

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IOPASEN 408 mg/ml soluzione iniettabile

IOPASEN 612 mg/ml soluzione iniettabile

IOPASEN 755 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

IOPASEN 408 mg/ml soluzione iniettabile: 1 ml di soluzione 408,0 mg di iopamidolo

IOPASEN 612 mg/ml soluzione iniettabile: 1 ml di soluzione 612,0 mg di iopamidolo

IOPASEN 755 mg/ml soluzione iniettabile: 1 ml di soluzione 755,0 mg di iopamidolo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile sterile ed apirogena.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Mezzo di contrasto idrosolubile non ionico per indagini radiologiche: neuroradiologia, angiografia, angiografia a sottrazione digitale (D.S.A.), urografia, potenziamento del contrasto in T.A.C., artrografia, fistulografia e isterosalpingografia.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

NEURORADIOLOGIA:

	<i>Concentrazione (mg I/ml)</i>	<i>Dosi consigliate (ml)</i>
Mieloradicografia	200-300	5-15
Cisternografia	200-300	3-15
Ventricolografia	200-300	3-15

ANGIOGRAFIA

	<i>Concentrazione (mg I/ml)</i>	<i>Dose consigliata (ml)</i>
Arteriografia cerebrale	300	5-10 per bolo
Arteriografia coronarica	370	8-15 per bolo
Angiocardigrafia	370	1.0-1.2/Kg
Aortografia toracica	370	1.0-1.2/Kg
Aortografia addominale	370	1.0-1.2/Kg
Arteriografia selettiva viscerale	300-370	Secondo l'indagine
Arteriografia periferica	300-370	40-50
Angiografia a sottrazione digitale	150-370	Secondo l'indagine
Flebografia	300	30-50

UROGRAFIA

La dose consigliata per tale tipo di indagine è di 30 – 50 ml nell'adulto. La ridotta diuresi osmotica rende particolarmente adatto l'impiego di IOPASEN 755 mg/ml nei pazienti affetti da moderata o media insufficienza renale e nei neonati. Anche in pazienti con insufficienza renale grave è possibile ottenere un effetto nefrografico valido ai fini diagnostici.

ALTRI TIPI DI INDAGINE

	<i>Concentrazione (mg I/ml)</i>	<i>Dose consigliata (ml)</i>
Potenziamento del contrasto in T.A.C.	300-370	0.5-2/Kg
Artrografia	300	
Fistulografia	300	
Isterosalpingografia	200-300-370	5-20

Per quanto riguarda il potenziamento del contrasto in tomografia assiale computerizzata, la somministrazione del mezzo di contrasto può venire effettuata sia in bolo che per infusione o con entrambe le metodiche.

In isterosalpingografia la dose totale da iniettare dipende dalla situazione anatomica, biologica e patologica del paziente.

Il dosaggio deve essere adattato a seconda del tipo di esame, dell'età, del peso corporeo, della funzionalità cardiaca e renale, delle condizioni generali del paziente e della tecnica utilizzata. 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.

Come per gli altri mezzi di contrasto, deve essere usata la dose minima necessaria ad ottenere una visualizzazione adeguata.

Il mezzo di contrasto non ionico non deve rimanere in contatto con il sangue nella siringa o nei cateteri intravascolari, che devono 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 tre vie, al lavaggio frequente dei cateteri con soluzioni contenenti eparina, ed alla riduzione della durata 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 al principio attivo iopamidolo e/o allo iodio o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Non esistono controindicazioni precise ed assolute all'impiego di queste sostanze, eccezion fatta verosimilmente per le paraproteinemie di Waldenström, il mieloma multiplo ed i gravi stadi di sofferenza epatica e renale.

Somministrazione intratecale

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

A causa del rischio di sovradosaggio, è controindicata l'immediata ripetizione dell'esame mielografico non andato a buon fine per problemi tecnici.

Se dall'anamnesi si rileva una patologia di tipo epilettico, questa può essere controindicazione relativa all'uso di mezzi di contrasto organoiodati nell'impiego intratecale.

Anche la presenza di sangue nel liquido cerebrospinale può essere considerata una controindicazione all'uso mielografico di Iopasen. L'operatore dovrà in questo caso valutare le necessità diagnostiche in contrapposizione ad eventuali e possibili rischi per il paziente.

Le indagini dell'apparato genitale femminile sono controindicate in caso di gravidanza accertata o presunta ed in caso di flogosi acuta.

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il contenitore, una volta aperto, deve essere utilizzato immediatamente; eventuali residui di mezzo di contrasto non sono più utilizzabili. Proteggere la soluzione dalla luce intensa.

Eccezionalmente si può riscontrare il caso di una confezione di Iopasen in cui si sia avuta formazione di cristalli. È stato dimostrato che tale evento è indice di un contenitore danneggiato o comunque imperfetto e pertanto si sconsiglia l'uso della confezione in questione.

Iopasen, al pari di altri mezzi di contrasto iodurati, può interagire con superfici metalliche contenenti rame (es. ottone); è pertanto da evitare l'uso di accessori in cui il prodotto venga a contatto diretto con tali superfici.

L'impiego di queste sostanze deve essere limitato a quei casi in cui esiste una precisa indicazione clinica all'esame contrastografico, indicazione che dovrà essere valutata in rapporto alla situazione clinica del soggetto, in particolare in relazione a stati morbosi a carico dell'apparato cardiocircolatorio, uropoietico ed epatobiliare, eventualmente noti.

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.

L'impiego dei prodotti per indagini cardio-angiografiche può aver luogo esclusivamente in cliniche, ospedali o case di cura ove è assicurata l'immediata disponibilità delle necessarie attrezzature di rianimazione e del personale competente ad utilizzarle. Per gli altri esami contrastografici di più comune pratica diagnostica è necessario che nei reparti radiologici, siano essi pubblici o privati, siano presenti e disponibili immediatamente quei presidi e medicinali che l'esperienza ha dimostrato idonei (pallone di Ambu, ossigeno, antiistaminici, vasocostrittori, cortisonici, etc.).

Come per altri mezzi di contrasto il prodotto può provocare anafilassi o altre manifestazioni allergiche come nausea, vomito, dispnea, eritema, orticaria ed ipotensione. Sono state segnalate 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. In questi pazienti, può essere preso in considerazione il trattamento preventivo con antistaminici o corticosteroidi per prevenire o minimizzare eventuali reazioni allergiche.

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

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

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia devono essere tenuti in osservazione per diverse ore successive alla procedura per rilevare eventuali squilibri emodinamici ritardati, che potrebbero essere associati ad un transitorio aumento del carico osmotico circolante. Tutti gli altri pazienti devono 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 devono informare i pazienti che le reazioni allergiche possono verificarsi anche diversi giorni dopo la procedura; in questi casi occorre consultare un medico immediatamente.

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

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

Nei lattanti e nei bambini non si deve limitare l'apporto di liquidi ed inoltre, prima dell'impiego dei mezzi di contrasto ipertonici, devono essere compensate eventuali turbe del ricambio idrico ed elettrolitico.

Occorre prestare attenzione nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata.

Nei pazienti con funzione renale compromessa, la somministrazione di mezzi di contrasto può provocare episodi di insufficienza renale acuta.

Nei pazienti con funzione renale compromessa la somministrazione di farmaci potenzialmente nefrotossici deve essere evitata, fino a che il mezzo di contrasto non è stato completamente eliminato dai reni. In questi pazienti i parametri di funzionalità renale devono essere monitorati dopo la procedura. Rinviare un nuovo esame con mezzo di contrasto fino al ritorno della funzionalità renale ai livelli pre-esame.

I pazienti con grave insufficienza epatica, renale o insufficienza epato-renale 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 Iopasen, che possono essere rimossi senza difficoltà.

La presenza di danno renale nei pazienti diabetici è uno dei fattori che predispongono alla compromissione acuta della funzionalità renale in seguito a somministrazione del mezzo di contrasto. Questo può far insorgere acidosi lattica nei pazienti in terapia con biguanidi (vedere paragrafo 4.5).

Dal momento che l'esperienza clinica ha rivelato che i mezzi di contrasto riscaldati sono meglio tollerati, la soluzione di mezzo di contrasto deve essere riscaldata a temperatura corporea prima della somministrazione.

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

L'esecuzione di un esame radiologico in gravidanza ed in soggetti con ipertireosi deve essere presa in considerazione solo se il medico la ritiene indispensabile.

Occorre prestare cautela nell'eseguire esami con mezzo di contrasto iodato in pazienti affetti da o con sospetto di ipertiroidismo o noduli tiroidei funzionanti autonomamente, dal momento che sono state osservate tempeste tiroidee in seguito a somministrazione di mezzi di contrasto iodati.

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

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

I pazienti epilettici o con storia clinica di epilessia devono continuare la terapia specifica. In alcuni casi, la terapia anticonvulsivante può essere aumentata nelle 48 ore precedenti l'esame.

Qualora si preveda un eventuale esame diagnostico della tiroide con l'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.

La somministrazione intravascolare di iopamidolo in pazienti con feocromocitoma può sviluppare gravi crisi ipertensive. Si raccomanda la premedicazione con α bloccanti.

Anche i soggetti con paraproteinemia di Waldenstrom, mieloma multiplo o grave compromissione della funzione epatica o renale sono maggiormente a rischio; in questi casi è raccomandata un'adeguata idratazione del paziente dopo la somministrazione del mezzo di contrasto.

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

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

La somministrazione di mezzi di contrasto iodati può aggravare i segni e 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 frequenti attacchi ischemici transitori (TIA), alterata permeabilità della barriera ematoencefalica, aumento della pressione intracranica, sospetto di tumori intracranici, ascessi o ematomi/emorragia, precedenti episodi convulsivi, alcolismo.

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 IOPASEN (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 IOPASEN. Se il paziente, a seguito dell'assunzione di IOPASEN, ha manifestato una reazione avversa cutanea grave, per tale paziente deve essere evitata una nuova somministrazione di IOPASEN, in qualsiasi circostanza.

Neuroradiologia

Nella neuroradiologia tenere presente che, in caso di ostacolato flusso liquorale (blocco) sarà necessario rimuovere, per quanto possibile, il mezzo di contrasto.

Se dall'anamnesi si rileva una patologia di tipo epilettico, questa può essere una controindicazione relativa all'uso di m.d.c. organoiodati.

Anche la presenza di sangue nel liquido cerebrospinale può essere considerata una controindicazione all'uso di IOPASEN. L'operatore dovrà in questo caso valutare le necessità diagnostiche in contrapposizione ad eventuali e possibili rischi per il paziente.

Nei pazienti che soffrono di convulsioni la terapia anticonvulsivante deve essere mantenuta prima e dopo l'esame mielografico.

Se durante l'indagine si dovessero verificare crisi convulsive, si raccomanda l'impiego endovenoso di diazepam o fenobarbital.

I neurolettici, gli analgesici, gli antistaminici ed i sedativi del gruppo fenotiazinico sono da evitare in quanto abbassano la soglia epilettogena. Ove possibile la terapia con i suddetti farmaci dovrà essere sospesa per almeno 48 ore prima dell'indagine radiologica e potrà essere ripresa non prima delle 12 ore successive all'indagine.

Somministrazione intratecale

Una valutazione del rapporto beneficio/rischio 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 rischi per il paziente.

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

- alzare l'estremità del tavolo con un'angolazione di circa 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, mantenendo 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 di cibo, se tollerati.

Angiografia

Nell'angiografia cerebrale l'uso di IOPASEN può determinare l'insorgenza di fenomeni secondari in genere transitori o di lieve entità. Sovente è percepito un senso di calore al viso e al collo, raramente viene riscontrata cefalea. Reazioni cardiovascolari che possono manifestarsi con una certa frequenza, ma sono transitorie e non richiedono alcun trattamento sono bradicardia e diminuzione della pressione arteriosa sistemica.

Eventuali gravi reazioni neurologiche quali convulsioni tonico-cloniche, afasia, sincope, riduzione transitoria del campo visivo, emiparesi e stato comatoso, possono essere direttamente in rapporto alle preesistenti condizioni oggettive del paziente.

Arteriosclerosi in stato avanzato, ipertensione, scompenso cardiaco, grave malattia sistemica, embolia o trombosi cerebrale recente possono aumentare l'incidenza dei rischi legati al tipo di indagine.

Durante l'esame angiocardiografico si dovranno tener presente in particolar modo 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 un aggravamento della bradicardia e dell'ipotensione sistemica. L'angiografia al cuore destro deve essere eseguita solo quando assolutamente necessaria.

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

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

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 iniezione per verificare il corretto posizionamento del catetere.

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

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

L'angiografia deve essere evitata se possibile in pazienti con omocistinuria a causa dell'aumentato rischio di trombosi ed embolia.

Nelle arteriografie periferiche l'impiego di IOPASEN 755 mg/ml può provocare l'insorgenza di effetti dolorosi che non si manifestano con la concentrazione al 612 mg/ml.

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

In pazienti sottoposti a venografia, occorre particolare cautela in pazienti con sospetta flebite, ischemia grave, infezioni locali, o occlusione venosa totale.

È 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 seguire le procedure angiografiche corrette: i cateteri devono essere lavati frequentemente ed è da evitare il contatto prolungato tra sangue e mezzo di contrasto in cateteri e siringhe.

Vasospasmo e fenomeni cerebrali ischemici conseguenti possono essere causati da iniezioni intra-arteriose del mezzo di contrasto.

Uso in categorie speciali

Neonati, bambini

I bambini di età inferiore a un 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.

È raccomandato il monitoraggio della funzione tiroidea (in genere TSH e T4) nei neonati almeno 7-10 giorni ed 1 mese dopo l'esposizione a Iopasen, 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.

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.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Altri farmaci o altri mezzi di contrasto non devono essere mischiati con Iopasen soluzione iniettabile.

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 organoiodati 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.

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

La somministrazione di 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 deve attendere a somministrare mezzi di contrasto intravascolari in pazienti cui sono stati somministrati di recente dei mezzi di contrasto 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 si è somministrato il mezzo di contrasto.

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

In seguito a somministrazione di Iopamidolo sono state osservate reazioni avverse atipiche come per esempio eritema, febbre o sintomi influenzali in pazienti trattati con Interleuchina 2.

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 12 ore successive all'indagine.

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 superiore ai 28 giorni (inclusi gli adulti) il ceftriaxone non deve essere somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio incluso Iopasen 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.

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.

4.6. Gravidanza e allattamento

Le indagini dell'apparato genitale femminile sono controindicate in caso di gravidanza accertata o presunta.

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

Dal momento che l'esposizione alle radiazioni durante la gravidanza deve 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, nella valutazione del rapporto beneficio/rischio occorre anche tenere in considerazione la sensibilità dei tessuti tiroidei fetali ai mezzi di contrasto contenenti iodio.

Allattamento

I mezzi di contrasto contenenti iodio vengono escreti nel latte umano in piccole quantità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Non sono stati segnalati effetti negativi sulla capacità di guida né sull'uso delle macchine. Tuttavia, poichè, sia pur raramente, possono verificarsi reazioni ai mezzi di contrasto iodati, la guida o le attività su macchinari sono sconsigliate nell'ora successiva all'ultima somministrazione.

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 e 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 degli effetti indesiderati 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 ore dall'iniezione.

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

Reazioni più gravi a carico dell'apparato cardiovascolare quali ipotensione marcata, tachicardia, dispnea, agitazione, cianosi e perdita di coscienza, possono richiedere misure di emergenza.

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici su 2.680 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.

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 IOPASEN (si veda paragrafo 4.4).

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 intrarteriosa e 951 per via intravenosa.

Classi di organi/sistemi	Reazioni avverse			Sorveglianza post marketing
	Studi clinici			
	Comune ($\geq 1/100$, < 1/10)	Non comune ($\geq 1/1000$, < 1/100)	Raro ($\geq 1/10000$, < 1/1000)	Frequenza non nota*
Patologie del sistema emolinfopoietico				Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario				Anafilassi, Reazioni anafilattoidi
Disturbi psichiatrici			Stati confusionali	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri, Alterazione del gusto	Parestesie	Coma, Attacco ischemico Transitorio, Sincope, Diminuzione del livello di coscienza o perdita di coscienza, Convulsioni, Amnesia, Paralisi, Paresi, Sonnolenza, Tremori, Contrazioni muscolari involontarie, Emiplegia
Patologie dell'occhio				Perdita transitoria della vista, Disturbi visivi, Congiuntivite, Fotofobia
Patologie cardiache		Aritmie cardiache come extrasistole, fibrillazione atriale, tachicardia ventricolare, e fibrillazione ventricolare**	Bradicardia	Ischemia o infarto del miocardio, Insufficienza cardiaca, Angina pectoris, Arresto cardiorespiratorio, Tachicardia, Sindrome di Kounis
Patologie vascolari		Ipotensione,		Collasso circolatorio

		Ipertensione Rossoie		o shock, Pallore, Tachicardia, Dispnea, Cianosi, Perdita di coscienza, Stato di agitazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Edema polmonare, Asma, Broncospasmo	Arresto respiratorio, Insufficienza respiratoria, Sindrome da distress respiratorio acuto, Distress respiratorio, Apnea, Edema laringeo, Dispnea, Coriza
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito, Diarrea, Dolore addominale, Bocca secca		Ingrossamento delle ghiandole salivari, Ipersecrezione salivare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, Orticaria, Prurito, Eritema, Aumento della sudorazione		Edema facciale Pustolosi esantematica acutageneralizzata (AGEP)
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena	Spasmi muscolari, Rigidità del collo, Dolori alle gambe di tipo sciatico	Dolore muscoloscheletrico, Debolezza muscolare
Patologie renali ed urinarie		Insufficienza renale acuta		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di caldo	Dolore e senso di costrizione al petto, Dolore nel sito di somministrazione, Piressia, Sensazione di caldo o di freddo,		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.

La trombosi coronarica è stata segnalata 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 sottoforma 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 può manifestarsi con eritema locale, edema e formazione di vescicole), necrosi cutanea e sindrome compartimentale.

Come per altri mezzi di contrasto, in seguito alla somministrazione di iopamidolo, possono verificarsi molto raramente casi di sindromi mucocutanee, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, l'epidermolisi necrotica tossica (sindrome di Lyell) e l'eritema multiforme.

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			Sorveglianza post marketing
	Studi clinici			
	Comune ($\geq 1/100$, < 1/10)	Non comune ($\geq 1/1000$, < 1/100)	Raro ($\geq 1/10000$, < 1/1000)	Frequenza non nota*
Infezioni ed infestazioni				Meningite asettica, Meningite batterica come conseguenza del rischio procedurale

Disturbi del metabolismo e nutrizione				Acidosi
Patologie del sistema immunitario				Anafilassi, Reazioni anafilattoidi
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni, Depersonalizzazione, Stato confusionale, Disorientamento, Psicosi transitoria, Ecolalia, Depressione, Agitazione, Ansietà, Irritabilità, Stanchezza, Irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa			Coma, Sincope, Depressione del livello di coscienza o perdita di coscienza, Convulsioni, Amnesia, Paralisi, Sindrome di Guillain-Barre, Alterazioni al sistema nervoso, Atassia, Ipertonia, Mieliti, Neuropatia periferica, come disordini senso motori, radiculopatie o sindrome della cauda equina, Meningismo, Vertigini, Parestesia, Ipoestesia, Capogiri, Dolore alle radici cervicali, Sonnolenza, Disfagia, Sensazione di

				bruciore, Tremori, Contrazioni muscolari involontarie, Spasmi muscolari
Patologie cardiache		Aritmie cardiache come extrasistole, fibrillazione atriale, tachicardia ventricolare, e fibrillazione ventricolare**	Bradicardia	Ischemia o infarto del miocardio, Insufficienza cardiaca, Angina pectoris, Arresto cardiorespiratorio, Tachicardia, Sindrome di Kounis
Patologie dell'occhio				Perdita transitoria della vista, Disturbi muscoli oculari, Congiuntivite, Fotofobia, Aumento della secrezione lacrimale, Prurito agli occhi
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Progressiva sordità transitoria, Deficit uditivo, Tinnito
Patologie cardiache				Aritmia, Tachicardia, Cianosi
Patologie vascolari		Rossore		Ipertensione, Vampate, Freddo alle estremità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Arresto respiratorio, Apnea, Insufficienza Respiratoria, Dispnea
Patologie gastrointestinali		Nausea, Vomito		Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea, Aumento della traspirazione	Pustolosi esantematica acutageneralizzata (AGEP)
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena, Dolore al collo, Dolore alle estremità, Sensazione di		

		pesantezza, Crampi muscolari		
Patologie renali ed urinarie				Insufficienza renale acuta, Ritenzione urinaria, Blocco renale, Oliguria, Ematuria, Incontinenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Piressia, Malessere, Rigor, Dolore al petto, Fatica, Irritabilità
Esami diagnostici				Squilibri elettrolitici, Alterazione transiente dei test di funzionalità renale

* 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 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$).

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 muco cutanee (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'aumentata amilasi nel sangue è seguita da 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.

Nel caso di isterosalpingografia si possono presentare manifestazioni di tipo vaso-vagale.

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 in 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 (es. 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

“<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>”.

4.9. Sovradosaggio

Non superare i dosaggi indicati nel paragrafo 4.2. “Posologia e modo di somministrazione”, dal momento che possono causare reazioni avverse potenzialmente pericolose per la vita.

La maggior parte degli effetti secondari non sono dose-dipendenti e pertanto richiedono interventi terapeutici come specificato al punto 4.4. In caso di somministrazione volontaria od accidentale di dosi superiori alla norma, facilitare l'eliminazione, che avviene pressoché totalmente per via urinaria, assicurando una buona idratazione del paziente.

In caso di insufficienza renale preesistente o comparsa dopo l'introduzione del mezzo di contrasto, questo può essere facilmente eliminato per dialisi.

La somministrazione deve essere interrotta al primo segno di allarme: è consigliabile porre il paziente in posizione orizzontale ed assicurarne la pervietà delle vie aeree somministrandogli ossigeno in caso di dispnea grave o effettuando la ventilazione artificiale.

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

Somministrazione intravascolare

In caso di sovradosaggio, 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 possono essere: iperreflessia ascendente, spasmi tonico-clonici, fino ad attacchi convulsivi improvvisi, e, in casi di coinvolgimento grave centrale, ipertermia, stato di torpore e depressione respiratoria.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Lo iopamidolo è una sostanza radiopaca idrosolubile non ionica, con tossicità molto ridotta e priva di effetti teratogeni. Nel cane per dosi da 2 a 4 volte quelle in uso clinico lo iopamidolo provoca una transitoria bradicardia ed ipotensione seguita da lieve ipertensione, aumento della frequenza respiratoria. Il ritorno ai valori di base si ha in 2 – 4 minuti.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Escrezione: di gran lunga prevalente per via renale.

Nel cane in 7 – 10 ore viene escreto per via renale il 93 – 95% della dose somministrata e per via biliare lo 0,5%.

Nell'uomo oltre il 90% della dose è escreta per via urinaria in 24 ore.

Il tempo di dimezzamento dei livelli ematici, nella fase di escrezione è intorno ai 60 minuti nel cane, tra 90 e 120 minuti nell'uomo. Per somministrazione intratecale si ha il passaggio nel circolo sanguigno, con picco tra 90 e 150 minuti, con escrezione praticamente totale in 24 ore.

Nell'animale e nell'uomo lo iopamidolo non subisce processi metabolici apprezzabili.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

DL₅₀ (limiti fiduciali 95%)

<i>Via di somministrazione</i>	<i>Animale</i>	<i>Dose g iodio/ml</i> MEDIA	
Endovenosa	Topo	44.5	(41.0 – 48.2)
	Ratto	28.2	(23.3 – 34.1)
	Coniglio	19.6	(16.9 – 22.5)
	Cane	34.7	(30.4 – 39.6)
Endocarotidea	Ratto	23.5	(20.8 – 26.5)
Intracerebrale	Topo	3.0	(2.5 – 3.5)

Sintomi tossici per dosi letali e subletali

Sono praticamente gli stessi nelle diverse specie animali e consistono prevalentemente in irregolarità di respiro e convulsioni. La morte interviene nella quasi totalità dei casi entro poche ore.

Dose massima tollerata per somministrazione e.v. ripetuta quotidianamente

Nel ratto 6.0 g/kg.

Nel cane 8.2 g/kg.

Funzione riproduttiva

Nel ratto e nel coniglio dosi rispettivamente fino a 8.2 e 4.1 g/kg non hanno avuto effetto teratogeno. Lo iopamidolo inoltre non influenza la fertilità e non ha un effetto mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Trometamolo, sodio calcio edetato, acido cloridrico concentrato, acqua p.p.i..

6.2. Incompatibilità

Si consiglia di non miscelare altri farmaci al mezzo di contrasto.

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. Validità

36 mesi.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato. Aperto il contenitore, la soluzione va utilizzata immediatamente; eventuali residui non sono più utilizzabili.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Proteggere la soluzione dalla luce. La conservazione va effettuata nella confezione originale ed integra a temperatura non superiore a 25 °C.

6.5. Caratteristiche e capacità del contenitore

I flaconi sono confezionati in astucci singoli, le fiale in confezioni ospedaliere.

IOPASEN 408 mg/ml Soluzione iniettabile

- Fiale in vetro di tipo I, serigrafate, ermeticamente sigillate con saldatura della punta per fusione, capacità: 10 ml; confezione da 1 fiala e da 10 fiale.

IOPASEN 612 mg/ml Soluzione iniettabile

- Fiale in vetro di tipo I, serigrafate, ermeticamente sigillate con saldatura della punta per fusione, capacità: 10 ml; confezione da 1 fiala e da 10 fiale.
- Flaconi in vetro di tipo I, neutro ed incolore di capacità pari a: 30 ml; 50 ml; 100 ml; 200 ml. Confezioni da 1 flacone.

IOPASEN 755 mg/ml Soluzione iniettabile

- Fiale in vetro di tipo I, serigrafate, ermeticamente sigillate con saldatura della punta per fusione, capacità: 10 ml; confezione da 1 fiala e da 10 fiale.
- Flaconi in vetro di tipo I, neutro ed incolore di capacità pari a: 30 ml; 50 ml; 100 ml; 200 ml. Confezioni da 1 flacone

6.6. Istruzioni per l'uso

La soluzione è utilizzabile solo se limpida e priva di particelle visibili.

Serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo di mezzo di contrasto non può essere utilizzato.

7. TITOLARE A.I.C.

INDUSTRIA FARMACEUTICA GALENICA SENESE s.r.l.
Via Cassia Nord, 351,
53014 Monteroni d'Arbia (SI)
Italia

8. NUMERO AUTORIZZAZIONE IMMISSIONE IN COMMERCIO

Iopasen 408 mg/ml Soluzione iniettabile

1 Fiala da 10 ml: A.I.C. 034620017
10 Fiale da 10 ml: A.I.C. 034620195

Iopasen 612 mg/ml Soluzione iniettabile

1 Fiala da 10 ml: A.I.C. 034620043
10 Fiale da 10 ml: A.I.C. 034620207
1 Flacone da 30 ml: A.I.C. 034620070
1 Flacone da 50 ml: A.I.C. 034620082
1 Flacone da 100 ml: A.I.C. 034620094
1 Flacone da 200 ml: A.I.C. 034620106

Iopasen 755 mg/ml Soluzione iniettabile

1 Fiala da 10 ml: A.I.C. 034620118
10 Fiale da 10 ml: A.I.C. 034620219
1 Flacone da 30 ml: A.I.C. 034620157
1 Flacone da 50 ml: A.I.C. 034620169
1 Flacone da 100 ml: A.I.C. 034620171
1 Flacone da 200 ml: A.I.C. 034620183

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2003.

10. DATA DI PARZIALE REVISIONE DEL TESTO