

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 200 mg/ml soluzione iniettabile
IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 300 mg/ml soluzione iniettabile
IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 370 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 200 mg/ml

Principio attivo

lopamidolo 408,2 mg/ml
pari a iodio 200,0 mg/ml

IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 300 mg/ml

Principio attivo

lopamidolo 612,4 mg/ml
pari a iodio 300,0 mg/ml

IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 370 mg/ml

Principio attivo

lopamidolo 755,2 mg/ml
pari a iodio 370,0 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intra-arterioso, intratecale, endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni Terapeutiche

Neuroradiologia

- Radicolografia/mielografia (lombare, toracica, cervicale e mielografia totale della colonna vertebrale [standard o mediante tomografia computerizzata] per la determinazione della presenza di alterazioni a carico del midollo spinale, della radice dei nervi e del canale vertebrale).
- Cisternografia (tomografia computerizzata degli spazi subaracnoidei endocranici).
- Ventricolografia.
- Flebografia del plesso epidurale (venografia epidurale).
- Angiografia cerebrale (per determinare la presenza e la dimensione di alcune neoplasie [p. es., gliomi, adenomi

ipofisari, formazioni metastatiche] e lesioni non neoplastiche [p. es., infarto cerebrale, malformazioni arteriovenose, aneurismi]).

Angiografia

- Angiografia polmonare.
- Angiocardiografia, compresa l'arteriografia coronarica selettiva (per visualizzare lesioni e malformazioni del cuore e dei vasi sanguigni coronarici).
- Aortografia toracica o addominale.
- Arteriografia selettiva.
- Arteriografia periferica.

Venografia

- Venografia periferica (flebografia; visualizzazione delle vene in regioni di interesse).
- Cavografia (esame della vena cava superiore o inferiore).

Tomografia computerizzata con mezzo di contrasto intravascolare

- Rilevazione radiografica encefalica (per determinare la presenza e le dimensioni di neoplasie o di altre lesioni quali l'infarto cerebrale o le infezioni).
- Rilevazione radiografica del corpo (per il rilevamento e la valutazione di lesioni a livello di fegato, pancreas, reni, aorta, mediastino, cavità addominale, cavità pelvica e spazio retroperitoneale).

Urografia

- Urografia endovenosa (per valutare le anomalie del tratto urinario quali le ostruzioni dello stesso).
- Pielografia retrograda o anterograda.
- Uretrocistografia minzionale.
- Uretrografia ascendente.

Radiologia delle cavità del corpo

- Arthrografia (nella diagnosi delle malattie articolari posttraumatiche o degenerative).
- Fistelografia.
- Scialografia.
- Colangiografia perioperatoria e postoperatoria.
- Colangiopancreatografia (retrograda endoscopica; per la visualizzazione dei dotti biliare e pancreatico).

4.2. Posologia e Modo di Somministrazione **Informazioni necessarie prima dell'uso**

Al momento dell'esame il paziente deve essere digiuno e sufficientemente idratato. Se si esegue l'esame al mattino è opportuno il digiuno dalle ore 18.00 del giorno precedente nonché l'uso di un lassativo la sera antecedente l'indagine. Nei lattanti non devono essere usati lassativi e non si deve attuare il digiuno protratto. In urografia ed angiografia addominale la resa contrastografica sarà migliore se nell'intestino non vi saranno scorie alimentari o gas. Pertanto nelle 24 ore precedenti l'esame sono da evitarsi alimenti che producano scorie o meteorismo. E' opportuno tranquillizzare il paziente con il colloquio o con i farmaci per evitare stati d'ansia, che aumentano il rischio di effetti collaterali gravi.

I pazienti ai quali devono essere somministrati mezzi di contrasto organiodati per via intravascolare devono essere intervistati sull'eventuale presenza di gravidanza in atto, allattamento, allergie, eventuali terapie in atto comprese quelle di automedicazione e di tutte le altre situazioni rientranti tra le controindicazioni e precauzioni d'impiego.

I pazienti dovrebbero essere ben idratati, sia prima sia dopo la somministrazione di soluzioni iniettabili contenenti IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M.. L'iniezione di queste soluzioni deve essere praticata esclusivamente in pazienti sdraiati. Come per gli altri mezzi di contrasto, anche nel caso di IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. dovrebbe essere usata la minima dose possibile per ottenere un'adeguata visualizzazione. Il dosaggio di IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. da usare deve essere attentamente calcolato, considerando accuratamente fattori quali l'età, il peso corporeo, la dimensione dei vasi e la loro portata, la funzione renale, la patologia sospettata e il grado e la misura di opacizzazione richiesta, le strutture o l'area da esaminare, i processi patologici che interessano il paziente, nonché l'apparecchiatura e la tecnica da impiegare nell'operazione.

Di norma la stessa concentrazione di iodio e lo stesso volume sono usati per gli altri mezzi di contrasto a base di iodio utilizzati correntemente in radiologia. Per tale motivo, lo schema posologico presentato qui di seguito dovrebbe servire solo da guida.

Concentrazione	Dose raccomandata (mg di iodio/ml)	nell'adulto #
Neuroradiologia		
mielografia lombare	200/300	5-15 / 5-10 ml
mielografia toracocervicale	200/300	5-15 / 5-10 ml
cisternografia (tomografia computerizzata)	200	4-6 ml
ventricolografia diretta	200	4-6 ml
angiografia/arteriografia cerebrale	300 [5-7 ml,*]	5-10 ml @,
Angiografia		
angiografia polmonare	300/370	50 ml (0,7 ml/kg)
angiocardigrafia e ventricolografia sinistra	370	30-80 ml, [*]
angiografia arteriografia coronarica	370	4-8 ml/arteria, @
aortografia toracica o addominale	370	30-80 ml
arteriografia renale selettiva	300/370	5-10 ml, [*]
angiografia arteriografia splancnica selettiva	370	5-70 ml
lege artis, [*]		
arteriografia periferica	300/370	10-50 ml, @, [*]
Venografia		
flebografia	200/300	20-100 ml, [*]
cavografia inferiore o superiore	370	30-50 ml
Tomografia computerizzata con mezzo di contrasto intravascolare		
encefalo	200/300	50-100 ml, [1-2 ml/kg]
torace e addome	200/300	100-150 ml, [1-2 ml/kg]
Urografia		
urografia endovenosa	300/370	40-100 ml, [1,5-3 ml/kg, *]
Cavità del corpo		
artrografia dell'articolazione	300	1-10 ml, a seconda

La dose raccomandata nei bambini è indicata fra parentesi quadre;

@ Ripetere a seconda delle necessità.

* Posologia a seconda del peso corporeo e dell'età del bambino.

colangiografia perioperatoria e postoperatoria lege artis	200	5-15	ml,
colangiopancreatografia	370		lege artis

Come regola generale, il volume, la concentrazione di iodio e la velocità di flusso usati per la DSA (Digital Subtraction Angiography, angiografia di sottrazione digitale) arteriosa sono inferiori a quelli usati per l'arteriografia convenzionale.

Il mezzo di contrasto non ionico non dovrebbe rimanere in contatto con il sangue nella siringa o nei cateteri intravascolari, che dovrebbero essere lavati frequentemente per diminuire il più possibile il rischio di coagulazione e di eventi tromboembolici durante le tecniche angiografiche.

Fattori come la lunghezza della procedura, il materiale di cateteri e siringhe, lo stato della patologia di base, e terapie concomitanti possono contribuire allo sviluppo di eventi tromboembolici.

Quindi, si raccomanda l'applicazione di tecniche angiografiche corrette con particolare attenzione ai cateteri guida ed alla loro manipolazione, all'uso di sistemi iniettori o/e rubinetti a 3 vie, al lavaggio frequente dei cateteri con soluzioni contenenti eparina, ed alla lunghezza della procedura.

Nei pazienti con nota o sospetta ipersensibilità ai mezzi di contrasto, il test per la sensibilizzazione non è raccomandato, poiché reazioni gravi o fatali ai mezzi di contrasto non sono prevedibili dai test di sensibilità.

Bisogna prestare attenzione durante l'iniezione dei mezzi di contrasto per evitare lo stravasamento.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità già nota o sospetta verso il principio attivo e/o verso i mezzi di contrasto contenenti iodio o verso uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertiroidismo manifesto.

Paraproteinemie di Waldenstrom, mieloma multiplo, stati di sofferenza epatica e/o renale, feocromocitoma, anemia drepanocitica omozigote, gravidanza, allattamento. In caso di flogosi pelviche acute non effettuare indagini sull'apparato genitale femminile.

In neuroradiologia: precedenti epilettici, presenza di sangue nel liquido cerebrospinale, concomitante terapia con neurolettici,

analgesci, antistaminici, sedativi fenotiazinici e tutti gli altri farmaci che abbassano la soglia epilettogena. Situazioni che sottopongono il paziente ad alto rischio di effetti collaterali gravi e nelle quali è necessario valutare attentamente il rischio/beneficio: età avanzata, cardiopatie, ipertensione arteriosa, arteriosclerosi in stato avanzato, neoplasie, precedenti reazioni a mezzo di contrasto, allergie, asma, diabete, embolia o trombosi cerebrali recenti, ipertiroidismo, iperuricemie, colangiti, abuso di alcool e/o tabacco, stato ansioso, stato di gravidanza (cfr 4.6).

Qualora fossero presenti le condizioni patologiche sotto elencate, i benefici offerti dalla tecnica dovrebbero essere valutati in rapporto ai possibili rischi ad essa associati.

- Pessime condizioni di salute generale e disidratazione, in particolare se associate ad una malattia renale preesistente, ad una patologia vascolare in uno stadio avanzato o al diabete mellito.
- Omocistinuria.
- Ipertiroidismo latente.
- Anamnesi di allergia (orticaria, eczema) o di asma.
- Anamnesi di epilessia (solo per l'uso intratecale).
- Grave alterazione della funzione epatica e/o renale (compresa l'anuria).
- Accentuata insufficienza cardiaca congestizia.
- Mielomatosi multipla.
- Feocromocitoma.
- Anemia a cellule falciformi.
- Edema polmonare.
- Tetano manifesto.

Alcune controindicazioni relative dipendono dalla via di somministrazione:

- Per l'angiografia polmonare: grave ipertensione polmonare.
- Per l'arteriografia: ipertensione grave.
- Per la discografia: trattamento di chemionucleolisi.

Il trattamento in concomitanza con ceftriaxone nei neonati (≤ 28 giorni di età), è controindicato anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate. Vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 6.2.

Somministrazione intratecale

La concomitante somministrazione intratecale di corticosteroidi con lopamidolo è controindicata (vedere sez. 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

Per la possibilità di sovradosaggio, è controindicata l'immediata ripetizione dell'esame mielografico non andato a buon fine per problemi tecnici.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le procedure diagnostiche relative all'uso di qualsiasi agente radiopaco devono essere condotte sotto la direzione di personale con una formazione specifica e con la completa conoscenza della particolare procedura da eseguire. Per far fronte a qualsiasi complicanza in seguito alla procedura di somministrazione e per il trattamento di emergenza di gravi reazioni al mezzo di contrasto stesso devono essere disponibili attrezzature adeguate.

Come per altri mezzi di contrasto iopamidolo può provocare anafilassi o altre manifestazioni allergiche come nausea, vomito, dispnea, eritema, orticaria ed ipotensione. Sono state riportate occasionalmente manifestazioni gravi ad esito fatale.

Occorre porre particolare attenzione con pazienti con un'anamnesi positiva per allergie, asma o reazioni avverse durante esami simili; i benefici in questi pazienti devono chiaramente essere superiori al rischio.

Un'anamnesi di allergie o di fenomeni di ipersensibilità non rappresenta una controindicazione a priori per l'iniezione di un mezzo di contrasto, laddove la tecnica diagnostica sia ritenuta necessaria; tuttavia, in questo caso, dovrebbe essere usata estrema attenzione.

La premedicazione con antistaminici o corticosteroidi può essere presa in considerazione per prevenire o minimizzare in questi pazienti eventuali reazioni allergiche.

Durante l'esame è richiesta una via di accesso endovenosa per il trattamento di emergenza in casi di gravi reazioni.

Dopo la somministrazione del mezzo di contrasto deve essere disponibile personale con una formazione specifica, farmaci ed attrezzature di emergenza per la rianimazione.

L'impiego dei mezzi di contrasto può aver luogo esclusivamente negli ospedali, cliniche e case di cura ove è assicurata l'immediata disponibilità delle attrezzature per la rianimazione e del personale competente ad utilizzarle. Comunque per gli esami contrastografici di più comune pratica diagnostica potrebbe essere sufficiente che nei reparti radiologici, pubblici o privati, siano presenti ed immediatamente disponibili presidi e medicinali idonei al trattamento di eventuali urgenze (pallone di ambu, ossigeno, antistaminici, cortisonici, vasocostrittori, ecc.).

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia devono essere

tenuti in osservazione per le ore seguenti la procedura per rilevare squilibri emodinamici, che potrebbero essere associati ad un transitorio aumento del carico osmotico circolante.

Tutti gli altri pazienti dovrebbero essere osservati per 20-30 minuti dopo la procedura dal momento che la maggior parte delle reazioni avverse si verifica in questo periodo di tempo.

Si dovrebbero informare i pazienti che le reazioni allergiche possono verificarsi anche alcuni giorni dopo la procedura; in tal caso occorre consultare un medico immediatamente.

In caso di infiltrazione perivascolare da parte del mezzo di contrasto si può verificare un'inflammatione locale ai tessuti.

Iopamidolo soluzione iniettabile non deve essere somministrato con altri farmaci o altri mezzi di contrasto.

Si deve prevedere una adeguata idratazione dei pazienti prima e dopo le procedure radiografiche. I pazienti con grave insufficienza epatica o miocardica, mielomatosi, diabete, poliuria o oliguria, iperuricemia, nonché bambini ed anziani e pazienti con gravi malattie sistemiche non dovrebbero essere esposti a disidratazione.

L'assunzione di liquidi non deve essere limitata e alterazioni preesistenti idriche e alterazione dell'equilibrio elettrolitico devono essere corrette prima della somministrazione di questa soluzione ipertonica. -

I flaconi devono essere aperti solo immediatamente prima dell'impiego e la soluzione dei mezzi di contrasto non utilizzata non può essere conservata.

Come l'esperienza dimostra, i mezzi di contrasto scaldati sono meglio tollerati, il mezzo di contrasto deve essere riscaldato a temperatura corporea prima della somministrazione. La somministrazione intravascolare di qualunque mezzo di contrasto deve essere rinviata in soggetti che abbiano recentemente assunto un mezzo di contrasto per colecistografia.

Occorre prestare attenzione nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata. Nei soggetti con funzione renale compromessa, la somministrazione di mezzi di contrasto può provocare episodi di insufficienza renale acuta. In soggetti con funzionalità renale compromessa evitare la somministrazione di farmaci nefrotossici fino a che il mezzo di contrasto non è stato completamente eliminato dai reni; monitorare i parametri di funzionalità renale dopo la procedura; rinviare un nuovo esame con mezzo di contrasto fino al ritorno della funzionalità renale ai livelli pre-esame. I pazienti affetti da grave insufficienza epatica, renale o insufficienza epato-renale o

da anuria non devono essere sottoposti all'esame a meno che non sia assolutamente necessario. Un'eventuale ripetizione dell'esame non deve avvenire prima di 5-7 giorni.

I pazienti in trattamento dialitico possono ricevere mezzi di contrasto, come Iopamidolo Bioindustria L.I.M., che sono dializzabili senza difficoltà.

La presenza di danno renale nei pazienti diabetici è uno dei fattori che predispongono al danno renale acuto in seguito a somministrazione intravascolare del mezzo di contrasto. Questo può fare insorgere acidosi lattica nei pazienti in terapia con biguanidi (vedere par. 4.5).

La somministrazione di Iopamidolo a pazienti per i quali è stato diagnosticato un feocromocitoma o se ne sospetta la presenza può sviluppare gravi crisi ipertensive.

L'operazione dovrebbe essere effettuata solo quando il medico ritenga che i possibili benefici da essa derivanti rendano accettabili i rischi a cui il paziente viene sottoposto; tuttavia, la quantità di mezzo radiopaco iniettata dovrebbe essere mantenuta ad un minimo assoluto.

Si raccomanda la premedicazione con α -bloccanti.

Occorre cautela nell'eseguire l'esame con il mezzo di contrasto iodato in pazienti con, o con sospetto di ipertiroidismo o noduli tiroidei funzionanti autonomamente, dal momento che sono state descritte tempeste tiroidee susseguenti a somministrazione di mezzi di contrasto ionici iodati; perciò, prima di usare qualsiasi mezzo di contrasto, si consiglia di valutare attentamente questo rischio addizionale in tali pazienti.

L'ipertiroidismo potrebbe ripresentarsi in pazienti precedentemente trattati per il morbo di Grave.

L'esecuzione di un esame radiologico nei soggetti ipertiroidei deve essere presa in considerazione solo se il medico la ritiene indispensabile.

Qualora si preveda un eventuale esame diagnostico della tiroide con impiego di iodio radioattivo, va tenuto presente che la captazione dello iodio da parte del tessuto tiroideo è ridotta per alcuni giorni, talvolta fino a due settimane dopo l'impiego di mezzi di contrasto iodati ad eliminazione renale.

L'uso di questo medicinale può interferire con i test di funzionalità tiroidea.

I pazienti epilettici o con storia clinica di epilessia devono continuare la terapia specifica. In alcuni casi la terapia

anticonvulsivante potrebbe essere aumentata nelle 48 h precedenti l'esame.

Prima della somministrazione del mezzo di contrasto, può essere praticato un pretrattamento a base di barbiturici in pazienti con anamnesi di convulsioni, ma che non ricevono una terapia anticonvulsivante. I pazienti sottoposti ad una terapia a base di anticonvulsivanti dovrebbero proseguire tale terapia anche durante l'uso di IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M..

Arteriosclerosi in stato avanzato ed ipertensione possono aumentare il rischio legato ad un particolare tipo di indagine.

Maggiormente esposti sono anche soggetti con paraproteinemia di Waldenstrom, mieloma multiplo o grave compromissione della funzione epatica o renale; in questi casi è comunque raccomandata una adeguata idratazione del paziente dopo somministrazione del mezzo di contrasto.

Per prevenire crisi nei pazienti con anemia falciforme, è raccomandata una adeguata idratazione e l'impiego del minimo volume di una concentrazione bassa.

L'impiego di prodotti organoiodati deve essere limitato a quei casi nei quali esiste una precisa indicazione clinica all'esame contrastografico, indicazione che dovrà essere valutata in relazione alla situazione clinica del soggetto, in particolare in relazione a stati morbosi a carico dell'apparato cardiocircolatorio, uropoietico ed epatobiliare.

La somministrazione di mezzi di contrasto organo iodati potrebbe aggravare i segni ed i sintomi della miastenia grave.

Iopamidolo va somministrato con cautela in pazienti con ipercalcemia e malattia cerebrovascolare.

Iopamidolo deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattie cerebrovascolari sintomatiche, infarto/ictus recente o attacchi ischemici transitori (TIA), alterata permeabilità della barriera ematoencefalica, aumento della pressione intracranica, sospetto di tumori intracranici, ascessi o ematomi/emorragia, precedenti episodi convulsivi, alcoolismo.

Reazioni cutanee avverse gravi

Reazioni cutanee avverse gravi (*severe cutaneous adverse reactions, SCARs*), potenzialmente fatali, quali la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell o TEN) e la pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) sono state segnalate in pazienti ai quali era stato somministrato IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. (si veda il

paragrafo 4.8, Effetti indesiderati). Al momento di iniziare la terapia, è necessario informare i pazienti relativamente ai segni e ai sintomi e monitorarli strettamente con riguardo a reazioni cutanee gravi. Se dovessero manifestarsi segni e sintomi indicativi di tali reazioni, deve essere evitata una successiva assunzione di IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. Se il paziente, a seguito dell'assunzione di IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M., ha manifestato una reazione avversa cutanea grave, per tale paziente deve essere evitata una nuova somministrazione di IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M., in qualsiasi circostanza.

Precauzioni in Neuroradiologia

In caso di ostacolato flusso liquorale (blocco) sarà necessario rimuovere, per quanto possibile, il mezzo di contrasto.

I pazienti in terapia con anticonvulsivanti dovranno continuare il trattamento anche in vista dell'indagine radiologica. Se durante l'indagine si dovessero verificare crisi convulsive, si raccomanda l'impiego endovenoso di diazepam o fenobarbital sodico.

Somministrazione intratecale

Una valutazione del rapporto rischio/beneficio particolarmente accurata è richiesta se dall'anamnesi si rileva una patologia di tipo epilettico oppure in presenza di sangue nel liquido cerebrospinale o di infezioni locali o sistemiche con possibilità di batteriemia.

L'operatore dovrà in questi casi valutare le necessità diagnostiche in contrapposizione ad eventuali e possibili rischi per il paziente.

Dopo il completamento di esami nei distretti cervicali o lombo cervicali:

- alzare l'estremità del tavolo con un'angolazione di ca 45° per circa 2 minuti per far defluire il mezzo di contrasto a livello caudale;
- evitare movimenti o stiramenti del paziente eccessivi e particolarmente attivi;
- mantenere il paziente sotto stretta osservazione, calmo e con la testa sollevata specialmente nelle primissime ore successive all'esame;
- il paziente deve rimanere supino e allettato durante questo periodo;
- incoraggiare l'assunzione di liquidi per via orale e una dieta, se tollerata.

Precauzioni in Angiografia

Arteriosclerosi in stato avanzato, ipertensione, scompenso cardiaco, grave malattia sistemica, embolia o trombosi cerebrali recenti aumentano l'incidenza di effetti collaterali gravi.

Durante l'esame angiocardiografico si dovrà, in modo particolare, tenere presente le condizioni del cuore destro e del circolo polmonare. Quando vengono somministrati i mezzi di contrasto organo iodati, la presenza di insufficienza del cuore destro e l'ipertensione polmonare, possono causare bradicardia e ipotensione sistemica. L'angiografia al cuore destro dovrebbe essere eseguita solo quando assolutamente necessaria.

In campo pediatrico l'iniezione nel cuore destro richiede particolare cautela nei neonati cianotici con ipertensione polmonare e funzione cardiaca compromessa.

Nel corso di arteriografia intracardiaca e/o arteriografia coronaria, si possono verificare, non frequentemente, aritmie ventricolari.

Anche in aortografia addominale eccessive pressioni trasmesse dalla pompa automatica possono provocare infarto renale, lesioni del midollo spinale, emorragie retroperitoneali, infarto e necrosi intestinale.

Nelle arteriografie periferiche l'impiego di IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 370 mg/ml può provocare l'insorgenza di effetti dolorosi che non si manifestano con la concentrazione 300 mg/ml.

Dopo mielografia, per dirigere il mezzo di contrasto verso la regione lombare, si può usare l'espedito di porre il paziente in posizione semieretta per alcuni minuti, facendolo poi sdraiare per 6 ore con il capo del letto sollevato di 10-15°. Il tempo di riposo complessivo dopo mielografia è di 24 ore. Se si suppone che IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. possa essere penetrato nel cranio, si raccomanda la somministrazione intramuscolare di 200 mg di fenobarbitale, come profilassi contro possibili reazioni epilettiche. Nel caso in cui si verifichi un attacco epilettico, dovrebbe essere avviata immediatamente una terapia antiepilettica (p. es., somministrazione endovenosa lenta di 10 mg di diazepam). Per evitare recidive in pazienti non preventivamente trattati, come profilassi, dovrebbero essere somministrati per via intramuscolare 200 mg di fenobarbitale, circa mezz'ora dopo la fine dell'attacco epilettico. Nel caso fosse necessario, possono essere somministrati anche antiemetici e analgesici.

Nelle procedure angiografiche la possibilità che durante il posizionamento del catetere e l'iniezione del mezzo di contrasto, si possa verificare il distacco di placca o danneggiamento o perforazione della parete del vaso, deve essere presa in considerazione.

Si raccomanda di eseguire prove di iniezioni per verificare il corretto posizionamento del catetere.

Durante l'esame dell'arco aortico si consiglia di prestare particolare attenzione al posizionamento dell'estremità del catetere. Pressioni eccessive trasmesse dall'iniettore ai vasi brachiocefalici possono provocare ipotensione, bradicardia e lesioni a carico del sistema nervoso centrale.

E' stato dimostrato in vitro che gli effetti inibitori dei mezzi di contrasto non ionici sui meccanismi di emostasi sono inferiori a quelli dei mezzi di contrasto ionici a parità di concentrazione, per questo motivo si raccomanda di eseguire le procedure angiografiche corrette. I cateteri devono essere lavati frequentemente con soluzioni saline eparinizzate ed è da evitare il contatto prolungato tra sangue e mezzi di contrasto in cateteri e siringhe. Per questo motivo, si raccomanda di minimizzare i fattori di rischio di un'aggregazione, portando a termine l'operazione nel più breve tempo possibile, usando siringhe di plastica piuttosto che di vetro e lavando i cateteri con soluzioni saline eparinizzate.

L'arteriografia coronarica dovrebbe essere praticata solo in pazienti selezionati e in quelli per i quali i benefici derivanti dall'operazione rendano accettabili i rischi a cui vengono sottoposti.

In pazienti affetti da enfisema polmonare cronico, i rischi associati ad un'angiocardiografia dovrebbero essere valutati in rapporto alla necessità dell'operazione.

In pazienti con omocistinuria, l'angiografia dovrebbe essere per quanto possibile evitata, a causa del rischio di fenomeni trombotici ed embolici.

In pazienti sottoposti ad angiografia periferica, occorre che sia apprezzabile la pulsazione dell'arteria in cui il mezzo di contrasto deve essere iniettato. In pazienti con tromboangiite obliterante o infezioni ascendenti in associazione con ischemia grave occorre cautela nel eseguire l'angiografia, se necessaria.

In pazienti sottoposti a venografia, occorre particolare attenzione in pazienti con sospetta flebite, ischemia grave, infezioni locali o sistema venoso completamente occluso.

Vasospasmo e fenomeni cerebrali ischemici conseguenti

possono essere causati da iniezioni intraarteriose del mezzo di contrasto.

Per evitare stravasi durante l'iniezione del mezzo di contrasto, deve essere fatta estrema attenzione (si raccomanda l'impiego della fluoroscopia). Questo assume un'importanza particolare nel caso di pazienti con gravi malattie arteriose o venose.

Uso in categorie speciali

Neonati, bambini

I bambini di età inferiore ad 1 anno e soprattutto i neonati sono particolarmente suscettibili a squilibri elettrolitici e ad alterazioni emodinamiche.

Occorre prestare attenzione al dosaggio da usare, alla tecnica della procedura, alle condizioni del paziente.

E' raccomandato il monitoraggio della funzione tiroidea (in genere TSH e T4) nei neonati almeno 7-10 giorni ed 1 mese dopo l'esposizione a IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M., in particolare nei neonati pretermine, poiché l'esposizione ad un mezzo di contrasto iodato può causare ipotiroidismo transitorio. La funzionalità tiroidea deve inoltre essere controllata nei neonati, particolarmente nei prematuri, durante le prime settimane di vita, qualora siano stati somministrati mezzi di contrasto iodati alla madre durante la gravidanza.

Anziani

I pazienti anziani sono da considerare a rischio di reazioni dovute ad un dosaggio troppo elevato del mezzo di contrasto. Essi con maggior frequenza presentano ischemia miocardica, aritmie gravi ed extrasistoli. In questi soggetti aumenta anche la probabilità di insufficienza renale acuta soprattutto in quelli che presentano poliuria, oliguria, diabete o preesistente disidratazione; in questo caso si raccomanda una adeguata idratazione prima della somministrazione di IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M..

Donne fertili

Opportune indagini e misure devono essere prese quando si espongono donne in età fertile ad esami ai raggi X, con o senza mezzo di contrasto.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Per prevenire l'insorgenza di acidosi lattica in pazienti diabetici in trattamento con farmaci della classe delle biguanidi, quale precauzione si consiglia la sospensione della terapia con biguanidi 48 ore prima dell'esame con mezzo di contrasto e di riprenderla solo dopo aver controllato che la funzionalità renale sia rientrata nei valori precedenti all'indagine (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse in seguito alla somministrazione di mezzi di contrasto organiodati possono avvenire in pazienti cardiopatici e/o ipertesi in terapia con diuretici, ACE inibitori e/o farmaci beta-bloccanti.

In seguito alla somministrazione di iopamidolo la capacità del tessuto tiroideo di captare lo iodio è ridotta per 2-6 settimane.

Neurolettici, analgesici, antistaminici e sedativi del gruppo fenotiazinico sono assolutamente da evitare in quanto abbassano la soglia epiletto-gena.

La terapia con i suddetti farmaci deve essere sospesa almeno 48 ore prima dell'indagine radiologica e ripresa non prima di 12 ore dopo l'indagine.

In seguito a somministrazione di iopamidolo sono state riportate reazioni avverse atipiche come per esempio eritema, febbre o sintomi influenzali in pazienti trattati con immunomodulatori, come Interleuchina 2 ed Interferone.

Sono stati riportati casi di trombosi arteriose quando iopamidolo è stato somministrato dopo papaverina.

La somministrazione dei farmaci vasopressori potenzia molto gli effetti neurologici dei mezzi di contrasto somministrati per via intra arteriosa.

Si sono verificati episodi di tossicità renale in pazienti con disfunzione epatica a cui sono stati somministrati agenti orali per colecistografia seguiti da mezzi di contrasto intravascolari. Quindi, si dovrebbe attendere a somministrare mezzi di contrasto intravascolari in pazienti cui sono stati somministrati di recente dei colecistografici.

I mezzi di contrasto possono interferire con i test di laboratorio per la bilirubina, le proteine e le sostanze inorganiche (per esempio ferro, rame, calcio e fosfati). Queste sostanze non dovrebbero essere dosate lo stesso giorno in cui è somministrato il mezzo di contrasto.

Non mescolare altri farmaci al mezzo di contrasto.

Un rischio elevato di reazioni anafilattoidi più severe si verifica in pazienti che assumono beta bloccanti.

Applicazione intratecale

I neurolettici sono da evitare assolutamente in quanto abbassano la soglia epilettogena. Ciò vale anche per gli analgesici, antiemetici, antistaminici e sedativi del gruppo fenotiazinico.

Ove possibile la terapia con i suddetti farmaci dovrà essere sospesa almeno 48 ore prima dell'indagine radiologica e potrà essere ripresa non prima delle 24 ore successive all'indagine.

Le sostanze medicinali che possono interagire sono le seguenti (* = di maggiore significatività clinica):

- Antidepressivi triciclici, inibitori delle monoaminossidasi (MAO), stimolanti del SNC*.
- Agenti antipsicotici (comprese le fenotiazine)*.
- Metformina*.
- Farmaci ipotensivi.
- Farmaci nefrotossici.

Si raccomanda una cura particolare nell'esecuzione della mielografia in pazienti riceventi farmaci antipsicotici e antidepressivi. Se possibile, il trattamento con tali farmaci dovrebbe essere interrotto almeno 48 ore prima dell'inizio dell'esame mielografico (nel caso in cui ciò non fosse possibile, dovrebbe essere praticato un pretrattamento, p. es., con barbiturici). I pazienti che seguono un trattamento con metformina devono essere informati, affinché sospendano l'assunzione di tale farmaco almeno 48 ore prima della somministrazione di IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. e la riprendano solo 48 ore dopo aver ricevuto il mezzo di contrasto. Un'attenzione particolare deve essere prestata anche nel caso di pazienti che fanno abuso di alcool o di altre sostanze. L'uso di IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. può determinare delle modificazioni nei risultati degli esami di laboratorio. Le alterazioni clinicamente più importanti sono le seguenti (effetto possibile fra parentesi, dove appropriato):

- Tempo di protrombina e tempo di tromboplastina (possono essere aumentati; in studi *in vitro* condotti negli animali è stato dimostrato, infatti, che IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. inibisce lievemente tutte le fasi della coagulazione).
- Determinazioni della funzione tiroidea e rappresentazione della tiroide (la somministrazione intravascolare o intratecale di

IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. può alterare la concentrazione sierica dello iodio legato alle proteine [PBI] e l'assorbimento di iodio radioattivo o di pertecnetato per un periodo di 2-6 settimane; il test della tiroide dovrebbe essere praticato prima della somministrazione di IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M.. Altri esami funzionali della tiroide non basati sulla misurazione dello iodio, come il test della triiodotironina, potrebbero non essere influenzati).

- Analisi delle urine (può interferire con alcune determinazioni fatte nell'urina, quali la concentrazione di proteine e il peso specifico; l'urina dovrebbe essere raccolta prima della somministrazione intravascolare di IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. o almeno 2 giorni dopo questa).

Come per le altre soluzioni contenenti calcio il trattamento in concomitanza con ceftriaxone è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate (rischio fatale di precipitazione del sale di ceftriaxone-calcio nel flusso sanguigno del neonato, vedere paragrafo 4.8).

In pazienti di età superiori ai 28 giorni (inclusi gli adulti) il ceftriaxone non deve essere somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio incluso Iopamidolo Bioindustria L.I.M. attraverso la stessa linea di infusione (es. attraverso un connettore a Y).

In caso di utilizzo della stessa linea per somministrazioni sequenziali, la linea deve essere lavata con un liquido compatibile tra le infusioni.

4.6. Fertilità, Gravidanza e Allattamento

La sicurezza di Iopamidolo durante la gravidanza non è stata stabilita.

Dal momento che l'esposizione alle radiazioni durante la gravidanza dovrebbe essere in ogni caso evitata, in presenza o meno di mezzo di contrasto, occorre considerare con attenzione i benefici dell'indagine radiologica con raggi X. Oltre all'esposizione del feto alle radiazioni, occorre anche prendere in considerazione, nel considerare il rapporto rischio beneficio, la sensibilità dei tessuti tiroidei fetali ai mezzi di contrasto contenenti iodio.

Non è noto se l'uso di mezzi di contrasto durante il travaglio o il parto abbia effetti indesiderati immediati o ritardati, se prolunghi la durata del travaglio o incrementi la probabilità della necessità di un parto con forcipe, di altri interventi ostetrici o della rianimazione del neonato.

In studi di teratologia condotti negli animali non sono stati osservati effetti teratogeni attribuibili a IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M.. Tuttavia, non esistono studi adeguati, condotti con controlli appropriati in donne gravide. Non è stato accertato se IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. attraversi la barriera placentare e/o raggiunga i tessuti fetali. Tuttavia, molti mezzi di contrasto iniettabili attraversano la barriera placentare nella donna e sembrano penetrare passivamente nei tessuti fetali. Poiché dai risultati degli studi di teratologia nell'animale non è sempre possibile prevedere l'eventuale risposta nell'uomo, IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. dovrebbe essere usato in gravidanza solo in caso di effettiva necessità. Molti mezzi di contrasto iniettabili passano nel latte materno senza venire metabolizzati.

I mezzi di contrasto contenenti iodio vengono scarsamente escreti nel latte umano.

Non è stato accertato se IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. venga eliminato nel latte materno; tuttavia, è certo che IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. non è assorbito nel tratto gastroenterico. Sebbene non sia stata ancora accertata la comparsa di effetti indesiderati nel lattante, la somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto dovrebbe essere praticata con cautela in donne in allattamento, a causa della potenziale insorgenza di effetti indesiderati. Dopo somministrazione di IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M., si raccomanda di sospendere l'allattamento al seno per almeno 24 ore.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, a causa del rischio di reazioni precoci, guidare o usare macchinari non è consigliabile per un'ora dopo l'ultima iniezione intravascolare.

Non è consigliabile guidare ed usare macchinari nelle 6 ore successive alla somministrazione intratecale.

4.8. Effetti Indesiderati

Gli effetti indesiderati sono in genere lievi o moderati e di natura transitoria; comunque raramente sono state riportate reazioni gravi che mettono in pericolo la vita e alcune volte portano alla morte.

Nella maggior parte dei casi gli effetti indesiderati insorgono dopo pochi minuti dalla somministrazione intravascolare.

Tuttavia è possibile l'insorgenza di reazioni ritardate, che coinvolgono soprattutto il distretto cutaneo, anche dopo 2-3 o più raramente 7 giorni dalla somministrazione di mezzo di contrasto.

Dopo somministrazione intratecale, la maggior parte di effetti collaterali si verifica con un ritardo di alcune ore a causa del lento assorbimento dal sito di somministrazione e della lenta distribuzione al resto dell'organismo. Le reazioni si verificano di norma dopo 24 h dall'iniezione.

Nel corso di studi clinici, gli eventi avversi più frequentemente riportati sono: mal di testa (1,5%), nausea (1,2%) e sensazione di calore (3,5%) dopo la somministrazione intravascolare e mal di testa (18,9%) dopo la somministrazione intratecale.

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici su 2680 soggetti adulti e 35 pazienti in età pediatrica, e nel post marketing sono presentate nelle tabelle che seguono per frequenza e per classi di sistemi e organi secondo MedDRA.

In ciascun gruppo di frequenza gli eventi avversi sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Somministrazione intravascolare Soggetti adulti

2548 pazienti adulti sono stati arruolati in studi clinici con somministrazione intravascolare di iopamidolo, di questi 1597 per via intraarteriosa e 951 per via intravenosa.

Classi di organi/sistemi	Reazioni avverse			
	Studi clinici			Sorveglianza post-marketing
	Comune (≥1/100, <1/10)	Non Comune (≥1/1000, <1/100)	Raro (≥1/10000, <1/1000)	Frequenza non nota *
Patologie del sistema emolinfopoietico				Trombocitopenia, Neutropenia
Disturbi del sistema immunitario				Anafilassi, Reazioni anafilattoidi
Disturbi psichiatrici			Stato confusionale	
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Capogiri, Alterazione del gusto	Parestesia	Coma, Attacco ischemico transitorio,

				<p>Sincope, Diminuzione del livello di coscienza o perdita di coscienza, Convulsioni, Sincope vasovagale, Amnesia, Paralisi, Paresi, Sonnolenza, Tremori, Agitazione, Contrazioni muscolari involontarie Collasso nervoso, Grande male, confusione mentale, Afasia, Meningite asettica, Lesione del midollo spinale, Emiplegia</p>
Patologie dell'occhio				<p>Perdita transitoria della vista, Disturbi visivi, Congiuntivite, Fotofobia, Riduzione del campo visivo</p>
Patologie Cardiache		<p>Aritmie cardiache come extrasistole, Fibrillazione atriale, Tachicardia ventricolare e Fibrillazione</p>	<p>Bradicardia</p>	<p>Arresto cardiorespiratorio, Ischemia o infarto del miocardio, Insufficienza cardiaca, Tachicardia, Iperensione</p>

		ventricolare**		polmonare, Dolore toracico, Cianosi, Sindrome di Kounis
Patologie vascolari		Ipotensione, Ipertensione, Rossore		Collasso circolatorio o shock, Pallore, Tromboflebiti, Rossore diffuso, Vasculiti, Infarto e necrosi intestinale, Emorragia retroperitoneale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Edema polmonare, Asma, Broncospasmo	Arresto respiratorio, Apnea, Insufficienza respiratoria, Sindrome da distress respiratorio acuto, Distress respiratorio, Alterazione del ritmo respiratorio, Edema Laringeo, Dispnea Rinite, Starnuto, Tosse
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito, Diarrea, Dolore addominale, Secchezza della bocca		Ingrossamento delle ghiandole salivari, Ipersecrezione salivare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, Orticaria, Prurito, Eritema,		Edema del viso, Pustolosi esantematica acuta

		Aumento della sudorazione		generalizzata (AGEP)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena	Spasmi muscolari	Dolore muscoloscheletrico, Debolezza muscolare, Lombalgia, Dolore alle gambe di tipo sciatico
Patologie renali ed urinarie		Insufficienza renale acuta		Poliuria, Ematuria, Ritenzione urinaria, Infarto renale
Patologie sistemiche e condizione relative alla sede di somministrazione	Sensazione di caldo	Dolore e senso di costrizione al petto, Dolore al sito di iniezione, Piressia, Sensazione di caldo o di freddo, Reazione nel sito di iniezione caratterizzata da dolore e/o eritema e/o gonfiore		Rigidità, Dolore, Malessere
Esami diagnostici		Aumento della creatinina		Modifiche del tracciato elettrocardiografico che comprendono depressione del segmento ST

*dal momento che le reazioni non sono state osservate nel corso di studi clinici compiuti su 2548 pazienti, la miglior

valutazione della loro ricorrenza è rara ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$).

Per descrivere una reazione, i suoi sintomi e le condizioni ad essa correlate, è stato usato il termine MedDRA più adeguato.

** le disaritmie cardiache possono verificarsi soprattutto dopo angiografia cardiaca e dopo le procedure di cateterizzazione coronarica.

Trombosi coronarica è stata riportata come complicanza di procedure di cateterizzazione coronarica.

Altre reazioni cardiache che possono verificarsi come conseguenza del rischio procedurale includono la dissezione dell'arteria coronaria.

L'anafilassi (reazioni anafilattoidi/ipersensibilità) può manifestarsi con: edema angioneurotico localizzato o diffuso, edema della lingua, laringospasmo o edema laringeo, disfagia, faringite e senso di costrizione alla gola, dolore faringolaringeo, tosse, congiuntivite, rinite, starnuti, sensazione di calore, aumento della sudorazione, astenia, capogiro, pallore, dispnea, sibili respiratori, broncospasmo ed ipotensione moderata.

Reazioni cutanee possono insorgere sotto forma di manifestazioni di diverso tipo come rash cutaneo, vasodilatazione, vescicole diffuse, orticaria e prurito. Queste reazioni sono indipendenti dalla dose e dalla via di somministrazione e possono rappresentare i primi segni di un incipiente stato di shock. La somministrazione del mezzo di contrasto deve essere sospesa immediatamente e, se necessario, si deve iniziare un trattamento specifico per via endovenosa.

Reazioni più gravi che possono coinvolgere l'apparato cardiocircolatorio, come vasodilatazione con grave ipotensione, tachicardia, dispnea, agitazione, cianosi e perdita di coscienza (sincope) possono richiedere un trattamento di emergenza.

Si possono anche verificare dolore e gonfiore in sede di somministrazione. Molto raramente, la fuoriuscita del mezzo di contrasto può causare infiammazione (che si manifesta con eritema locale, edema e vescicole), necrosi cutanea e sindrome compartimentale.

Patologie cutanee gravi

Come per altri mezzi di contrasto, in seguito alla somministrazione di iopamidolo, possono verificarsi molto raramente casi di Sindrome mucocutanea, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, l'epidermolisi necrotica tossica (sindrome di

Lyell) e l'eritema multiforme.

Reazioni avverse cutanee gravi (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), quali la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN) e la pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sono state osservate in concomitanza con la somministrazione di IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. (si veda paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici

Il profilo di sicurezza di iopamidolo è simile in bambini e adulti. Inoltre è stato osservato con frequenza non nota ipotiroidismo neonatale transitorio.

Somministrazione intratecale

Soggetti adulti

I pazienti adulti arruolati in studi clinici con somministrazione intratecale di iopamidolo sono stati 132.

Classi di organi/sistemi	Reazioni avverse			
	Studi clinici			Sorveglianza post-marketing
	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non Comune ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Frequenza non nota *
Infezioni ed infestazioni				Meningite asettica, Meningite batterica come conseguenza del rischio procedurale
Disturbi del sistema immunitario				Anafilassi, Reazioni anafilattoidi
Disturbi psichiatrici				Stato confusionale, Disorientamento, Agitazione, Irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa			Coma, Paralisi, Convulsioni, Sincope, Depressione del livello di coscienza o

				perdita di coscienza, Meningismo, Capogiro, Parestesia, Ipoestesia.
Patologie dell'occhio				Perdita transitoria della vista
Patologie Cardiache				Aritmie, Sindrome di Kounis
Patologie vascolari		Rossore		Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Arresto respiratorio, Dispnea
Patologie gastrointestinali		Nausea, Vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena, Dolore al collo, Dolore alle estremità, Sensazione di pesantezza		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Piressia, Malessere, Rigor

*dal momento che le reazioni non sono state osservate nel corso di studi clinici compiuti su 132 pazienti, la miglior valutazione della loro ricorrenza è non comune ($\geq 1/1,000$,

<1/1,00).

Per descrivere una reazione, i suoi sintomi e le condizioni ad essa correlate, è stato usato il termine MedDRA più adeguato.

Può manifestarsi anafilassi (reazioni anafilattoidi/ipersensibilità).

Le reazioni anafilattoidi con disturbi circolatori come ad esempio una grave diminuzione della pressione sanguigna che può provocare episodi di sincope o di arresto cardiaco e shock che possono mettere in pericolo la vita sono molto meno comuni dopo somministrazione intratecale rispetto alla somministrazione intravascolare. Sono anche meno comuni rispetto alla somministrazione intravascolare le manifestazioni respiratorie (dispnea e distress respiratorio in forma di broncospasmo) e le manifestazioni mucocutanee (orticaria, edema angioneurotico, ed altre reazioni cutanee come rash).

Pazienti pediatrici

Il profilo di sicurezza di iopamidolo è simile in bambini ed adulti. Inoltre è stato osservato con frequenza non nota ipotiroidismo neonatale transitorio.

Uso intracavitario

Dopo l'iniezione di mezzo di contrasto iodato, la maggior parte delle reazioni si verifica dopo qualche ora a causa del lento assorbimento dall'area di somministrazione e della lenta distribuzione all'intero organismo.

L'aumento dell'amilasi ematica è comune dopo ERCP. Sono stati descritti rari casi di pancreatite.

Le reazioni segnalate nei casi di artrografia e fistulografia sono in genere da porre in relazione a manifestazioni irritative in corso di patologie infiammatorie.

Reazioni sistemiche di ipersensibilità sono rare, in genere lievi e prevalentemente di tipo cutaneo. Va comunque considerata la possibilità di severe reazioni anafilattoidi.

In isterosalpingografia:

Nel caso di si possono presentare durante la procedura manifestazioni di tipo vaso-vagale, le reazioni segnalate in artrografia e fistulografia sono in genere da porre in relazione a manifestazioni irritative in corso di patologie infiammatorie.

Gli effetti indesiderati di cui è nota la comparsa a seguito di somministrazione di mezzi di contrasto iodati ionici possono manifestarsi anche con l'uso di agenti non ionici. Circa il 95 per

cento degli effetti indesiderati che accompagnano l'uso di mezzi di contrasto idrosolubili, somministrati per via intravascolare, è infrequente, con una gravità normalmente lieve o moderata, di tipo autolimitato e transitorio. Tuttavia, sono state osservate reazioni in grado di mettere in pericolo la vita del paziente e casi mortali, la maggior parte dei quali di origine cardiovascolare.

Mielografia:

cefalea, nausea e/o vomito (può essere più persistente in pazienti non adeguatamente idratati); meno frequentemente si manifestano vertigini, sonnolenza, dolore (p. es. alla nuca), malessere, debolezza, affaticamento, parestesie e, inoltre, disturbi della visione e dell'udito. Dopo 24 ore, può comparire un EEG non specifico e transitorio. A seguito della mielografia possono insorgere anche convulsioni tonico-cloniche. La ritardata comparsa degli effetti indesiderati (da 1 a 10 ore dopo l'iniezione) può essere dovuta a fenomeni di irritazione meningea: rigidità nucale, febbre, cefalea e leucocitosi nel liquor cerebrospinale. Anche la perdita del liquor dopo la puntura può causare tali effetti, i quali però scompaiono nell'arco di 24 ore. Gli effetti indesiderati di natura allergica sembrano essere molto rari a seguito di somministrazione intratecale. È possibile il manifestarsi di una sindrome ortostatica, con ipotensione e vertigini; specialmente quando l'iniezione del mezzo di contrasto e la mielografia vengono praticate con il paziente in posizione seduta piuttosto che sdraiata.

Somministrazione intravascolare:

fino ad ora non sono stati documentati gravi effetti indesiderati quando IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. è stato somministrato per via intravascolare o per altre indicazioni diverse da quella neuroradiologica. Soprattutto nell'arteriografia e nella venografia periferiche sono stati riscontrati sensazione di dolore, malessere e calore.

Effetti sul rene:

la somministrazione di IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. può compromettere la funzione renale soprattutto in pazienti disidratati, in età avanzata, o affetti da malattie renali concomitanti.

Angiocardiografia:

è stata osservata la comparsa di sensazione di calore, angina, vampate, bradicardia, ipotensione e orticaria.

Arteriografia coronarica e ventricolografia sinistra:

indipendentemente dal mezzo di contrasto impiegato, l'incidenza complessiva stimata di gravi effetti indesiderati è più elevata nell'arteriografia coronarica e nella ventricolografia sinistra che nelle altre tecniche. Gli effetti indesiderati osservati sono: scompenso cardiaco, gravi aritmie (ventricolari) o infarto del miocardio. La maggior parte degli effetti indesiderati associati ai mezzi di contrasto compaiono immediatamente o pochi minuti dopo l'inizio dell'iniezione. In casi rari possono insorgere reazioni ritardate (da tre ore fino a diversi giorni dopo), quali reazioni cutanee, dolore nel sito di iniezione ed edema transitorio delle ghiandole salivari.

Precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone

Raramente sono state riferite reazioni avverse gravi, e in alcuni casi fatali, in neonati pretermine e in nati a termine (di età < 28 giorni) che erano stati trattati con ceftriaxone e calcio per via endovenosa. La presenza di precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone è stata rilevata post mortem nei polmoni e nei reni. L'elevato rischio di precipitazione nei neonati è una conseguenza del loro basso volume ematico e della maggiore emivita di ceftriaxone rispetto agli adulti (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Sono stati riferiti casi di precipitazione renale, principalmente nei bambini sopra i 3 anni di età trattati con dosi giornaliere elevate (es. ≥ 80 mg/kg/die) o con dosi totali superiori ai 10 grammi e che presentavano altri fattori di rischio (e.s. restrizione di fluidi, pazienti costretti a letto). Il rischio di formazione di precipitato aumenta nei pazienti immobilizzati o disidratati. Questo evento può essere sintomatico o asintomatico, può causare insufficienza renale e anuria ed è reversibile con l'interruzione della somministrazione.

E' stata osservata precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone nella colecisti, principalmente in pazienti trattati con dosi superiori alla dose standard raccomandata. Nei bambini, studi prospettici hanno dimostrato un'incidenza variabile di precipitazione con la somministrazione per via endovenosa; in alcuni studi l'incidenza è risultata superiore al 30%. Tale incidenza sembra essere inferiore somministrando le infusioni lentamente (20-30 minuti). Questo effetto è generalmente asintomatico, ma in casi rari le precipitazioni sono state accompagnate da sintomi clinici, quali dolore, nausea e vomito. In questi casi è raccomandato il trattamento sintomatico. La precipitazione è generalmente reversibile con l'interruzione

della somministrazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. Sovradosaggio

Dosaggi in eccesso rispetto alla dose specificata nel foglio illustrativo non sono raccomandati in quanto potrebbero portare a effetti avversi che mettono in pericolo la vita. Iopamidolo può essere eliminato mediante emodialisi, se necessario.

Il trattamento del sovradosaggio deve comprendere il supporto delle funzioni vitali ed il rapido instaurarsi di una terapia sintomatica.

Le reazioni avverse da sovradosaggio costituiscono pericolo per la vita ed interessano principalmente il sistema respiratorio e cardiovascolare. La terapia prevede il mantenimento di tutte le funzioni vitali e la pronta terapia sintomatica. (p. es., diazepam, barbiturici). E' dializzabile.

I sintomi relativi ad un sovradosaggio di un mezzo di contrasto radiopaco iniettabile sono di origine cerebrale e spinale (p. es., convulsioni epilettiche e miocloni).

Somministrazione intravascolare

In caso di sovradosaggio accidentale intravascolare, occorre compensare la perdita di acqua e di elettroliti per infusione. La funzione renale deve essere monitorata per almeno tre giorni.

Somministrazione intratecale

Segni di sovradosaggio intratecale, possono essere: iperriflessia ascendente, spasmi tonico-clonici, fino ad attacchi improvvisi, e, in caso di coinvolgimento grave centrale, ipertermia, stato stuporoso e depressione respiratoria.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

L'iniezione di un agente diagnostico radiopaco opacizza i vasi attraversati dal flusso del mezzo di contrasto, permettendo la visualizzazione radiografica delle strutture interne del corpo umano fino al verificarsi di una sufficiente emodiluizione.

Dopo l'iniezione intravascolare, gli agenti diagnostici radiopachi vengono immediatamente diluiti nel plasma circolante. I calcoli del volume apparente di distribuzione, al punto di equilibrio dinamico, indicano che iopamidolo è distribuito tra il volume di sangue circolante e le altre componenti del liquido extracellulare; sembra che non si verifichi una deposizione significativa di iopamidolo nei tessuti. L'uniforme distribuzione di iopamidolo nel liquido extracellulare è confermata dalla sua dimostrata utilità nel potenziare il contrasto delle immagini nella tomografia computerizzata del capo e del corpo, dopo somministrazione endovenosa.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di iopamidolo, somministrato per via endovenosa in soggetti normali, è conforme ad un modello aperto a due compartimenti, con un'eliminazione di primo ordine (una rapida fase α di distribuzione del farmaco e una più lenta fase β di eliminazione). L'emivita della sostanza è di circa due ore e non dipende dalla dose somministrata. Non si verifica alcun tipo di metabolismo, deiodizzazione o biotrasformazione. Iopamidolo mostra una ridotta tendenza a legarsi alle proteine sieriche. Iopamidolo è eliminato prevalentemente attraverso i reni. L'emivita della sostanza somministrata viene prolungata in rapporto all'entità del danno renale, nei pazienti con funzione renale compromessa. In soggetti normali e con funzione renale inalterata, l'escrezione urinaria complessiva di iopamidolo rilevata in 96 ore (espressa come percentuale della dose somministrata per via endovenosa) ammonta a circa il 92-98%. In questo gruppo di soggetti, le feci raccolte nelle 72-96 ore successive alla somministrazione, contengono una percentuale della dose somministrata pari o inferiore all'1%. Studi condotti negli animali indicano che a seguito di somministrazione intravascolare iopamidolo non attraversa la barriera ematoencefalica in misura significativa. Nella rilevazione radiografica del capo mediante tomografia computerizzata con mezzo di contrasto, la presenza della barriera ematoencefalica non permette un accumulo di iopamidolo soluzione iniettabile

nel normale tessuto cerebrale. L'incremento dell'assorbimento dei raggi X nell'encefalo in condizioni normali è dovuto alla presenza del mezzo di contrasto nel sangue circolante. Un'interruzione nella barriera ematoencefalica (p. es., nel caso di un tumore cerebrale maligno) permette l'accumulo del mezzo di contrasto nel tessuto interstiziale della massa tumorale, ma non nel tessuto cerebrale sano adiacente. Nei tessuti diversi da quello nervoso (nell'ambito della tomografia computerizzata del corpo), l'opamidolo diffonde rapidamente dallo spazio intravasale in quello extravasale. L'aumento dell'assorbimento dei raggi X è correlato al flusso di sangue, alla concentrazione del mezzo di contrasto e al passaggio di quest'ultimo nel tessuto interstiziale del tumore, poiché in questo caso non esiste alcuna barriera. L'intensificazione del contrasto è perciò dovuta alla differenza relativa della diffusione extravascolare esistente fra il tessuto normale e quello alterato. È stato dimostrato che la farmacocinetica di l'opamidolo è variabile in entrambi i tessuti. L'intensificazione del contrasto sembra essere maggiore poco dopo la somministrazione del mezzo di contrasto e a seguito di somministrazione endoarteriosa piuttosto che endovenosa.

5.1. Dati preclinici di sicurezza

A seguito della somministrazione di l'opamidolo nel ratto non sono stati osservati effetti sulla fertilità. In studi nel ratto e nel topo, l'opamidolo non ha mostrato né un potenziale teratogeno, né embriotossicità.

In diversi esperimenti *in vitro* e *in vivo* l'opamidolo non ha presentato alcun potenziale mutageno.

Non sono ancora stati condotti studi per la determinazione del potenziale carcinogeno di l'opamidolo; tuttavia la sua struttura chimica è priva di componenti con effetto carcinogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Soluzione iniettabile 200 mg/ml:

trometamina	mg 1
acido cloridrico	fino a pH 6.5-7.5
idrossido di sodio	fino a pH 6.5-7.5
sodio calcioedato	mg 0.22
acqua per soluzioni iniettabili	fino a 1 ml

Soluzione iniettabile 300 mg/ml:

trometamina	mg 1
acido cloridrico	fino a pH 6.5-7.5

idrossido di sodio	fino a pH 6.5-7.5
sodio calcioedato	mg 0.33
acqua per soluzioni iniettabili	fino a 1 ml

Soluzione iniettabile 370 mg/ml:

trometamina	mg 1
acido cloridrico	fino a pH 6.5-7.5
idrossido di sodio	fino a pH 6.5-7.5
sodio calcioedato	mg 0.41
acqua per soluzioni iniettabili	fino a 1 ml

I flaconi sono riempiti in atmosfera inerte (azoto)

6.2. Incompatibilità

Molti mezzi di contrasto radiopachi sono incompatibili *in vitro* con molti farmaci (compresi alcuni antistaminici); per tale motivo, i mezzi di contrasto non dovrebbero essere somministrati contemporaneamente ad altri farmaci.

I sali di calcio possono formare complessi con molti farmaci e ciò può determinare la formazione di precipitati. Incompatibilità fisica è stata riportata con ceftriaxone (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

6.3. Periodo di validità

Il periodo di validità del prodotto è di 3 anni. La data di stabilità si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Dopo apertura del flacone, ogni porzione di Iopamidolo non utilizzata e rimasta nel contenitore deve essere scartata.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. deve essere conservato nella confezione originale ad una temperatura di 15 - 25 °C e al riparo dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

10 flaconi da 20 ml, 50 ml, 100 ml, o 250 ml (parzialmente riempiti a 200 ml) confezionati in una scatola di cartone.

6.6. Istruzioni per l'uso

IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 200 mg/ml, IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 300 mg/ml, IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 370 mg/ml sono direttamente pronti per l'uso. Si

sconsiglia vivamente il riempimento in anticipo di siringhe in materiale sintetico e la loro conservazione in scorte.

Prima dell'uso di prodotti farmaceutici per somministrazione parenterale, laddove la soluzione e la confezione lo permettano, si dovrebbe ispezionare visivamente che tali prodotti non presentino particelle e alterazioni del colore. Le soluzioni di IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. dovrebbero essere usate solo qualora siano limpide e incolori o di colore giallo pallido.

Nel caso in cui si verifichi una cristallizzazione del prodotto, si deve porre la fiala in acqua calda (60-80°C) per circa cinque minuti, agitando dolcemente fino ad ottenere una soluzione limpida. Raffreddare a temperatura corporea prima dell'uso. Qualora dovessero rimanere particelle in soluzione, scartare la fiala senza farne uso.

Al momento dell'iniezione, si consiglia di portare a temperatura corporea le soluzioni di agenti diagnostici radiopachi per uso intravascolare.

Il prelievo dei mezzi di contrasto dal loro contenitore dovrebbe essere portato a termine in condizioni di asepsi, per mezzo di siringhe sterili. Nell'esecuzione di ogni iniezione intravascolare, nonché nell'inserimento di cateteri e fili guida, devono essere usate tecniche sterili.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BIOINDUSTRIA Laboratorio Italiano Medicinali S.p.A.
Via De Ambrosiis, 2 - 15067 Novi Ligure (AL)

8. PRODUTTORE E CONCESSIONARIO DI VENDITA

BIOINDUSTRIA Laboratorio Italiano Medicinali S.p.A.
Via De Ambrosiis, 2 - 15067 Novi Ligure (AL)

9. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 200 mg/ml 10 Flaconi 20 ml:
AIC n.033954013

IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 200 mg/ml 10 Flaconi 50 ml:
AIC n.033954025

IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 200 mg/ml 10 Flaconi 100 ml:
AIC n.033954037

IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 200 mg/ml 10 Flaconi 200 ml:
AIC n.033954049

IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 300 mg/ml 10 Flaconi 20 ml:
AIC n.033954052
IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 300 mg/ml 10 Flaconi 50 ml:
AIC n.033954064
IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 300 mg/ml 10 Flaconi 100 ml:
AIC n.033954076
IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 300 mg/ml 10 Flaconi 200 ml:
AIC n.033954088
IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 370 mg/ml 10 Flaconi 20 ml:
AIC n.033954138
IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 370 mg/ml 10 Flaconi 50 ml:
AIC n.033954140
IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 370mg/ml 10 Flaconi 100ml:
AIC n.033954153
IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 370 mg/ml 10 Flaconi 200 ml:
AIC n.033954165

10. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

*IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 200 mg/ml
(10 flaconi da 20; 50; 100; 200 ml): →27/10/99*
*IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 300 mg/ml
(10 flaconi da 20; 50; 100; 200 ml): → 27/10/99*
*IOPAMIDOLO BIOINDUSTRIA L.I.M. 370 mg/ml
(10 flaconi da 20; 50; 100; 200 ml): → 27/10/99*

11. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO