomizados, com administração de VISIPAQUE 270 mg I/mL (49 pacientes adultos), VISIPAQUE 320 mg I/mL (50 pacientes) e ioexol 300 mg I/mL (49 pacientes)¹⁴. A TCRC de corpo foi avaliada em três estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, com a administração de VISIPAQUE 270 mg I/mL (104 pacientes adultos), VISIPAQUE 320 mg I/mL (109 pacientes) e ioexol 300 mg I/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; um 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.

A venografia periférica foi avaliada em dois estudos clínicos duplo-cegos, randomizados, em 46 pacientes adultos que receberam VISIPAQUE 270 mg I/mL e em 50 pacientes que receberam ioexol 300 mg I/mL¹⁶. A classificação da visualização foi boa ou excelente em 100% dos pacientes que receberam VISIPAQUE; um 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

Dos dois estudos executados, um era um estudo de centro único e o outro era 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 mg I/mL, 50 receberam iodixanol 320 mg I/mL, enquanto 50 receberam ioexol 300 mg I/mL. Cinquenta e cinco deles tinham menos de dois anos de idade. As doses de iodo injetadas variaram entre 0,23 e 1,07 g I/kg/peso corpóreo (a média variou entre 0,49 e 0,58 g I/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 mg I/mL, tanto para o rim direito como para o rim esquerdo. No grupo do iodixanol 270 mg I/mL as imagens de 3 pacientes (2 do rim direito e 1 do rim esquerdo) foram classificadas como ruim. Para 2 pacientes, as classificações foram inadequadas devido a falta de funcionamento do rim esquerdo. No grupo do iodixanol 320 mg I/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 a falta de secreção do rim direito. No grupo do ioexol 300 mg I/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 um rim esquerdo displásico policístico e uma devido a um 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 iodixanol 270 mg I/mL, 1 com iodixanol 320 mg I/mL e 2 com ioexol.

Em relação à qualidade radiográfica, houve uma tendência dirigida à maior pontuação (qualidade diagnóstica geral excelente/boa) com iodixanol, especialmente com iodixanol 320 mg I/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; iodixanol 270, iodixanol 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 iodixanol 270 mg I/mL, 100 receberam iodixanol 320 mg I/mL, e 100 pacientes receberam ioexol 300 mg I/mL. As doses de iodo administradas variaram entre 0,24 e 1,87 g I/kg/peso corpóreo (média variando entre 0,55 e 0,67 g I/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 iodixanol 270 mg I/mL, para 96% dos pacientes no grupo iodixanol 320 mg I/mL e para 97% dos pacientes no grupo ioexol 300 mg I/mL. As imagens de 3 pacientes no grupo iodixanol 320 mg I/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 problema técnico, um paciente no grupo ioexol 300 mg I/mL também foi classificado como inadequado.

Com relação à consistência com o diagnóstico de referência, para metade dos pacientes nos grupos iodixanol 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 iodixanol 320 mg I/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 mg I/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 iodixanol e o grupo ioexol nas avaliações de eficácia.

Administração intratecal

USO ADULTO

A eficácia de VISIPAQUE 270 mg I/mL e 300 mg I/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 eficácia radiográficas de VISIPAQUE 270 mg I/mL e 300 mg I/mL com Omnipaque 300 mg I/mL (estudo 1) e iotrolan 300 mg I/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 significante 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 lombar. 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 significante 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, cinqüenta e quatro pacientes foram submetidos ao exame cervical, 12 com punção cervical e 42 com punção lombar. Não foi observada tendências clara com relação à qualidade da visualização radiográfica entre os grupos de meio de contraste devido ao número pequeno de pacientes.

No estudo 1, para a área lombar, uma proporção estatisticamente significante maior de filmes foi classificada como excelente com VISIPAQUE 320 em comparação com Omnipaque 300 ($p=0,006$). Não houve diferença entre VISIPAQUE 270 e Omnipaque 300 ($p=0,43$).

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

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 mg I/mL. Embora apenas uma diferença mínima na qualidade radiográfica a favor do iodixanol 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 iodixanol em exames mielográficos é considerada bastante apropriada.

USO PEDIÁTRICO

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

Referências

1. J.A. Hill et al. Iodixanol, a new isosmotic nonionic contrast agent compared with iohexol in cardiac angiography. *Am J Cardiol* 74: 53-63, 1994.
2. N.E. Klow et al. Iodixanol in cardioangiography in patients with coronary artery disease. *Acta Radiologica* 34 Fasc 1:72-77, 1993.
3. R.Roriz et al. Comparaison de l'iodixanol (Visipaque®) et de l'ioxaglate (Hexabrix®) em coronaro-ventriculographie: une étude randoimisée em double aveugle. *J.Radiol* 80: 727-723, 1999.
4. V.C. Poirier et al. Double-blind, randomized comparison of iodixanol 320 and iohexol 300 for cerebral angiography. *Investigative Radiology* Vol 29, Supplement 2, S43-S44, 1994.
5. V.C. Poirier et al. Phase III Clinical Trial comparing iodixanol and iohexol in cerebral angiography. *Acad Radiol* 3:S495-S499, 1996.

6. Y. Palmers et al. A double-blind study comparing safety, tolerability and efficacy of iodixanol 320 mg I/mL and ioxaglate 320 mg I/mL in cerebral arteriography. European Journal of Radiology, 17: 203-209, 1993.
7. Jordan Rosenblum et al. Iodixanol and Ioxaglate in Adult Aortography and Peripheral Arteriography: A Phase III Clinical Trial. Acad Radiol 3: S514-S518, 1996.
8. U. Albrechtsson et al. Iodixanol – a new dimer – in aortofemoral angiography. Acta Radiol 33 (6): 611-3, 1992.
9. N.D.Pugh et al. Iodixanol in Femoral Arteriography (Phase III): A Comparative Double-Blind Parallel Trial Between Iodixanol and Iopromide. Clinical Radiol 47: 96-99, 1993.
10. Ö. Thorstensen et al. Iodixanol in femoral arteriography. Acta Radiologica 35, Fasc 6: 629-631, 1994.
11. H. Fountaine et al. Safety, Tolerance and Pharmacokinetics of Iodixanol Injection, a Nonionic, Isosmolar, Hexa-iodinated Contrast Agent. Acad Radiol 3: S475-S484, 1996.
12. R.L Siegle., M.L Gavant. Comparison of Iodixanol with Iohexol in Excretory Urography. Acad Radiol 3: S524-S527, 1996.
13. M.L. Gavant, RL Siegle. 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. R.I. Grossmann, M.T. Modic. A Randomized Comparison of Iodixanol and Iohexol in Adult Intracranial Computed tomography Scannin. Acad. Radiol. 3(3):S488-S494, 1996.
15. F.T. Lee et al. A Randomized Comparison of Iodixanol and Iohexol in Adult Body Computed Tomography Scanning. Acad. Radiol. 3(3): S500-S506, 1996.
16. T. Tytle et al. A Prospective, Parallel, Double-Blind Comparison of Iodixanol and Iohexol in Extremity Phlebography. Acad Radiol 3: S519-S523, 1996.
17. J.N. Dacher et al. Iodixanol in paediatric excretory urography: efficiency and safety compared to iohexol. Pediatr Radiol 28:112-114, 1998.
18. I.O. Skalpe et al. Myelography with a dimeric (iodixanol) and a monomeric (iohexol) contrast medium: a clinical multicentre comparative study. Eur Radiol 8: 1054-1057, 1998.
19. Y. Palmers et al. Comparison in mielography between iodixanol 270 and 320 mg I/ml and iotrolan 300 mg I/ml: a multicentre, randomized, parallel group, double-blind, phase III trial. Eur. Radiol 12: 686-691, 2002.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O iodixanol é um meio de contraste radiológico não-iônico, isosmolar, 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 de 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 mg I/mL	290	11,3	5,8
320 mg I/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 maioria dos parâmetros hemodinâmicos, clínico-químicos e da coagulação avaliados após a injeção intravenosa de iodixanol em voluntários saudáveis, não se detectou

qualquer desvio significativo com relação aos valores prévios à injeção. As poucas alterações observadas nos parâmetros laboratoriais foram leves e consideradas não apresentar 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 $\mu\text{mol/L}$, a utilização de VISIPAQUE resultou em 3% dos pacientes apresentando uma elevação na creatinina de $\geq 44.2 \mu\text{mol/L}$ e 0% dos pacientes com uma elevação de $\geq 88.4 \mu\text{mol/L}$. A liberação de enzimas (fosfatase alcalina e N-acetil- β -glicosaminidase) a partir das células tubulares proximais é menor que após injeções 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 freqüência cardíaca e o intervalo QT, bem como o fluxo sangüíneo 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 uma meia-vida média de distribuição de cerca de 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 à 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 uma 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 a 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

Uma história positiva de 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 corticosteróides ou antagonistas H₁ e H₂ da histamina.

O risco de reações sérias relacionadas ao uso de VISIPAQUE é considerado como remoto. Não obstante, os meios de contraste iodados podem causar reações anafilactoides ou outras manifestações de hipersensibilidade. Por conseguinte, deve-se planejar

antecipadamente uma conduta terapêutica com as medicações e os equipamentos necessários disponíveis para o tratamento imediato, para o caso de ocorrer uma reação séria. É aconselhável usar sempre uma cânula ou cateter permanente para acesso intravenoso rápido durante todo o procedimento radiográfico.

Os meios de contraste não-iônicos exercem menos efeitos sobre o sistema de coagulação *in vitro*, em comparação com os meios de contraste iônicos. Ao realizar procedimentos de cateterização vascular, deve-se ter atenção meticulosa com a técnica angiográfica e lavar o cateter com freqüência (por exemplo, com solução salina heparinizada) a fim de reduzir ao mínimo o risco de trombose e embolia relacionado ao procedimento.

Deve-se garantir uma hidratação adequada antes da administração do meio de contraste e depois dela. Isto se aplica, em especial, aos pacientes com mieloma múltiplo, diabetes mellitus, disfunção renal, bem como a lactentes, crianças pequenas e idosos. Os lactentes pequenos (< 1 ano de idade) e especialmente os recém-nascidos são suscetíveis a desequilíbrios eletrolíticos e alterações hemodinâmicas.

Deve-se também ter uma cautela especial com os pacientes com cardiopatias graves e hipertensão pulmonar uma vez que eles podem apresentar alterações hemodinâmicas ou arritmias.

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

Para prevenir a insuficiência renal aguda depois da administração de meios de contraste, deve-se ter uma 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 uma hidratação adequada. Se for necessário, através da manutenção de uma infusão IV desde antes do procedimento até que o meio de contraste tenha sido eliminado pelos rins;
- Evitar uma carga adicional sobre os rins sob a 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;
- Adiar a repetição do exame com meio de contraste até que a função renal retorne aos níveis prévios ao exame.

Pacientes diabéticos recebendo metformina

Existe um risco de desenvolvimento de acidose lática quando meios de contraste iodados são administrados a pacientes diabéticos tratados com metformina, particularmente naqueles com disfunção renal. Para reduzir o risco de acidose lática, 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 a seguir.

Creatinina sérica normal (<130 μ mol/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 permaneça dentro da faixa de normalidade.

Creatinina sérica anormal (>130 μ mol/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 for diminuída (se a creatinina sérica não aumenta) em relação aos resultados antes da administração do contraste.

Casos de emergência: Nos casos de emergência onde 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 instituídas: a metformina deve ser interrompida; O paciente deve ser completamente hidratado antes da administração do contraste e por 24 horas depois; A função renal (ex. 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 lática. O paciente deve ser observado para verificar se existem sintomas de acidose lática, os quais incluem vômito, sonolência, náusea, dor epigástrica, anorexia, hiperpneia, letargia, diarréia e sede.

O maior fator de risco para a nefropatia induzida por meio de contraste é a disfunção renal subjacente. Diabetes e o volume de meio de contraste iodado administrado são fatores contribuidores, na presença de disfunção renal. Preocupações adicionais são a desidratação, a perfusão renal comprometida e a presença de outros fatores que podem ser nefrotóxicos, como certas medicações ou cirurgia de grande porte.

Deve-se ter uma 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.

A administração de meios de contraste iodados pode agravar os sintomas da miastenia gravis. Aos pacientes com feocromocitoma submetidos a procedimentos invasivos, deve-se administrar alfa-bloqueadores como profilaxia para crises hipertensivas. Deve-se ter cuidado especial com os pacientes com hipertireoidismo. Aqueles com bócio multinodular podem estar sob risco de hipertireoidismo após a administração de meios de contraste iodados. Também deve-se ter em mente a possibilidade de indução de hipotireoidismo transitório em lactentes prematuros que recebem meios de contraste.

Não foram relatados casos de extravasamentos de VISIPAQUE, mas é provável que, devido à sua isotonicidade, o VISIPAQUE cause menos dor local e edema extravascular do que os meios de contraste hiperosmolares. Nos casos de extravasamento, recomendam-se a elevação e o resfriamento do local afetado como medidas de rotina. A descompressão cirúrgica pode ser essencial nos casos de síndrome de compartimento.

Tempo de observação

O paciente deve permanecer sob observação estreita durante 15 minutos após a última injeção, uma vez que a maioria das reações sérias ocorre neste período. 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 uma mielografia, o paciente deve permanecer em repouso com a cabeça e o tórax elevados cerca de 20° durante uma hora. Em seguida, ele pode deambular com cuidado, mas devendo evitar inclinar-se e abaixar-se. A cabeça e o tórax devem ser mantidos elevados durante as primeiras 6 horas, se o paciente permanecer no leito. Os pacientes suspeitos de terem um baixo limiar para convulsões devem ser observados durante este período. Os pacientes ambulatoriais não devem ser deixados totalmente a sós nas primeiras 24 horas.

Não é recomendável dirigir veículos ou operar máquinas durante as primeiras 24 horas

seguintes a um exame intratecal.

Gravidez e Lactação

Não se estabeleceu a segurança do VISIPAQUE para uso durante a gestação humana. Uma 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, evolução da gestação e evolução peri- ou pós-natal. Estudos de reprodução em ratas e coelhas não revelaram quaisquer evidências de redução da fertilidade ou de teratogenicidade devidas ao iodixanol.

Como a exposição à radiação deve, sempre que possível, ser evitada durante a gravidez, os benefícios de qualquer exame radiográfico, com ou sem meios de contraste, devem ser cuidadosamente ponderados contra um possível risco. O produto não deve ser usado na gravidez, a menos que o benefício sobrepuje o risco e o exame seja considerado essencial pelo médico.

O grau de excreção no leite humano é desconhecido, porém supõe-se que seja baixo. O aleitamento materno deve ser suspenso antes da administração de VISIPAQUE e não deve ser reiniciado até, no mínimo, 24 horas depois.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso de meios de contraste iodados pode resultar em um comprometimento transitório da função renal e isto pode precipitar uma acidose láctica em pacientes diabéticos que estejam recebendo metformina. Para as medidas de precaução, consulte a seção 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).

Interações Medicamento-Exame laboratorial

Todos os meios de contraste iodados podem interferir nas provas de 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 com exames de laboratório para bilirrubina, proteínas ou substâncias inorgânicas (por exemplo, ferro, cobre, cálcio e fosfato). Estas substâncias, portanto, não devem ser analisadas no dia do exame.

Uma elevação transitória e leve da creatinina sérica é comum depois da administração de meios de contraste iodados, mas não costuma ter importância clínica.

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 e protegido da luz, antes de seu uso.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de sua fabricação nas apresentações em frascos de vidro e de 36 meses nas apresentações em frascos de plástico.

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

Cuidados de administração

Como todos os produtos parenterais, VISIPAQUE deve ser inspecionado visualmente para detectar a presença de partículas, alteração da coloração e da integridade do recipiente, antes do seu uso.

O produto deve ser coletado dentro de uma seringa imediatamente antes do uso. Os frascos destinam-se a ser usados uma única vez; assim qualquer quantidade não usada deve ser descartada.

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 bombas infusoras

Os frascos de 500 mL de meio de contraste devem ser usados exclusivamente com bombas infusoras automáticas, aprovadas para este volume. Deve-se usar um único procedimento de perfuração.

O equipo que segue para o paciente, a partir da bomba injetora automática, deve ser trocado após cada paciente. A apresentação de 500 mL é 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 da bomba injetora automática.

Posologia

A dose pode variar segundo o tipo do exame, a idade, o peso, o débito cardíaco, o estado geral do paciente e a técnica utilizada. Em geral, se usam uma concentração e um 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 iodixanol com uma concentração de iodo um pouco menor. Deve-se garantir uma hidratação adequada antes e depois da 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
Uso intra-arterial		
• Arteriografias (adultos)		
cerebral seletiva	270/320 ⁽¹⁾ mg I/mL	5-10 mL por inj
aortografia	270/320 mg I/mL	40-60 mL por inj
periférica	270/320 mg I/mL	30-60 mL por inj.
visceral seletiva por ASD i.a.	270 mg I/mL	10-40 mL por inj
• Angiocardiografia		
Adultos		
Inj. ventricular esquerda e em raiz aórtica	320 mg I/mL	30-60 mL por inj
Arteriografia coronariana seletiva	320 mg I/mL	4-8 mL por inj
Crianças	270/320 mg I/mL	De acordo com a idade, peso e patologia (dose total máxima recomendada 10 mL/kg)

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

Indicação/exame	Concentração	Volume
Uso intravenoso		
• Urografia		
Adultos	270/320 mg I/mL	40-80 mL ⁽²⁾
Crianças < 7 kg	270/320 mg I/mL	2-4 mL /kg
Crianças > 7 kg	270/320 mg I/mL	2-3 mL/kg Todas as dosagens dependem da idade, peso corporal e patologia (máx. 50 mL)
• Venografia	270 mg I/mL	50-150 mL/perna
TC com contraste		
TC de crânio, adultos	270/320 mg I/mL	50-150 mL
TC de corpo, adultos	270/320 mg I/mL	75-150 mL
Crianças, TC de crânio e de corpo	270/320 mg I/mL	2-3 mL/kg até 50 mL (em alguns casos até 150 mL podem ser administrados)
Uso intratecal, somente adultos		
Mielografia torácica e lombar (injeção lombar)	270 mg I/mL ou 320 mg I/mL	10-12 mL ⁽³⁾ 10 mL ⁽³⁾
Mielografia cervical (injeção lombar ou cervical)	270 mg I/mL ou 320 mg I/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 uma dose total de 3,2 g de iodo.

9. REAÇÕES ADVERSAS.

Abaixo estão listadas possíveis reações adversas relacionadas a procedimentos radiográficos que incluíram o uso de VISIPAQUE.

As reações adversas associadas com VISIPAQUE são, em geral, leves a moderadas e transitórias por natureza. Reações sérias, assim como fatalidades, são observadas apenas em ocasiões muito raras.

Em geral, 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. 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 uma reação séria anafilactóide/choque.

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 uma reação vagal.

Todos os meios de contraste iodados podem interferir com os testes de função tireoidiana. A capacidade do tecido tireoidiano de se ligar ao iodo pode ser reduzida durante um período de até duas semanas. As altas concentrações do meio de contraste no soro e na urina podem interferir com a dosagem laboratorial *in vitro* de bilirrubinas, proteínas ou substâncias inorgânicas (p.ex., ferro, cobre, cálcio e fosfato). Portanto, essas substâncias não devem ser dosadas no dia do exame.

Administração intravascular (via intravenosa, via intra-arterial)

Reação incomum (>1/1000 e < 1/100): hipersensibilidade, cefaleia, náusea, vômito, sensação de calor.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1000): vertigem, arritmia, hipotensão, tosse, dor, febre.

Reação muito rara (> 1/10.000): distúrbio sensorial, cegueira transitória, hipertensão, isquemia, dispneia, dor/desconforto abdominal, insuficiência renal aguda, sensação de frio.

Outras reações também observadas, porém a incidência não pode ser determinada pela ausência de dados clínicos: reação anafilactóide, choque anafilático, estado confusional, disfunção motora, convulsão, hipocinesia ventricular, isquemia miocárdica, espasmo arterial, trombose, tromboflebite, edema pulmonar não-cardiogênico, artralgia, iodismo.

Administração intratecal

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

Irritação meníngea associada a fotofobia e meningismo e meningite química franca foram observados com outros meios de contraste iodados não-iônicos. Também deve-se considerar a possibilidade de meningite infecciosa. De modo semelhante, as manifestações de uma disfunção cerebral transitória foram detectadas em situações muito raras com o uso de outros meios de contraste iodados não-iônicos. As manifestações incluíram convulsões, confusão transitória, ou disfunção motora ou

sensitiva transitória. Alterações do EEG são encontradas em alguns desses pacientes.

Reação incomum (>1/1000 e < 1/100): cefaleia, vômito.

Outras reações: vertigem, náusea, dor no local da injeção.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Uma superdosagem é improvável em pacientes com uma 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 uma superdosagem accidental, 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.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS- 1.8396.0002.

Farm. Resp.: Cristiane V. Pacanaro – CRF/SP nº 22.372.

Fabricado por

GE Healthcare Ireland
Cork, Irlanda

Embalado por:

GE Healthcare (Shanghai) Co. Ltd
Xangai, China

Importado por

**GE Healthcare do Brasil Comércio e Serviços
para Equipamentos Médico-Hospitalares LTDA.**
Av. das Nações Unidas, 8501, 3º andar e 4º andar (parte)
São Paulo – SP
CNPJ 00.029.372/0001-40

SAC 0800 122 345

www.gehealthcare.com

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



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	25/06/12	Aprovação inicial