

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİSGRAF 370 mgI/ml enjeksiyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:	mg/mL
İopromid	768,86 mg

Yardımcı madde(ler):

Kalsiyum disodyum EDTA	0,10 mg
------------------------	---------

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için çözelti içeren flakon

Berrak, partikülsüz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tanı amaçlı kullanım içindir!

Damar içi ve vücut boşluklarında kullanım içindir.

Bilgisayarlı tomografide (BT), arteriyografi ve venografide, intravenöz/intraarteriyel dijital subtraksiyon anjiyografisinde (DSA) intravenöz ürografide, ERKP (endoskopik retrogradkolanjiyopankreatografi) kullanımında, artrografi ve diğer vücut boşluklarının tetkikinde kontrastı artırmak amacıyla kullanılır. Özellikle anjiyokardiyografi içindir.

İntratekal kullanılmaz.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Diyet önerileri

İncelemeden iki saat öncesine kadar normal diyetle devam edilebilir. Son iki saat içerisinde ise hasta yemekten kaçınmalıdır.

Hidrasyon

İntravasküler kontrast madde verilmeden önce ve sonra yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Bu özellikle multipl miyelomlu, diabetes mellituslu, poliüridi, oligüridi, hiperürisemili hastalar için olduğu gibi, yenidoğanlar, süt çocukları, küçük çocuklar ve yaşlı hastalar için de geçerlidir.

Yenidoğanlar (< 1 ay) ve süt çocukları (1 ay – 2 yaş)

Küçük çocuklar (yaş < 1 sene) ve özellikle yenidoğanlar elektrolit dengesizliğine ve hemodinamik değişikliklere karşı çok hassastır. Verilen kontrast madde miktarı, radyolojik işlemin teknik performansı ve hastanın durumu hususunda dikkatli olunmalıdır.

Anksiyete

Belirgin heyecan durumu, anksiyete ve ağrı yan etki riskini arttırabilir veya kontrast maddeye bağlı reaksiyonları şiddetlendirebilir. Bu tür hastalara bir sedatif verilebilir.

Kullanımdan önce ısıtma

Kullanımdan önce vücut ısısına getirilen kontrast madde daha iyi tolere edilir ve azalan viskozite nedeniyle daha kolay enjekte edilir. Bir ısıtıcı kullanılarak, inceleme gününde gerekli olacağı hesaplanan miktar kadar şişe 37 dereceye kadar ısıtılmalıdır. Güneş ışınından korunduğunda, daha uzun süreli ısıtmaların da kimyasal saflığı değıştirmediği gösterilmiştir. Ancak bu süre üç ayı aşmamalıdır.

Test

Herhangi bir öngörü değeri olmadığından az miktar test dozu kontrast madde kullanılarak duyarlılık testi yapılması önerilmez. Ayrıca, kendi başına test dozu da ciddi ve hatta ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

İntravasküler kullanım için dozaj

Belirgin kardiyovasküler veya renal yetmezlik şikayetleri olan ve genel durumu kötü olan hastalarda, kontrast madde dozu mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır. Bu hastaların renal fonksiyonlarının en az incelemeden sonraki 3 gün süresince izlenmesi tavsiye edilir.

Doz yaşa, ağırlığa, klinik problem ve tetkik tekniğine uyarlanmalıdır.

Aşağıda verilen dozlar sadece öneridir ve 70 kg ağırlığındaki ortalama bir yetişkinin dozuna tekabül etmektedir. Dozlar tek bir enjeksiyon için veya vücut ağırlığının kilogramı başına aşağıda gösterildiğı gibi verilmiştir.

Genellikle vücut ağırlığının (VA) kilogramı başına 1,5 gram iyot iyi tolere edilmektedir.

Ayrı uygulamalar arasında vücuda, yükselen osmolalitenin interstisyel sıvı tarafından normale döndürülebilmesi için yeterli süre verilmelidir. Bazı özel durumlarda erişkinlerde 300 – 350 mL'lik dozu aşmak gerekiyorsa, ilave su ve mümkünse elektrolitler verilmelidir.

Tek enjeksiyon için önerilen dozlar:

Konvansiyonel anjiyografi

Torakik aortagrafi = 50 – 80 mL VİSGRAF 370 (İopromid 300 ve İopromid 370)

Anjiyokardiyografi

Kalp ventrikülleri = 40 – 60 mL VİSGRAF 370

İntrakoroner = 5 – 8 mL VİSGRAF 370

İntravenöz DSA

30 – 60 ml VİSGRAF 370'in i.v. bolus şeklinde enjeksiyonu (akım hızı: kubital vene 8 – 12 mL/san, 10 – 20 mL/san vena cava'ya) sadece büyük damarların kontrastlı gösterimi için

önerilir. Venlerde kalan kontrast madde miktarı; hemen izotonik sodyum klorür çözeltisinin bolus olarak verilmesi ile azaltılabilir ve diagnostik amaçlı kullanılabilir.

Yetişkinlerde = 30 – 60 mL VİSGRAF 370

İntraarteriyel DSA

Konvansiyonel anjiyografide kullanılan doz ve konsantrasyonlar intraarteriyel DSA (dijital substraksiyon anjiyografi) için azaltılabilirler.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Spiral BT, tek - fakat özellikle çok dilim tekniğinde tek bir nefes tutma sırasında veri hacmine çabucak ulaşılmasını sağlar. i.v. verilen bolus dozun, ilgilenilen bölgede (artışın piki, zamanı ve süresi) etkisini optimize etmek için otomatik güç enjektörünün kullanılması ve bolus izleme özellikle önerilir.

Tüm vücut BT

Bilgisayarlı tomografide; gerekli olan kontrast madde dozları ve veriliş hızı, incelenecek organa, diagnostik probleme ve özellikle kullanılan tarayıcıların farklı tarama ve görüntü oluşturma sürelerine bağlıdır.

Kraniyal BT

Erişkinlerde: 1,0 – 1,5 mL / kg vücut ağırlığı VİSGRAF 370

İntravenöz Ürografi

Yenidoğanların ve süt çocuklarının henüz tam olgunlaşmamış nefronlarının fizyolojik konsantrasyon yetersizliği relatif olarak daha yüksek dozda kontrast madde gerektirir.

Takip eden dozlar önerilir (VA: Vücut Ağırlığı).

Yenidoğanlarda (<1 ay) kg başına 1,2 g iyot = 3,2 mL/kg VA VİSGRAF 370

Süt çocuklarında (1ay–2 yaş) kg başına 1,0 g iyot = 2,7 mL/kg VA VİSGRAF 370

Küçük çocuklarda (2–11 yaş) kg başına 0,5 g iyot = 1,4 mL/kg VA VİSGRAF 370

Ergen ve yetişkinlerde kg başına 0,3 g iyot = 0,8 mL/kg VA VİSGRAF 370

Özel endikasyonlarda gerekli görüldüğü takdirde doz artırımını olasıdır.

Vücut boşluklarında kullanım için dozlar

Artrografi, histerosalpingografi ve ERKP sırasında, kontrast madde enjeksiyonları fluoroskopi ile izlenmelidir.

Tek enjeksiyon için önerilen dozlar:

Doz, hastanın yaşına, ağırlığına ve genel durumuna bağlı olarak değişebilir. Ayrıca klinik problem, inceleme tekniği ve incelenecek bölgeye de bağlıdır. Aşağıda verilen dozlar sadece öneridir ve normal bir erişkin için ortalama dozlardır.

Artrografi

5 – 15 mL VİSGRAF 370

ERKP: Doz, genellikle klinik problem ve görüntülenecek yapının boyutuna dayanır.

Diğer: Doz, genellikle klinik problem ve görüntülenecek yapının boyutuna dayanır.

Uygulama şekli:

Kontrast maddenin intravasküler uygulanması mümkünse hasta yatar durumdayken yapılmalıdır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Şayet mümkünse; VİSGRAF i.v. bolus olarak, tercihen bir otomatik enjektör ile verilmelidir. Sadece yavaş tarayıcılarda, relatif sabit – her ne kadar maksimum değilse de – kan seviyesi sağlamak için, total dozun yarısı bolus olarak verilmeli ve gerisi 2–6 dakika içinde uygulanmalıdır.

İntravenöz ürografi

VİSGRAF 370'in sözü edilen dozlarda ve 1-2 dakika içinde uygulanmasını takiben, böbrek parankiminin 3-5 dakika sonra, böbrek pelvisi ve üreterlerinin 8-15 dakika sonra kontrasttan zengin görünüşleri elde edilir. Film için, genç hastalarda erken süreler, yaşlılarda geç süreler seçilmelidir.

Normalde, ilk filmin kontrast maddenin verilmesinden 2 – 3 dakika sonra çekilmesi önerilir. Yenidoğanlarda, süt çocuklarında ve renal fonksiyonu bozuk olanlarda daha geç filmler üriner sistemin daha iyi görüntülenmesini sağlayabilir.

Özel popülasyonlara ait ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği:

Belirgin renal yetmezlik şikayetleri olan ve genel durumu kötü olan hastalarda, kontrast madde dozu mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır. Bu hastaların renal fonksiyonlarının en az incelemeden sonraki 3 gün süresince izlenmesi tavsiye edilir.

Karaciğer yetmezliği:

Verilen dozun yalnızca %2'si feçes ile atıldığından ve metabolize olmadığından, iopromid eliminasyonu karaciğer işlevlerinin bozulmasından etkilenmez. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığı düşünülmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

İntravenöz ürografi

Yenidoğanların ve süt çocuklarının henüz tam olgunlaşmamış nefronlarının fizyolojik konsantrasyon yetersizliği relatif olarak daha yüksek dozda kontrast madde gerektirir.

Takip eden dozlar önerilir (VA: Vücut Ağırlığı).

Yenidoğanlarda (<1 ay) kg başına 1,2 g iyot = 3,2 mL/kg VA VİSGRAF 370

Süt çocuklarında (1ay–2 yaş) kg başına 1,0 g iyot = 2,7 mL/kg VA VİSGRAF 370

Küçük çocuklarda (2–11 yaş) kg başına 0,5 g iyot = 1,4 mL/kg VA VİSGRAF 370

Geriyatrik popülasyon:

Vasküler patoloji ve nörolojik bozukluklar nedeni ile, yaşlılarda iyotlu kontrast maddelere karşı aşırı reaksiyon riski artmaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- İntratekal kullanım,
- Pediyatrik hastalarda uzun süreli açlık ya da kontrast madde enjeksiyonu öncesinde laksatif kullanımı durumunda kontrendikedir.
- VİSGRAF, etkin madde ya da ilacın diğer bileşenlerine karşı aşırı duyarlılığı olan ve önceden kontrast maddeye karşı reaksiyon görülen kişilerde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bütün endikasyonlar için:

Takip eden uyarı ve önlemler her türlü uygulama için geçerli olmasına rağmen, bahsedilen riskler intravasküler uygulamalarda daha yüksektir.

Özel Uyarılar

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

VİSGRAF kardiyovasküler, solunum ve kutanöz belirtilerle karakterize anafilaktoid / hipersensitivite ya da diğer idiosinkratik reaksiyonlarla ilişkili olabilir.

Hafif dereceden şoku da içeren şiddetli dereceye dek alerji benzeri reaksiyonların ortaya çıkması mümkündür (Bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların çoğu uygulamadan sonraki ilk 30 dakika içinde ortaya çıkar. Bununla birlikte geç reaksiyonlar da (saatler ya da günler sonra) ortaya çıkabilir.

Hipersensitivite reaksiyonu riski bronşiyal astım ya da diğer alerjik hastalık öyküsü olanlarda daha yüksektir.

Özellikle VİSGRAF veya yardımcı maddelerine aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda veya daha önce başka bir iyotlu kontrast maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda, aşırı duyarlılık reaksiyonu (şiddetli reaksiyonlar dahil) riskinin artmış olması nedeniyle dikkatli bir risk/yarar yargılaması gerekmektedir. Fakat bu tür reaksiyonlar düzensiz ve öngörülemez tabiatlıdır.

Beta blokör kullanırken bu tür reaksiyonlar gelişen hastalar beta agonist tedavisi etkilerine karşı dirençli olabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Şiddetli hipersensitivite reaksiyonu durumunda kardiyovasküler hastalığı olan hastalar ciddi ya da ölümcül sonuçlanımlara daha yatkındır.

Uygulama sonrası şiddetli hipersensitivite reaksiyonları olasılığı nedeniyle hastaların işlem sonrasında gözlenmesi önerilir.

Tüm hastalar için acil önlemlerin uygulanması için hazırlık yapılmış olması gereklidir.

Akut alerji benzeri reaksiyon riski artmış hastalarda, önceden orta ya da şiddetli akut reaksiyon, astım ya da tıbbi tedavi gerektiren alerjisi olmuş hastalarda bir kortikosteroid rejimi ile premedikasyon yapılması düşünülebilir.

Tiroid disfonksiyonu

Özellikle hipertiroidizm veya guatr olduğu bilinen veya olduğundan şüphelenilen hastalarda, iyotlu kontrast maddeler hipertiroidizme ve tirotoksik krize neden olabileceği için dikkatli bir risk/yarar değerlendirmesi yapılmalıdır. Hipertiroidizm olduğu bilinen veya şüphelenilen olgularda VİSGRAF uygulamasından önce tiroid fonksiyonu ölçümü ve/veya koruyucu tireostatik medikasyon kararı alınabilir.

Hidrasyon

Kontrast madde kaynaklı nefrotoksisite riskini en aza indirmek için intravasküler ve intratekal VİSGRAF uygulaması öncesi ve sonrasında hidrasyonun yeterli olduğundan emin olunmalıdır (Bkz. “İntravasküler kullanım” – ‘Böbrek yetmezliği’). Bu özellikle multipl miyelom, diabetes mellitus, poliüri, oligüri, hiperürisemili hastalarda, yenidoğanda, küçük çocuklarda ve yaşlılarda önemlidir.

Yaşlılar

Vasküler patoloji ve nörolojik bozukluklar nedeni ile, yaşlılarda iyotlu kontrast maddelere karşı aşırı reaksiyon riski artmaktadır.

Serebral arteriyoskleroz ya da pulmoner amfizem

Serebral arteriyoskleroz ya da pulmoner amfizem olan hastalarda tetkik gereksiniminin dikkatle gözden geçirilmesi gerekebilir.

İntravasküler kullanım

Böbrek bozukluğu

VİSGRAF’ın intravasküler uygulanmasından sonra böbrek fonksiyonunun geçici bozukluğu şeklinde görülen “kontrast maddelere bağlı nefrotoksisite” oluşabilmektedir. Akut böbrek yetmezliği çok nadir olgularda oluşabilmektedir.

Risk faktörleri şunları içerir, örn.:

- önceden var olan böbrek yetmezliği
- dehidrasyon
- diabetes mellitus
- multiple myelom / paraproteinemi
- tekrarlayan ve/veya yüksek dozlarda VİSGRAF

VİSGRAF uygulanacak hastalarda yeterli hidrasyonun sağlandığından emin olunmalı; hidrasyona tercihen intravasküler infüzyon şeklinde kontrast madde uygulamasından önce başlanıp, uygulamadan sonra devam edilmeli ve kontrast madde böbreklerden atılana kadar sürdürülmelidir.

Nefrotoksik ilaçlar, oral kolesistografik maddeler, arteriyel klemp, renal arteriyel anjiyoplasti, büyük cerrahi girişim vb. gibi böbreklerde ek zorlamaya neden olan durumlardan kontrast madde atılana kadar kaçınılmalıdır.

Böbrek fonksiyonu tetkik öncesindeki seviyeye dönene kadar yeni kontrast madde tetkikleri ertelenmelidir.

İyotlu kontrast maddeler diyalizle temizlenebildiğinden diyaliz hastaları, radyolojik işlemler için VİSGRAF alabilirler.

Kardiyovasküler hastalıklar

Önemli kardiyak hastalığı veya ciddi koroner arter hastalığı olanlarda klinik olarak alakalı hemodinamik değişiklik ve aritmi geliştirme riski artmaktadır.

Kapak hastalıkları ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda kontrast madde verilmesi belirgin hemodinamik değişikliklere yol açabilir. Daha önceden kalp hastalığı olanlarda ve yaşlı hastalarda, iskemik EKG değişikliklerini ve majör aritmileri de içeren reaksiyonlar daha sıktır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda VİSGRAF'ın intravasküler enjeksiyonu pulmoner ödeme neden olabilir.

Merkezi sinir sistemi (MSS) bozuklukları

Nöbet öyküsü olan veya diğer MSS bozuklukları olan hastaların, VİSGRAF uygulamasıyla alakalı olarak, nöbet geçirme veya nörolojik komplikasyon riskleri artabilir. Serebral anjiyografi ve ilgili işlemlerde nörolojik komplikasyonların sıklığı daha yüksektir.

Feokromositoma

Feokromasitomalı hastalarda hipertansif kriz riski artabilir.

Anksiyete

Belirgin heyecan durumu, anksiyete ve ağrı yan etki riskini arttırabilir veya kontrast maddeye bağlı reaksiyonları şiddetlendirebilir. Bu tür hastalara bir sedatif verilebilir.

Miyelografi

VİSGRAF miyelografide kullanılmamalıdır.

Otoimmün bozukluğu olan hastalar

Önceden otoimmün bozukluğu olan hastalarda şiddetli vaskülitis veya Stevens-Johnson benzeri sendrom olguları bildirilmiştir.

Miyastenia gravis

VİSGRAF uygulanması miyastenia gravis semptomlarını artırabilir.

Alkolizm

Akut veya kronik alkolizm kan-beyin bariyeri geçirgenliğini arttırabilir. Bu da kontrast maddenin serebral dokuya geçişini kolaylaştırarak, muhtemel MSS reaksiyonlarına yol açar. Düşük nöbet eşiği olasılığı nedeniyle de alkoliklerde ve ilaç bağımlılarında da dikkatli davranılmalıdır.

Tromboembolik olaylar

Non-iyonik kontrast maddelerin bir özelliği normal fizyolojik fonksiyonlar ile çok az etkileşmeleridir. Bunun bir sonucu olarak da, in vitro koşullarda non-iyonik kontrast maddenin antikoagulan etkisi iyonik kontrast maddeden daha azdır. Kontrast maddeden başka ilave birçok faktör de tromboembolik olayların gelişimine katkıda bulunur. Bunlara, işlem süresi, enjeksiyon sayısı, kateter ve şırınga materyali, altta yatan hastalığın durumu ve beraber kullanılan medikasyon da dahildir. Bu nedenle vasküler kateterizasyon işlemi uygularken bunlar göz önünde bulundurulmalı, anjiyografik tekniğe tamamen uyulmalı, kateteri sık sık serum fizyolojik (mümkünse heparin ilavesi ile) ile yıkamalı ve işleme bağlı trombüs ve embolizm riskini azaltmak için işlemin süresi de kısaltılmalıdır.

Cam enjektör yerine plastik enjektör kullanılmasının *in vitro* pıhtılaşma olasılığını azalttığı, fakat ortadan kaldırmadığı bildirilmiştir.

Trombüs ve embolizm oluşturabilme riski nedeni ile hemosistüri hastalarda dikkat edilmesi önerilir.

Diğer vücut boşluklarında kullanım

Histerosalpingografi yapılmadan önce gebelik olasılığı elimine edilmelidir.

Safra yolları ve salpinks inflamasyonu, ERCP ve histerosalpingografi işlemleri sonrası reaksiyon riskini artırır.

Aspirasyon, intestinal oklüzyon ve periton boşluğuna ekstraluminal sızma riski altında olduklarından, yenidoğanların, süt çocuklarının ve çocukların gastrointestinal tetkiklerinde rutin olarak düşük osmolar, suda çözünür kontrast maddeler kullanılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her 1 mL'lik dozunda 1mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Yani aslında sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Biguanidler (metformin): İntravasküler VİSGRAF kullanımı nedeniyle geçici böbrek bozukluğu oluşması, biguanid kullanan hastalarda birikime ve laktik asidoz gelişmesine yol açabilir. Önlem olarak kontrast madde uygulamasından 48 saat önce biguanidler kesilmeli ve

uygulamadan en az 48 saat sonrasına ve temel böbrek fonksiyonu geri kazanılana dek başlanmamalıdır.

Nöroleptiklerin ve antidepresanların birlikte kullanımı nöbet eşiğini düşüreceğinden, kontrast madde kullanımına bağlı reaksiyonlarda artış olabilir.

Beta blokörler: Beta blokör alırken aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastalar beta agonistlerin tedavi edici etkilerine dirençli olabilirler (Bkz. 4.4).

İnterlökin-2: Daha önce interlökin-2 ile tedavi görmek (birkaç haftaya kadar), VİSGRAF'a karşı gecikmiş tip reaksiyon gösterme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.

Diagnostik testlerle etkileşme

Radyoizotoplar: VİSGRAF uygulamasından sonra birkaç hafta süreyle radyoizotop alımının azalmasına bağlı olarak tirotropik radyoizotoplarla tiroid hastalıklarının teşhis ve tedavisi engellenebilir.

Gıda ile etkileşimler

Karın, böbrek ve mesane incelemelerinden önceki iki gün, hasta, özellikle bezelye, fasulye, mercimek gibi gaz yapan besinlerden, salatalardan, meyvalardan, siyah ve taze ekmekten ve her türlü pişmemiş sebzeden uzak durmalıdır.

Kontrast madde kaynaklı nefrotoksisite riskini en aza indirmek için intravasküler ve intratekal VİSGRAF uygulaması öncesi ve sonrasında hidrasyonun yeterli olduğundan emin olunmalıdır (Bkz. "İntravasküler kullanım" – "Böbrek yetmezliği"). Bu özellikle multipl miyelom, diabetes mellitus, poliüri, oligüri, hiperürisemili hastalarda, yenidoğanda, küçük çocuklarda ve yaşlılarda önemlidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Küçük çocuklar (yaş < 1 sene) ve özellikle yenidoğanlar elektrolit dengesizliğine ve hemodinamik değişikliklere karşı çok hassastır. Verilen kontrast madde miktarı, radyolojik işlemin teknik performansı ve hastanın durumu hususunda dikkatli olunmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi C'dir

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

VİSGRAF'ın diagnostik görüntüleme için uygulanan tek kullanımlık bir preparat olmasından dolayı ilave bir kontrasepsiyon yöntemi gerektirmemektedir.

Gebelik dönemi:

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve veya/

doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

VİSGRAF gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelikte X ışınli tetkiklerden kaçınılmalıdır. Gebe kadınlarda yeterli ve kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Non-iyonik kontrast maddelerin gebelerdeki kullanımının güvenli olduğuna dair yeterli veri mevcut değildir. Mümkün olduğunca gebelikte radyasyondan kaçınılmalıdır ve kontrast madde olsun veya olmasın X-ışınli tetkikin yararları olası risklere karşı özenle tartılmalıdır.

Hayvan çalışmaları, insanlarda tanısai iopromid uygulamasını takiben gebeliğe, embriyonal/fötal gelişime, doğuma veya doğum sonrası gelişime zararlı bir etki göstermemektedir.

Laktasyon dönemi:

Emzirilen bebeklerde VİSGRAF'ın güvenliliği araştırılmamıştır. Kontrast madde anne sütüne çok az miktarda geçebilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilinmemektedir. Ancak reaksiyon riski nedeniyle, son enjeksiyondan sonraki 1 saat içerisinde araç ya da makine kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4.).

4.8. İstenmeyen etkiler

İyotlu kontrast madde kullanımı ile alakalı istenmeyen etkiler genellikle hafif veya orta şiddette olup, geçici karakterdedir. Bununla birlikte şiddetli, hayatı tehdit eden reaksiyonlar ve hatta ölüm de bildirilmiştir. Bulantı, kusma, ağrı hissi ve genel sıcaklık hissi en sık kayıt edilen reaksiyonlardır.

Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tüm endikasyonlar:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaktoid reaksiyonlar, aşırı duyarlılık

Seyrek: Anafilaktoid şok (ölümcül olgular dahil)

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Tiroid fonksiyon değişiklikleri, tirotoksik kriz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, huzursuzluk

Seyrek: Parestezi/hipoestezi, konfüzyon, anksiyete, ajitasyon, amnezi, konuşma bozuklukları, somnolans, bilinç kaybı, koma, tremor, konvülsiyon, parezi/paralizi, serebral iskemi/infarkt, inme, geçici kortikal körlük*

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık/rahatsız görme

Seyrek: Konjonktivit, lakrimasyon

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: İşitme bozuklukları

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Aritmi

Seyrek: Palpitasyon, göğüs ağrısı/sıkışması, bradikardi, taşikardi, kardiyak arrest, kalp yetmezliği, miyokard iskemisi/infarktüsü, siyanoz

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Vazodilatasyon

Seyrek: Hipotansiyon, hipertansiyon, şok, vazospazm*, tromboembolik olaylar*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Aksırık, öksürük

Seyrek: Rinit, dispne, mukoza şişliği, astım, ses kısıklığı, larinks/farinks/dil/yüz ödemi, bronkospazm, larinks/farinks spazmı, pulmoner ödem, solunum yetmezliği, solunum aresti

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Kusma, tat bozuklukları

Seyrek: Boğaz irritasyonu, disfaji, tükürük bezlerinin şişmesi, karın ağrısı, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Ürtiker, pruritis, döküntü, eritem

Seyrek: Anjiyoödem, mukokutanöz sendrom (örn. Stevens-Johnson's veya Lyell sendromu)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek bozukluğu*

Seyrek: Akut böbrek yetmezliği*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Sıcaklık veya ağrı hisleri, baş ağrısı

Yaygın olmayan: Kırıklık, titreme, terleme, vazovagal reaksiyonlar

Seyrek: Pallor, vücut ısısı değişiklikleri, ödem, ekstremitelerde ağrı, hafif sıcaklık ve ödem, inflamasyon ve doku hasarı

*yalnızca intravasküler kullanımda

Görülme sıklığı tahminleri 3900'den fazla hastada yapılan ruhsat öncesi çalışmalardan, 74000'den fazla hastada yapılan ruhsat sonrası çalışmalardan ve ayrıca spontan bildirimler ile literatürden elde edilen verilere dayanmaktadır (Görülme sıklığı tahminleri ağırlıklı olarak intravasküler kullanıma dayanmaktadır.).

ERKP:

Yukarıda listelenmiş olan istenmeyen etkilere ek olarak, ERKP sırasında şu istenmeyen etkiler de oluşabilir: Pankreatik enzim seviyesi yüksekliği (sık), pankreatit (nadir).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensupları herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hayvanlarda yapılan akut toksisite çalışmaları, VİSGRAF kullanımını izleyen akut zehirlenme riski göstermemiştir.

Intravasküler aşırı doz

Sıvı ve elektrolit dengesizliği, böbrek yetmezliği, kardiyovasküler ve pulmoner komplikasyonlar gibi semptomları içerebilir.

Sıvı, elektrolit ve böbrek fonksiyonları takip edilmedir. Aşırı doz tedavisi vital fonksiyonları desteklemek yönünde olmalıdır.

VİSGRAF diyaliz edilebilir. İnsanlarda kaza ile intravasküler aşırı doz durumunda, su ve elektrolit kayıpları infüzyon ile karşılanmalıdır. Renal fonksiyonun en az takip eden 3 gün süresince izlenmesi gerekir. Şayet gerekliyse, hastanın sisteminden kontrast madde yükünü atmak için hemodiyaliz kullanılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İyotlu X ışınına kontrast maddeler

ATC kodu: V08AB05

Etki mekanizması

VİSGRAF'daki kontrast oluşturuucu madde triiyotlu isoftalik asidin bir türevidir ve içinde sıkı bir şekilde bağlanan iyot, röntgen ışınlarını absorbe eder.

VİSGRAF'ın kontrast oluşturucu maddesi iopromid, triiyotlu, noniyonik, suda çözünebilen, 791,12 mol ağırlığına sahip bir röntgen kontrast maddesidir. VİSGRAF 370'ın fiziko-kimyasal özellikleri aşağıda gösterilmiştir.

İyot konsantrasyonu (mg/ml)	370 mg I/ml
37°C'de osmolalite (osm/kg H ₂ O)*	1120*
Yoğunluk (g/ml)	
20°C'de	1,399
37°C'de	1,397
pH değeri	6,5-8,0

*Donma noktası alçılması metodu ile 37 °C 'deki solüsyon direkt olarak ölçülerek çalışılmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Dağılım:

İntravenöz uygulamayı takiben, VİSGRAF hızla ekstrasellüler alanda, 3 dakikalık bir yarılanma ömrü ile dağılır.

Plazmada mL başına 1,2 mg I konsantrasyonunda plazma proteinlerine bağlanma oranı % 0,9 ± 0,2'dir. Kan-beyin engelini aşamaz, ancak plasentadan (tavşan) az miktarda geçebilmektedir. VİSGRAF'ın (1-5 dak. süre içinde) intravenöz bolus enjeksiyonundan 5 dakika sonra, dozun yaklaşık % 28 ± 6'sı, uygulanan hacme bağlı olmaksızın, total plazma volümünde bulunur.

Biyotransformasyon:

Geçerli klinik dozların uygulanması sonucu insanda iopromidin metabolitlerine rastlanmaz.

Eliminasyon:

Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda eliminasyon yarılanma ömrü, uygulanan doza bağlı olmaksızın yaklaşık 2 saatte gerçekleşmektedir. Diagnostik amaçlar için tavsiye edilen dozlarda, VİSGRAF tümüyle glomerülerden filtre edilir. Renal itrah, enjeksiyondan 30 dakika sonra verilen dozun yaklaşık % 18'i, 3 saat sonra yaklaşık % 60'ı ve 24 saat sonra yaklaşık % 92' sidir. Toplam klerens düşük dozda (150 mg I/mL) 110 mL/dak., yüksek dozda (370 mg I/mL) 103 mL/dak.' dır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

İleri derecede böbrek yetersizliği olan hastalarda, non-iyonik kontrast maddeler diyaliz ile atılır. Dozun sadece %1,5'i 3 gün sonra feçesle atıldığından, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, atılım etkilenmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Preklinik veriler, güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksikite ve reproduksiyon toksisitesi çalışmalarından hareketle insanlarda bir riske işaret etmemektedir.

Sistemik toksisite

Tekrarlanan günlük intravenöz uygulamaları takiben yapılan deneysel sistemik tolerans çalışmalarında VİSGRAF'ın insanda diagnostik uygulamasına karşı bir bulgu oluşmamıştır.

Genotoksikite, karsinogenesite

Genotoksik aktivite (gen-, kromozomal-, ve genom mutasyon testleri) ile ilgili çalışmalarda ise ne *in vitro* ne de *in vivo* olarak VİSGRAF'ın mutajenik etkisine rastlanmamıştır.

Genotoksik etkilerin olmadığı ve metabolik stabilite, farmakokinetik özellikleri ve hızlı büyüyen dokular üzerine toksik etkilerin olmaması göz önüne alındığında, ve genellikle VİSGRAF diagnostik amaçla tek doz uygulandığından dolayı, insan için hiçbir karsinogenik etki riski bulunmamaktadır.

Lokal tolerans ve temas duyarlılık potansiyeli

Tekrarlanan intravenöz, tek doz intraarteriyel, intramüsküler, paravenöz, intraperitoneal ve konjonktival uygulamaları takiben yapılan lokal tolerans çalışmaları, damarlarda, paravenöz dokularda, subaraknoidal boşlukta veya mukozada; ya hiç ya da çok hafif lokal yan etkiler beklenebileceğine dair bulgular vermiştir.

Temas duyarlayıcı etkisine dair çalışmalarda, herhangi bir hassaslaştırıcı potansiyel görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum disodyum EDTA

Trometamol

Dilue hidroklorik asit (%10)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Olası geçimsizlik riskinden kaçınmak için diğer ilaçlar ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işık ve x-ışınlarından koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda 1 adet, klorobütilbutil kauçuk tıpa ve alüminyum flip tear off kapak ile kapatılmış renksiz Tip II cam flakonda; 50mL, 100mL ve 200mL hacimlerde bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

VİSGRAF kullanımdan önce vücut sıcaklığına uygun ısıya getirilmelidir.

Görsel İnceleme:

VİSGRAF, kullanıma hazır berrak, renksiz ila soluk sarı arası renkte bir solüsyon olarak kullanıma sunulmuştur.

Kontrast madde kullanım öncesinde görsel olarak incelenmeli ve renk değişikliği görüldüğünde, partikül mevcudiyetinde (kristalleşme dahil) ya da şişede hasar görüldüğünde kesinlikle kullanılmamalıdır. VİSGRAF oldukça konsantre bir çözelti olduğundan, nadir olarak kristalleşme (sütümsü bulanık görünüş ve / veya dipte çökme veya çözeltide kristaller) oluşabilir.

Flakonlar

İncelemenin hemen öncesine dek kontrast madde solüsyonu enjektöre veya infüzyon setine bağlı infüzyon şişesine çekilmemelidir.

Tıptan solüsyona çok sayıda mikropartikülün geçmemesi için kapak hiçbir zaman birden çok kez delinmemelidir. Lastik tıpanın delinmesi ve kontrast maddenin çekilmesi için uzun uçlu ve maksimum 18 G çaplı kanüller önerilir (Lateral deliği olan bu işe uygun çekiş kanülleri örn. Nocore-Admix kanülleri, özellikle uygundur).

Bir tetkik sonrası artan kontrast madde solüsyonu tekrar kullanılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

AROMA İLAÇ SAN. LTD. ŞTİ.

Vakıflar OSB Mahallesi, Sanayi Caddesi, No:22/1 Kat:2

Ergene/TEKİRDAĞ

Tel: 0282 675 10 06

Faks: 0282 675 14 05

e-mail: info@aispharma.com

8. RUHSAT NUMARASI

2019/73

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 08.02.2019

Ruhsat yenileme tarihi: