

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Optiray 350 mg I/ml, injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml nestettä sisältää 741 mg joversolia, joka vastaa 350 mg jodia.

Osmolaliteetti: 780 mOsm/kg

Viskositeetti: 14,3 mPa s (25 °C:ssa)

Viskositeetti: 9 mPa s (37 °C:ssa)

Jodisisältö per ml: 350 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos. Kirkas, väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan diagnostiseen käyttöön.

Optiray 350 on ionisoitumaton röntgenvarjoaine, joka on tarkoitettu aikuisten sydän- ja verisuonielimistön eri osien angiografiatutkimuksiin, kuten koronaariseen, perifeeriseen, viskeraaliseen ja renaaliseen angiografiaan, aortografiaan ja sydämen vasemman kammion varjoaineröntgenkuvaukseen. Optiray 350 on tarkoitettu myös aikuisten pään ja vartalon tietokonetomografiaan, laskimonsisäiseen urografiaan, venografiaan sekä valtimon- ja laskimonsisäiseen digitaaliseen vähennysangiografiaan (IA-DSA ja IV-DSA).

4.2. Annostus ja antotapa

Aikuiset: Annossuositus

<u>Toimenpide</u>	<u>Annostus</u>	<u>Maksimaalinen kokonaisannos</u>
Perifeerinen angiografia	10-90 ml	250 ml
Venografia	50-100 ml	250 ml
Sydämen vasemman kammion varjoaineröntgenkuvaus	30-50 ml	250 ml
Sepelvaltimoiden varjoaineröntgenkuvaus	1-10 ml	250 ml
Viskeraalinen angiografia	12-60 ml	250 ml
Aortografia	10-80 ml	250 ml
Munuaisten angiografia	6-15 ml	250 ml
Urografia	50-75 ml	150 ml
Pään TT	50-150 ml	150 ml
Vartalon TT	25-150 ml	150 ml
IA-DSA	5-80 ml	250 ml
IV DSA	30-50 ml	250 ml

Vanhukset: Annostus sama kuin aikuisilla. Jos visualisaation odotetaan olevan heikko, annos voidaan suurentaa maksimiannokseen saakka.

Pediatriset potilaat

Optiray 350 -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Sen vuoksi tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten hoitoon ennen kuin lisätietoja on saatavissa. Serebraalisessa, perifeeraalisessa ja viskeraalisessa angiografiassa sekä laskimonsisäisessä uroografiassa lapsilla voidaan käyttää Optiray 300 -valmistetta.

Intravaskulaarisesti annettavat jodivarjoaineet tulisi lämmittää ruumiinlämpöiseksi ennen injisointia. Kuten kaikkia röntgenvarjoaineita käytettäessä, annoksen tulisi olla pienin mahdollinen riittävään visualisaatioon tarvittava annos.

Tarvittava elvytysvälineistö tulee pitää käyttövalmiina.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys jodivarjoaineille, vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Manifesti hypertyreoosi.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset huomautukset

Jodia sisältävien röntgenvarjoaineiden käyttöön on liittynyt vakavia ja jopa kuolemaan johtaneita reaktioita. On erittäin tärkeää, että henkilökunta on täysin valmistautunut kaikkien varjoaineista johtuvien reaktioiden hoitamiseen. Diagnostiset toimenpiteet tulee tehdä kyseiseen toimenpiteeseen erikoistuneen kokeneen henkilökunnan ohjauksessa. Täydellisen elvytysvälineistön tai vastaavien lääkkeiden ja laitteiden on oltava aina saatavilla, ja henkilökunnan on hallittava häirtavaikutusten tunnistaminen ja hoito. Vaikeita viivästyneitä reaktioita tiedetään esiintyneen, joten elvytysvälineistön ja tarvittavan henkilökunnan tulee olla käytettävissä vähintään 30-60 minuuttia lääkkeen antamisen jälkeen.

Yliherkkyys

Potilaille tulee kertoa, että allerginen reaktio voi kehittyä vasta useamman päivän kuluttua lääkevalmisteen käytöstä. Tällöin potilaan tulee välittömästi ottaa yhteyttä lääkäriin. Vaikeiden idiosynkraattisten reaktioiden esiintyminen on johtanut useiden ennakkotestausmenetelmien käyttöön. Vaikeita reaktioita ei kuitenkaan voida ennustaa luotettavasti ennakkotesteillä ja tämä testauskin voi olla potilaalle haitallista. Ehdotetaan, että ennen minkään varjoaineen injisointia tehtävällä potilaan esitietojen perinpohjaisella arvioinnilla, jossa keskitytään erityisesti allergiaan ja yliherkkyyteen, mahdollisista haitallisista reaktioista voidaan saada luotettavampi ennuste kuin ennakkotestauksen avulla.

Aiemmat allergiat eivät ole varjoaineen käytön ehdottomia vasta-aiheita silloin kun diagnostinen toimenpide arvioidaan välttämättömäksi, mutta varovaisuutta on noudatettava (ks. kohta 4.3).

Tarvittava elvytysvälineistö tulee pitää käyttövalmiina.

Esilääkitystä antihistamiineilla tai kortikosteroideilla on harkittava allergisten reaktioiden välttämiseksi tai minimoimiseksi. Tapausselostusten mukaan tällainen esilääkitys ei estä vakavia hengenvaarallisia reaktioita, mutta voi vähentää sekä niiden esiintyvyyttä että vaikeutta.

Joversoli-intoleranssi

Joversoli voi aiheuttaa anafylaksiaa tai muita pseudoallergisten intoleranssireaktioiden ilmenemisiä, kuten pahoinvointia, oksentelua, hengenahdistusta, eryteemaa, urtikariaa ja hypotensiota. Näiden reaktioiden ilmaantuvuuden on havaittu olevan suurempi potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt muista varjoaineista johtuvia intoleranssireaktioita tai joilla on esiintynyt astmaa, allergiaa tai yliherkkyyttä. Näillä potilailla varjoaineen käytöstä saatavan hyödyn tulee olla selvästi siihen liittyviä riskejä suurempi (ks. kohta 4.3).

Vaikeat ihon häirtavaikutukset (SCAR)

SCAR voi kehittyä yhdestä tunnista useaan viikkoon suonensisäisen varjoaineen antamisesta. Näihin reaktioihin kuuluvat Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (SJS/TEN),

äkillinen yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (AGEP) ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS). Reaktion vaikeusaste voi suurentua ja lääkkeen antamisesta reaktioon kuluva aika voi lyhentyä, kun varjoainetta annetaan toistuvasti; estolääkitys ei välttämättä estä tai lievitä vaikeita ihon haittavaikutuksia. Vältä joversolin antamista potilaille, joilla on aiemmin ollut joversolin aiheuttamia vaikeita ihon haittavaikutuksia.

Veren hyytymishäiriöt

Ionisoitumattomilla varjoaineilla on *in vitro* osoitettu olevan vähäisempi antikoagulanttivaikutus kuin perinteisillä ionisoituvilla varjoaineilla vastaavina pitoisuuksina. Joissakin *in vivo* -tutkimuksissa on saatu samanlaisia tuloksia. Siksi suositellaan erittäin huolellisten angiografisten tekniikoiden käyttöä, esimerkiksi angiografiassa käytettävät standardikatetrit on syytä huuhdella usein ja veren pitkäaikaista kosketusta varjoaineeseen ruiskuissa ja katetreissa tulee välttää.

Kilpirauhashäiriö

Jodia sisältävien röntgenvarjoaineiden intravaskulaarisen käytön jälkeen on raportoitu tyreotoksisesta kriisistä potilailla, joilla on hypertyreooosi tai autonomisesti toimiva kilpirauhaskyhy. Tämän perusteella on syytä arvioida ylimääräinen riski näillä potilailla ennen minkään varjoaineen käyttöä (ks. kohta 4.3).

Sydän- ja verisuonisairaudet

Angiografioissa on otettava huomioon mahdollinen aterooman irtoaminen tai verisuonen seinämävaurio tai perforaatio katetria liikutellessa ja varjoainetta injisoitaessa. Katetrin oikea sijainti on hyvä varmistaa koeinjektiolla.

Angiografiaa on mahdollisuuksien mukaan vältettävä homokystinuriaa sairastavilla potilailla suuren tromboosi- ja emboliariskin vuoksi.

Potilaita, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, on tarkkailtava useita tunteja toimenpiteen jälkeen verenkierron osmoottisen kuormituksen tilapäiseen lisääntymiseen liittyvien viivästyneiden hemodynaamisten häiriöiden toteamiseksi.

Tromboemboliset sairaudet

Eriytyinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on pitkälle edennyt ateroskleroosi, vakava hypertensio, sydämen dekompenaatio, seniliteetti, anamneesissa serebraalinen tromboosi tai embolia. Sydän- ja verisuonireaktioita, kuten bradykardiaa tai verenpaineen nousua tai laskua, saattaa esiintyä useammin.

Keskushermoston sairaudet

Vakavia neurologisia tapahtumia on havaittu sen jälkeen, kun varjoainetta on injisoitu suoraan aivovaltimoihin tai selkäydintä huoltaviin suoniin tai angiokardiografiassa kaulavaltimoiden täytyessä vahingossa. Syy-seuraussuhdetta varjoaineen käyttöön ei ole vahvistettu, koska potilaiden tila ja tutkimusmenetelmät ovat itsessään aiheuttavia tekijöitä.

Joversolin käytön yhteydessä on raportoitu enkefalopatiaa (ks. kohta 4.8). Varjoaineen aiheuttama enkefalopatia voi ilmetä neurologisten häiriöiden oireina ja merkkeinä, joita ovat esimerkiksi päänsärky, näköhäiriöt, kortikaalinen sokeus, sekavuus, kouristuskohtaukset, koordinaation menetys, hemipareesi, afasia, tajuttomuus, kooma ja aivoedeema. Oireet ilmenevät yleensä minuuteista tunteihin joversolin antamisesta ja yleensä häviävät päivien kuluessa.

Veri-aivoesteen läpäisevyyttä lisäävät tekijät helpottavat varjoaineen kulkeutumista aivokudokseen, mikä voi johtaa keskushermoston reaktioihin, esim. enkefalopatiaan.

Jos epäillään varjoaineen aiheuttamaa enkefalopatiaa, asianmukainen hoito on aloitettava eikä joversolia saa antaa uudestaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Yhdistämistä nefrotoksisiin lääkkeisiin tulisi välttää. Jos sitä ei voida välttää, munuaisten toiminnan seuranta laboratoriotuloksilla tulee tehostaa. Varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, samanaikainen munuais- ja maksasairaus, diabetes mellitus, homotsygoottinen sirppisolutauti, multippeli myelooma tai muu paraproteinemiamuoto, anuria, etenkin suuria annoksia käytettäessä. Näillä potilailla voi esiintyä vakavia munuaisvaikutuksia, myös akuuttia

munuaisten vajaatoimintaa. Vaikka varjoaineen eikä dehydraation ei ole kummankaan erikseen näytetty olevan munuaisten vajaatoiminnan syy, on pohdittu, että näiden yhdistelmä saattaa aiheuttaa sitä. Tämä riski munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole toimenpiteen vasta-aihe: erityiset varotoimet, mukaan lukien normaalin nesteytyksen ylläpito ja tarkka seuranta, ovat kuitenkin tarpeen.

Tehokas nesteytys ennen joversolin antamista on välttämätöntä ja saattaa pienentää munuaisvaurioriskiä. Dehydraatio ennen valmisteen antamista on vaarallista ja saattaa edistää akuutin munuaisten vajaatoiminnan syntyä.

Feokromosytooma

Potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan feokromosytooma, joversolia on annettava varoen. Jos lääkärin mielestä mahdolliset hyödyt ovat selvästi arvioituja riskejä suuremmat, toimenpide voidaan suorittaa; injisoidun joversolin määrä on kuitenkin pidettävä niin alhaisena kuin mahdollista. Esilääkitys α - ja β -salpaajilla on hypertensiivisen kriisin riskin vuoksi suotavaa, kun varjoaine annetaan intravaskulaarisesti. Verenpainetta on tarkkailtava koko toimenpiteen ajan, ja hypertensiivisen kriisin hoitovälineet on pidettävä käyttövalmiina.

Homotsygoottinen sirppisolutauti

Hyperosmolaaliset aineet, kuten joversoli, voivat vaikuttaa punasolujen sirppiintymiseen potilailla, joilla on homotsygoottinen sirppisolutauti. Siksi tällaisten aineiden antamista valtimoon on harkittava perusteellisesti potilailla, joilla on homotsygoottinen sirppisolutauti.

Ekstravasatio

Joversoli on injisoitava varovasti, jottei sitä joudu suonen ulkopuolelle. Tämä on erityisen tärkeää potilailla, joilla on vaikea valtimo- tai laskimotauti. Joversolia saattaa kuitenkin joutua merkittävässä määrin suonen ulkopuolelle etenkin automaattiruiskuja käytettäessä. Yleensä se on siedetty konservatiivisessa hoidossa ilman huomattavia kudosaivourioita. Vakavia leikkaushoitoa vaativia kudosaivourioita (esim. haavaumia) on kuitenkin ilmoitettu yksittäistapauksissa.

Nuketettu potilas

Yleisanestesia voi olla tarpeen joidenkin toimenpiteiden suorittamisessa valikoiduille potilaille, tosin näillä potilailla on raportoitu enemmän haittavaikutuksia, mikä saattaa johtua potilaan kyvyttömyydestä tunnistaa odottamattomia oireita tai anestesian verenpainetta laskevasta vaikutuksesta.

Venografia

Erityinen varovaisuus on tarpeen, kun potilaalla epäillään laskimotulehdusta tai kun hänellä on vakava iskemia, paikallisia infektioita tai laskimojärjestelmän täydellinen tukos.

Perifeerinen angiografia

Valtimon, johon varjoaine injisoidaan, tulee sykkiä. Angiografia tulee tehdä erityistä varovaisuutta noudattaen, jos lainkaan, mikäli potilaalla on tukkotulehdus tai nouseva infektio ja samanaikainen vakava iskemia.

Sepelvaltimoiden ja vasemman kammion varjoaineröntgenkuvaus

Näissä toimenpiteissä voi esiintyä sydämen dekompensoitua, vakavia rytmihäiriöitä, iskemiaa ja sydäninfarkteja.

Pediatriiset potilaat

Jodivarjoaineelle altistumisen jälkeen voidaan havaita kilpirauhasen vajaatoiminta tai ohimenevää kilpirauhastoiminnan lamaantumista.

Jos äidille on annettu raskauden aikana jodivarjoainetta, myös vastasyntyneen kilpirauhasen toimintaa pitää tarkkailla (ks. kohta 4.6).

Kilpirauhasen vajaatoiminnan ilmaantuvuus jodivarjoaineelle altistuneilla alle 3-vuotiailla potilailla on 1–15 % ja riippuu potilaan iästä ja jodivarjoaineen annoksesta.

Nuorempi ikä, hyvin alhainen syntymäpaino, enneaikaisuus ja muut tilat, kuten hoito vastasyntyneiden tai lasten teho-osastolla, sekä sydänsairaudet on yhdistetty suurempaan riskiin. Riski voi olla suurin sydänsairaille lapsipotilailla, koska he usein tarvitsevat suuria varjoaineannoksia invasiivisten sydäntoimenpiteiden, kuten katetroinnin, aikana ja tietokonetomografian (TT) aikana. Alle 3-vuotiaisiin potilaisiin on kiinnitettävä erityishuomiota, koska kilpirauhasen vajaatoiminnan kehittyminen nuorella iällä voi haitata motoristen toimintojen, kuulon ja kognition kehitystä ja voi vaatia lyhytaikaista korvaushoitoa tyroksiinilla (T4).

Kilpirauhasen toiminta on arvioitava kaikilta alle 3-vuotiailta lapsipotilailta kolmen viikon kuluessa jodivarjoaineelle altistumisesta. Tämä koskee erityisesti keskusia ja vastasyntyneitä. Jos kilpirauhasen vajaatoimintaa havaitaan, kilpirauhasen toimintaa tulee seurata tarpeen mukaan ja myös siinä tapauksessa, että potilaalle annetaan korvaushoitoa.

Vaikutus laboratorionkokeisiin

Joversoli voi heikentää kilpirauhasen kapasiteettia ottaa jodia. Proteiiniin sitoutuneen jodin (PBI) määrittäminen ja radioaktiivista jodia käyttäen tehtävät tutkimukset, jotka perustuvat jodin mittaukseen, eivät siksi anna luotettavaa kuvaa kilpirauhasen toiminnasta enimmillään 16 päivään jodivarjoaineen käytön jälkeen. Varjoaineen käyttö ei kuitenkaan vaikuta jodin mittauksesta riippumattomiin kilpirauhasen toimintakokeisiin, kuten T3-sitoutumiskokeeseen tai seerumin kokonais- tai vapaan tyroksiinin (T4) määrittämiin.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavia interaktioita on ilmoitettu esiintyneen muiden jodivarjoaineiden annon jälkeen. Niiden syy-yhteys tähän varjoaineryhmään hyväksytään yleisesti.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Metformiini

Metformiinia saavilla potilailla on todettu akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja siihen liittyvää maitohappoasidoosia röntgentutkimuksessa, jossa on käytetty parenteraalisesti annettua jodivarjoainetta. Tämä vuoksi metformiinia käyttävien diabeetikoiden on lopetettava metformiinin käyttö ennen tutkimusta. Metformiinin käyttöä ei pidä aloittaa uudelleen 48 tuntiin, ja se voidaan aloittaa uudelleen vain, jos munuaisten toiminta / seerumin kreatiniini säilyy normaalin rajoissa tai on palannut lähtötasolle.

Interleukiini

Kirjallisuudessa on raportoitu, että interleukiinihoitoa saaneilla potilailla saattaa esiintyä enemmän haitallisia reaktioita kuin kohdassa 4.8 on kuvattu. Syytä ei ole vielä selvitetty. Kirjallisuuden mukaan näiden reaktioiden lisääntymistä tai viivästyntä esiintymistä havaittiin kahden viikon kuluessa interleukiinin antamisesta.

Diureetit

Akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski suurenee, jos potilaalla on diureetin aiheuttamaa dehydraatiota, kun hänelle annetaan jodivarjoainetta. Riittävän nesteytyksen tarkka valvonta on välttämätöntä ennen joversolin antamista. Joversolia tulisi käyttää pienin mahdollinen annos, joka mahdollistaa diagnostiset tulokset.

Vasopressorit

Röntgenvarjoainetta ei saa koskaan injisoida valtimoon vasopressorien annon jälkeen, koska ne voimistavat neurologisia vaikutuksia huomattavasti.

Suun kautta otettavat kolekystografia-aineet

Munuaistoksisuutta on raportoitu yksittäisillä maksan toimintahäiriöistä kärsivillä potilailla, jotka saivat oraalisia kolekystografiaan käytettäviä varjoaineita ennen intravaskulaarisia varjoaineita. Siksi

intravaskulaaristen varjoaineiden käyttöä on lykättävä potilailla, jotka ovat äskettäin saaneet kolekystografiavarjoainetta.

4.6. Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen.

Raskaana olevilla naisilla tehtyjä riittävän laajoja ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia ei kuitenkaan ole. Ei tiedetä, kulkeutuuko joversoli istukan läpi tai sikiön kudoksiin asti. Monet injisoitavat varjoaineet kuitenkin kulkeutuvat istukan läpi ihmisillä ja vaikuttavat pääsevän sikiön kudoksiin passiivisesti. Eläimillä tehdyt teratologiset tutkimukset eivät välttämättä ennusta lääkkeen vaikutusta ihmisellä, joten varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille. Raskauden aikana tehtäviin röntgentutkimuksiin voi kuitenkin liittyä sikiöaurion riski, joten toimenpiteen riski-hyötysuhde on punnittava tarkkaan. Jos käytettävissä on parempi ja turvallisempi vaihtoehto, röntgenvarjoainetutkimuksia tulee välttää.

Joversoli sisältää jodia, joka voi aiheuttaa sikiölle kilpirauhasen toimintahäiriön, jos tutkimus tehdään raskausviikon 14 jälkeen.

Jos äidille annettiin raskauden aikana jodivarjoainetta, vastasyntyneen kilpirauhasen toimintaa pitää valvoa huolellisesti ensimmäisen elinviikon aikana. Kilpirauhasen toiminta suositellaan tarkastettavaksi uudelleen kahden viikon ikäisenä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö joversoli äidinmaitoon. Monista injisoitavista varjoaineista kuitenkin erittyä muuttumattomana äidinmaitoon noin 1 %. Vaikka haittatapahtumien esiintymistä imeväisillä ei ole vahvistettu, intravaskulaarisia varjoaineita on käytettävä varoen imettävillä äideillä, koska haitalliset reaktiot ovat mahdollisia, ja imetyksen keskeyttämistä yhden päivän ajaksi on harkittava.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät viittaa suoriin tai epäsuoriin hedelmällisyysvaikutuksiin ihmisillä. Riittävän laajoja ja hyvin kontrolloituja hedelmällisyystutkimuksia ei kuitenkaan ole.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei tiedetä olevan. Varhaisten reaktioiden riskin vuoksi ajaminen tai koneiden käyttö ei kuitenkaan ole suotavaa 1 tuntiin injektion antamisen jälkeen.

4.8. Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheydet määritellään seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Optiray-lääkemuotojen käytön jälkeiset haittavaikutukset eivät yleensä riipu käytetystä annoksesta. Ne ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita, lyhytkestoisia ja häviävät itsestään (ilman hoitoa). Lieväkin haittavaikutus voi silti olla ensimmäinen merkki vakavasta, yleistyneestä reaktiosta, joita voi esiintyä harvoin jodivarjoaineen käytön jälkeen. Tällaiset vakavat reaktiot voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia, ja vaikuttavat yleensä verenkiertoelimiin. Useimmat Optiray-lääkemuotojen

aiheuttamat haittavaikutukset ilmenevät muutaman minuutin sisällä antamisesta, mutta varjoaineeseen liittyviä yliherkkyysoireita voi esiintyä muutaman tunnin tai jopa useiden päivien viiveellä.

b. Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa 10-50 %:lla potilaista esiintyi lievää epämukavuuden tunnetta, mukaan lukien kuuman tai kylmän tuntemukset, kipu pistoksen antamisen aikana ja/tai ohimenevät makuaistin häiriöt. Laajassa markkinoille tulon jälkeen tehdyssä tutkimuksessa muita haittavaikutuksia esiintyi 1,1 %:lla potilaista. Yleisimpiä olivat pahoinvointi (0,4 %), ihoreaktiot kuten nokkosihottuma tai eryteema (0,3 %) ja oksentelu (0,1 %). Kaikkia muita haittatapahtumia esiintyi alle 0,1 %:lla potilaista.

Seuraavat Optiray-valmisteen annon jälkeen todetut haittavaikutukset on kerätty kliinisistä lääketutkimuksista ja markkinoilletulon jälkeen kertyneestä kokemuksesta, mukaan lukien markkinoilletulon jälkeen tehdyt tutkimukset.

Infektiot

Harvinainen riniitti

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen anafylaktoidinen (yliherkkyysoire-) reaktio
Tuntematon anafylaktinen sokki

Umpieritys

Tuntematon hypotyreoosi*

Psyykkiset häiriöt

Hyvin harvinainen sekavuustila, kiihtyneisyys, ahdistuneisuus

Hermosto

Melko harvinainen heitehuimaus, makuhäiriö, päänsärky, parestesia
Harvinainen pyörtyminen, vapina
Hyvin harvinainen tajunnan menetys, paralyysi, puhehäiriö, uneliaisuus, stupor, afasia, dysfasia, hypestesia
Tuntematon kouristukset, varjoaineen aiheuttama enkefalopatia, amnesia, dyskinesia

Silmät

Harvinainen sumentunut näkö, silmien turvotus; periorbitaalinen edeema
Hyvin harvinainen allerginen konjunktiviitti (mukaan lukien silmien ärsytys, silmien verestys, lisääntynyt kyynelvuoto, sidekalvon turvotus)
Tuntematon ohimenevä sokeus

Kuulo ja tasapainoelin

Harvinainen kierto- tai huimaus
Hyvin harvinainen tinnitus

Sydän

Harvinainen takykardia
Hyvin harvinainen sydänkatkos, rytmihäiriö, rasisrintakipu, bradykardia, eteisvärinä, epänormaali EKG
Tuntematon sydänpysähdys, kammiovärinä, sepelvaltimokouristus, lisälyönnit, palpitaatiot

Verisuonisto

Melko harvinainen kohonnut verenpaine
Harvinainen hypotensio, punastuminen

Hyvin harvinainen aivoverenkiertohäiriö, flebiitti, hypertensio, vasodilataatio
Tuntematon sokki, tromboosi, vasospasmi, syanoosi, kalpeus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen aivastelu
Harvinainen kurkunpään edeema, kurkunpään spasmi, hengenahdistus, kurkunpään ahtautuminen (ml. puristava tunne kurkussa, hengityksen vinkuna), nenän tukkoisuus, yskä, kurkun ärsytys
Hyvin harvinainen keuhkoedeema, faryngiitti, hypoksia
Tuntematon hengityksen pysähtyminen, astma, bronkospasmi, dysfonia

Ruoansulatuselimistö

Yleinen pahoinvointi
Melko harvinainen oksentelu
Harvinainen suun kuivuminen
Hyvin harvinainen sialadeniitti, vatsakipu, kielen turvotus, dysfagia, hypersalivaatio
Tuntematon ripuli

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinainen nokkosihottuma, eryteema, kutina
Harvinainen ihottuma
Hyvin harvinainen angioedeema, hyperhidroosi (ml. kylmä hiki)
Tuntematon yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), äkillinen yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (AGEP), erythema multiforme (EM), Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) / toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin harvinainen lihasspasmit

Munuaiset ja virtsatie

Harvinainen virtsaamispakko
Hyvin harvinainen akuutti munuaisvaurio, epänormaali munuaisten toiminta, inkontinenssi, hematuria, kreatiniinin munuaispuhdistuman lasku, kohonnut veren ureapitoisuus
Tuntematon anuria, dysuria

Syynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt

Tuntematon syynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen kuumuuden tunne
Yleinen kipu
Harvinainen kasvojen turvotus, nielun turvotus, vilun tunne, vapina, vilunväristykset
Hyvin harvinainen rintakipu, pistoskohdan reaktiot (ml. kipu, eryteema ja verenvuoto, jopa nekroosiin asti varsinkin ekstravasaation jälkeen), huonovointisuus, heikkous, uupumus, epänormaali olo, turvotus, hitaus
Tuntematon pyreksia

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Haittavaikutukset voidaan luokitella seuraavasti:

- a. Yliherkkyys- tai anafylaktoidit reaktiot ovat enimmäkseen lieviä tai kohtalaisia ja ne ilmenevät esimerkiksi ihottuman, kutinan, nokkosihottuman ja riniitin kaltaisina oireina. Vakavia reaktioita voi kuitenkin esiintyä. Vakavat anafylaktiset reaktiot vaikuttavat yleensä sydämeen, verisuonistoon ja hengityselimistöön. Ne voivat olla hengenvaarallisia ja niihin voi kuulua anafylaktinen sokki, sydämen ja hengityksen pysähtyminen, laryngospasmi, angioedeema (kuten kurkunpään turvotus), kurkunpään ahtautuminen (ml. puristava tunne kurkussa, hengityksen vinkuna) tai keuhkoedeema. Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Potilailla, joilla on aiemmin ollut allergisia reaktioita, on lisääntynyt yliherkkyysreaktion kehittymisen riski. Muihin tyyppiin 1 (eli välittömästi ilmeneviin) reaktioihin kuuluvat mm. pahoinvointi ja oksentelu, ihottumat, dyspnea, silmien turvotus, periorbitaalinen edeema, allerginen sidekalvotulehdus, riniitti, aivastelu, nenän tukkoisuus, yskä, kurkun ärsytys, parestesia ja hypotensio.
- b. Varjoaine tai toimenpide voi aiheuttaa vasovagaalisia reaktioita, esim. huimausta tai pyörtymistä.
- c. Sydänkatetroinnin aikana voi esiintyä varjoaineen tai toimenpiteen aiheuttamia kardiologisia haittavaikutuksia, kuten angina pectoris, EKG-muutokset, sydämen rytmihäiriöt, johtumishäiriöt, sepelvaltimospasmi ja tromboosi. Tällaiset reaktiot ovat hyvin harvinaisia.
- d. Nefrotoksisia reaktioita, esim. munuaisten toiminnan heikkenemistä, johon liittyy kreatiniinipitoisuuden suureneminen, voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisvaurio tai munuaisvaskulopatia. Nämä haittavaikutukset ovat useimmiten ohimeneviä. Yksittäistapauksissa on havaittu akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.
- e. Neurotoksisia reaktioita, esim. näköhäiriöitä, desorientaatiota, paralyysia, kouristuksia tai epileptisiä kohtauksia voi esiintyä varjoaineen valtimoon annon jälkeen. Nämä oireet ovat yleensä ohimeneviä ja häviävät itsestään muutamassa tunnissa tai päivässä. Potilailla, joilla on veri-aivoesteen vaurio, on suurentunut neurotoksisten reaktioiden riski.
- f. Paikallisia pistoskohdan reaktioita voi esiintyä hyvin harvoin. Näitä ovat esim. ihottumat, turvotus, tulehdus ja edeema. Nämä reaktiot aiheutuvat luultavasti useimmiten varjoaineen ekstravasaatiosta. Laaja paravasaatio voi vaatia leikkaushoitoa.
- g. Ekstravasaatio voi aiheuttaa vakavia kudokset reaktioita kuten rakkuloita ja ihon kuoriutumista, joiden laajuus riippuu kudoksissa olevan varjoaineen määrästä ja vahvuudesta.

d. Pediatriiset potilaat

Haittavaikutusten esiintyvyyden, tyyppin ja vakavuusasteen odotetaan olevan lapsilla samoja kuin aikuisilla.

*0–3 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriöitä jodioitujen röntgenvarjoaineiden antamisen jälkeen.

e. Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Muiden jodiröntgenvarjoaineiden tavoin Optirayn yliannos saattaa johtaa kuolemaan ja vaikuttaa hengityselimistöön ja kardiovaskulaarijärjestelmään. Hoidon tulee olla oireenmukaista. Optirayn poistamiseen verestä voidaan käyttää dialyysia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: vesiliukoiset, munuaishakuiset, matalaosmolaaliset varjoaineet. ATC-koodi: V08AB07

Optiray 350 on ionisoitumaton röntgenvarjoaine. Intravaskulaarisesti injisoitaessa Optiray estää röntgensäteiden kulun varjoainetta kuljettavissa verisuonissa, jolloin sisäisten rakenteiden visualisointi on mahdollista siihen asti, kunnes hemodiluutio on merkittävää.

5.2. Farmakokineetiikka

Optirayn farmakokineettinen profiili ja vesiliukoisuus sekä hyvin vähäinen sitoutuminen seerumin ja plasman proteiineihin osoittavat, että Optiray jakautuu solunulkoiseen nestetilaaan ja eliminoituu nopeasti munuaisten kautta glomerulusfiltraatiossa. Keskimääräinen (\pm standardivirhe) puoliintumisaika 50 ml:n annoksen jälkeen oli $113 \pm 8,4$ minuuttia ja 150 ml:n annoksen jälkeen 104 ± 15 minuuttia. Eliminaatio ulosteen kautta on hyvin vähäistä. Optiray-valmisteella ei ole havaittu merkittävää metaboliaa, jodin irtoamista eikä biotransformaatiota.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Optiray-valmistetta koskevissa prekliinisissä tutkimuksissa ei todettu mitään sellaisia valmisteen turvallisuuteen liittyviä seikkoja, joilla olisi merkitystä määrättäessä valmistetta hyväksytyihin käyttöaiheisiin ja joita ei olisi mainittu muualla valmisteyhteenvedossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Trometamoli, trometamolihydrokloridi, natriumhydroksidi ja/tai kloorivetyhappo (pH 6,0-7,4), natriumkalsiumedetaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Optiray-valmisteeseen ei saa sekoittaa muita lääkevalmisteita.

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

Hävitä käyttämätön liuos tutkimuksen jälkeen.

6.4. Säilytys

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Suojattava röntgensäteiltä. Säilytä alle 30 °C. Optiray säilyy yhden kuukauden ajan 37 °C:ssa varjoainelämmittimessä, jossa on kiertävä ilma. Jos liuos on värjäätynyt tai siinä on hiukkasia, se on hävitettävä.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Optiray 350 on pakattu värittömiin tyyppin I lasipulloihin (Ph. Eur.). Pulloissa on joko 20 mm:n tai 32 mm:n bromobutylikumitulpat ja alumiinikorkit.

30 ml (rasiassa 1 ja 10)

50 ml (rasiassa 1, 10 ja 25)

100, 200 ml (rasiassa 1, 10 ja 12)

Optiray 350 on saatavana myös esitäytetyissä tavallisissa ruiskuissa ja automaattiruiskuissa, jotka on valmistettu polypropyleenistä. Ruiskun kärjen suojus ja mäntä ovat luonnonkumia.

Esitäytetyt tavalliset ruiskut:

30 ml (rasiassa 1 ja 10)

50 ml (rasiassa 1, 10 ja 20)

Automaattiruiskut:

50, 75, 100, 125 ml (rasiassa 1, 10 ja 20)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Käyttö-, käsittely- sekä hävittämisohjeet

Tavalliset ruiskut ja automaattiruiskut:

Lääke- ja nestesäiliöt ovat steriilejä, ruiskun ulkopuoli ei ole steriili.

Ruiskujen kokoamis- ja tarkastusohjeet ovat pakkausselosteessa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Guerbet

BP 57400

95943 Roissy CdG Cedex

Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12712

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20.10.1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06.10.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.4.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Optiray 350 mg I/ml, injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 741 mg joversol motsvarande 350 mg jod.

Osmolalitet: 780 mosmol/kg

Viskositet: 14,3 mPa·s (vid 25 °C)

Viskositet: 9 mPa·s (vid 37 °C)

Innehåller jod per ml: 350 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning. Klar, färglös till gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Optiray 350 är ett icke-joniskt röntgenkontrastmedel avsett att användas för vuxna vid angiografi av det kardiovaskulära systemet, såsom koronar-, perifer-, visceral- och renalangiografi, vid aortografi och vänster ventrikulografi. Optiray 350 är även indicerat för vuxna vid datortomografi av huvud och kropp, intravenös urografi, venografi och intravenös samt intraarteriell digital subtraktionsangiografi (IA-DSA och IV-DSA).

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna: Rekommenderad dosering

<u>Metod</u>	<u>Dos</u>	<u>Maximal totaldos</u>
Perifer angiografi	10-90 ml	250 ml
Venografi	50-100 ml	250 ml
Vänster ventrikulografi	30-50 ml	250 ml
Koronar arteriografi	1-10 ml	250 ml
Visceral angiografi	12-60 ml	250 ml
Aortografi	10-80 ml	250 ml
Renalangiografi	6-15 ml	250 ml
Urografi	50-75 ml	150 ml
DT huvud	50-150 ml	150 ml
DT kropp	25-150 ml	150 ml
IA-DSA	5-80 ml	250 ml
IV-DSA	30-50 ml	250 ml

Äldre: Samma dos som till vuxen. Dosen kan ökas till den maximala dosen om otillfredsställande visualisering förväntas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Optiray 350 för barn har inte fastställts. Detta läkemedel ska därför inte användas till barn upp till 18 år innan ytterligare data finns tillgängliga. Vid cerebral, perifer och visceral angiografi och vid intravenös urografi kan Optiray 300 användas till barn.

Kontrastmedel avsedda för intravaskulär tillförsel bör värmas upp till kroppstemperatur innan injicering. Liksom för alla andra röntgenkontrastmedel, bör lägsta möjliga dos för att uppnå adekvat visualisering användas.

Lämplig utrustning för återupplivning ska finnas till hands.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot kontrastmedel innehållande jod, den aktiva substansen, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Manifest hypertyreoidism.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänna anmärkningar

Allvarliga eller dödliga reaktioner har förknippats med administrering av röntgenkontrastmedel innehållande jod. Det är av yttersta vikt att vara helt förberedd på att behandla eventuella reaktioner på kontrastmedlet. Undersökningar ska utföras under övervakande av personal som har kunskap om och erfarenhet av metodiken i fråga. En fullt utrustad akutvagn eller liknande samt personal som kan identifiera och behandla biverkningar av alla slag bör ständigt finnas till hands. Eftersom allvarliga fördröjda reaktioner kan utvecklas ska patienten observeras och akut beredskap finnas tillgänglig under minst 30 till 60 minuter efter tillförsel.

Överkänslighet

Patienten skall även informeras om att allergiska reaktioner kan uppstå ännu under flera dagar efter administration. I sådana fall bör patienten omedelbart kontakta läkare.

Förekomsten av allvarliga idiosynkratiska reaktioner har föranlett användningen av flera förtestningsmetoder. Förtestning är dock inte tillräckligt pålitligt för att kunna förutsäga allvarliga reaktioner och kan i sig själv vara farlig för patienten. En noggrann anamnes med tonvikt på allergi och överkänslighet, innan något kontrastmedel injiceras, kan ha större träffsäkerhet än förtestning när det gäller att förutsäga eventuella biverkningar.

Tidigare allergier kontraindicerar inte godtyckligt användningen av ett kontrastmedel när en diagnostisk metod anses viktig, men försiktighet ska iakttas (se avsnitt 4.3).

Lämplig utrustning för återupplivning skall finnas omedelbart tillgänglig.

Premedicinering med antihistaminer eller kortikosteroider för att allergiska reaktioner skall kunna undvikas eller minimeras bör övervägas. Rapporter indikerar att sådan förbehandling inte förhindrar allvarliga livshotande reaktioner, men kan minska både deras incidens och svårighetsgrad.

Intolerans mot Joversol

Joversol kan framkalla anafylaxi eller andra manifestationer av pseudoallergiska intoleransreaktioner såsom illamående, kräkningar, dyspné, erytem, urtikaria och hypotension. En högre incidens av dessa reaktioner har konstaterats hos patienter som tidigare har haft intoleransreaktioner mot andra kontrastmedel eller hos vilka det tidigare har förekommit astma, allergi eller överkänslighet. För dessa patienter bör nyttan klart överväga riskerna (se avsnitt 4.3).

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

SCAR kan utvecklas från en timme till flera veckor efter intravaskulär administrering av kontrastmedel. Dessa reaktioner inkluderar Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) samt läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS). Reaktionens svårighetsgrad kan öka och tiden till insättande av symtom kan minska vid upprepad administrering av ett kontrastmedel. Profylaktisk medicinering kanske inte förhindrar eller mildrar allvarliga kutana biverkningar. Undvik att

administrera joversol till patienter med anamnes som inkluderar allvarlig kutan biverkning mot joversol.

Koagulationsrubbningar

Antikoagulanseffekten av icke-joniska röntgenkontrastmedel har *in vitro* visats vara mindre än hos konventionella joniska medel i jämförbara koncentrationer. Liknande resultat har erhållits från några *in vivo*-undersökningar. Av detta skäl rekommenderas noggranna angiografitekniker, t.ex. täta spolningar av standardkatetrar för angiografi, och förlängd kontakt mellan blod och kontrastlösningen i sprutor och katetrar bör undvikas.

Tyreoida rubbningar

Rapporter om tyreotoxisk kris efter intravaskulär användning av jodhaltiga röntgentäta medel hos patienter med hypertyreoidism eller med en autonomt fungerande sköldkörtel tyder på att den ytterligare risken bör utvärderas hos sådana patienter innan kontrastmedel används (se avsnitt 4.3).

Hjärt- och kärlsjukdomar

Risken för att rubba plack samt skada eller perforera kärlväggen vid angiografiundersökningar måste tas i beaktande vid katetermanipulation och injicering av kontrastmedel. Testinjektioner rekommenderas för att säkra korrekt kateterläge.

Angiografi skall såvitt möjligt undvikas hos patienter med homocystinuri med hänsyn till ökad risk för trombos och emboli.

Patienter med kronisk hjärtinsufficiens skall övervakas under flera timmar efter tillförsel för att upptäcka eventuella fördröjda hemodynamiska störningar, vilka kan vara associerade med en övergående ökning av det osmotiska trycket i cirkulationen.

Tromboemboliska störningar

Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med avancerad ateroskleros, allvarlig hypertoni, hjärtdekompensation, senilitet, tidigare cerebral trombos eller emboli. Kardiovaskulära reaktioner såsom bradykardi, blodtrycksstegring och blodtrycksfall kan inträffa oftare.

Störningar i centrala nervsystemet

Allvarliga neurologiska incidenter har observerats efter direkt insprutning i hjärnans blodkärl eller i blodkärl som försörjer ryggmärgen eller vid angiokardiografi när halspulsådra av misstag fylls. Något orsakssamband har inte kunnat påvisas eftersom patientens föreliggande tillstånd jämte undersökningsmetodiken är orsakande faktorer i sig.

Encefalopati har rapporterats vid användning av joversol (se avsnitt 4.8). Kontrastinducerad encefalopati kan visa sig genom symtom och tecken på neurologisk dysfunktion, som till exempel huvudvärk, synstörningar, kortikal blindhet, förvirring, kramper, förlust av koordination, hemipares, afasi, medvetslöshet, koma och cerebralt ödem. Symtom uppträder vanligtvis inom några minuter till några timmar efter administrering av joversol och försvinner vanligtvis inom några dagar.

Faktorer som ökar blod-hjärnbarriärpermeabiliteten underlättar kontrastmedlets passage in i hjärnvävnaden, vilket kan leda till reaktioner i centrala nervsystemet, t.ex. encefalopati.

Om kontrastencefalopati misstänks ska lämplig medicinsk behandling inledas och administrering av joversol får inte upprepas.

Njursvikt

Kombinationer med nefrotoxiska läkemedel bör undvikas. Om det inte kan undvikas måste laboratorieövervakningen av njurfunktionen skärpas. Försiktighet bör iaktas hos patienter med allvarligt försämrad njurfunktion, samtidig njur- och leversjukdom, diabetes mellitus, homozygot sicklecellsjukdom, multipelt myelom eller annan paraproteinemi, anuri, framför allt vid tillförsel av höga doser. Dessa patienter kan utveckla allvarlig njurpåverkan däribland akut njursvikt. Även om varken kontrastmedel eller uttorkning var för sig har dokumenterats vara orsaken till njursvikt, har man spekulerat i att kombinationen av båda kan vara en orsak. Risken hos patienter med nedsatt njurfunktion är inte en kontraindikation för metoden, men särskilda försiktighetsåtgärder, inklusive normal hydrering och noggrann övervakning krävs.

Effektiv hydrering inför administration av Optiray är nödvändig och kan minska risken för njurskada. Förberedande dehydrering är farlig och kan bidra till akut njursvikt.

Feokromocytom

Administrering av joversol till patienter med känt eller misstänkt feokromocytom ska ske med försiktighet. Om, enligt läkarens uppfattning, de eventuella fördelarna av sådana undersökningar överväger de eventuella riskerna kan undersökningen genomföras, ska absolut minsta mängd joversol injiceras. Förmedicinering med α - och β -blockerare bör ske när kontrastmedel administreras intravaskulärt på grund av risken för en hypertensiv kris. Blodtrycket ska bedömas under hela undersökningen och åtgärder för att behandla en hypertensiv kris ska finnas tillgängliga.

Homozygot sicklecellanemi

Hos patienter med homozygot sicklecellsjukdom kan hyperosmotiska medel såsom joversol påverka sicklingfenomen hos erythrocyter. Följaktligen kräver intraarteriell administration av dessa medel noggrann övervägning hos patienter med homozygot sicklecellsjukdom.

Extravasering

Joversol bör injiceras med försiktighet för att undvika att medlet hamnar utanför blodkärlet. Detta är särskilt viktigt vid allvarlig arteriell eller venös sjukdom. Emellertid kan betydande extravasation av joversol uppträda framför allt vid användning av automatsprutor. I allmänhet kan dessa utan större risk för vävnadsskada användas vid konservativ behandling. Emellertid har allvarliga vävnadsskador (t.ex. ulceration) rapporterats i enstaka fall och påkallat kirurgisk behandling.

Sövd patient

Generell anestesi kan vara indicerat vid vissa ingrepp till vissa patienter, men en högre incidens av biverkningar har rapporterats hos dessa patienter, och kan tillskrivas patientens oförmåga att identifiera ogynnsamma symtom eller anestesiens hypotensiva effekt.

Venografi

Hos patienter med misstänkt flebit, allvarlig ischemi, lokala infektioner eller fullständig ocklusion i vensystemet bör särskild försiktighet iaktas.

Perifer angiografi

Röntgenkontrastmedlet skall injiceras i en artär där pulsation förekommer. Hos patienter med thrombangiitis obliterans eller uppblossande infektioner i kombination med allvarlig ischemi, skall extra försiktighet iakttagas om angiografin nödvändigtvis måste utföras.

Koronar arteriografi och vänster ventrikulografi

I samband med dessa undersökningar kan hjärtdekomensation, allvarlig arytm, ischemi, och hjärtinfarkter förekomma.

Pediatrik population

Hypotyreos eller övergående sköldkörtelsuppression kan observeras efter exponering för jodhaltiga kontrastmedel.

Denna biverkning bör även observeras hos nyfödda vars mödrar har givits ett joderat kontrastmedel under graviditeten (se avsnitt 4.6).

Incidensen av hypotyreos hos patienter yngre än 3 år som exponerats för jodhaltiga kontrastmedel varierar mellan 1 % och 15 %, beroende på försökspersonernas ålder och dosen av det joderade kontrastmedlet.

Lägre ålder, mycket låg födelsevikt, prematuritet och förekomst av andra tillstånd, till exempel, inläggning på neonatal eller pediatrik intensivvårdsavdelning och hjärttillstånd är förknippade med en ökad risk.

Pediatrika patienter med hjärtsjukdomar kan ha störst risk eftersom de ofta kräver höga doser av kontrast vid invasiva hjärtingrepp, till exempel kateterisering och datortomografi (DT).

Särskild uppmärksamhet bör ägnas pediatrika patienter under 3 år eftersom en incident av underaktiv sköldkörtel tidigt i livet kan vara skadlig för motoriken, hörseln och den kognitiva utvecklingen och kan kräva övergående ersättningsbehandling med tyroxin (T4).

Sköldkörtelfunktionen bör utvärderas hos alla pediatrika patienter som är yngre än 3 år inom 3 veckor efter exponering för jodhaltiga kontrastmedel, särskilt för prematura spädbarn och nyfödda. Om hypotyreos detekterades bör sköldkörtelfunktionen övervakas på lämpligt sätt även när ersättningsbehandling ges.

Interferens med laborietester

Joversol kan försämra sköldkörtelns upptag av jod. Därför återspeglar resultat från studier av PBI (proteinbundet jod) och av upptaget av radioaktivt jod, som är beroende av jodbestämning, inte exakt tyroideafunktionen under upp till 16 dagar efter administration av ett jodhaltigt röntgenkontrastmedel. Test för sköldkörtelfunktionen som inte är beroende av jodbestämning, såsom T3-resinupptag och analyser av totalt eller fritt tyroxin (T4), påverkas emellertid inte.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nedanstående interaktioner har rapporterats efter administration av andra jodhaltiga kontrastmedel. De anses allmänt vara förknippade med denna typ av kontrastmedel.

Inga interaktionsstudier har utförts.

Metformin

Akut njursvikt har associerats med mjölksyraacidosis hos patienter som får metformin vid tidpunkten för en röntgenundersökning där jodhaltiga kontrastmedel tillförts parenteralt. Hos diabetiker som tar metformin skall undersökningen således utföras och metformin sättas ut före undersökningen. Användningen av metformin kan återupptas efter 48 timmar och skall endast inledas på nytt om njurfunktionen/serumkreatininet är inom det normala området eller har återgått till baseline.

Interleukin

Det finns rapporter i litteraturen om att patienter som behandlats med interleukin mer frekvent kan utveckla de biverkningar som anges i avsnittet 4.8. Orsaken har ännu inte klarlagts. Enligt litteraturen observerades en ökad eller fördröjd utveckling av dessa reaktioner inom två veckor efter tillförseln av interleukin.

Diuretika

Vid diuretikainducerad uttorkning löper patienterna en ökad risk för akut njursvikt vid användning av jodhaltiga kontrastmedel. Noggrann övervakning krävs för att säkerställa adekvat hydrering före administrering av joversol. Den lägsta nödvändiga dosen av joversol som överensstämmer med ett diagnostiskt resultat bör användas.

Vasopressorer

En arteriell injektion av ett röntgenkontrastmedel skall aldrig ges efter behandling med vasopressorer eftersom dessa kraftigt potentierar neurologiska effekter.

Orala kolecystografiska medel

Njurtoxicitet har redovisats hos enstaka patienter med leverdysfunktion som fick orala kolecystografiska medel följt av intravaskulära kontrastmedel. Administration av alla slags röntgenkontrastmedel skall därför uppskjutas hos patienter som nyligen fått ett kontrastmedel för kolecystografi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Det finns dock inga adekvata eller väl kontrollerade studier på gravida kvinnor. Det är inte känt om joversol passerar placentabariären och når fostervävnad. Många injicerbara kontrastmedel passerar dock placentabariären hos människa och tycks nå fostervävnaden passivt. Eftersom teratologiska djurstudier inte alltid är prediktiva för ett humant svar skall förskrivning till gravida kvinnor ske med försiktighet. Eftersom röntgenundersökning av gravida kvinnor dock alltid kan vara förknippad med potentiella risker för fostret måste relationen mellan risk och nytta övervägas noga. Om ett bättre och säkrare alternativ finns tillgängligt bör röntgenundersökning med kontrastmedel undvikas.

Joversol innehåller jod, vilket kan inducera sköldkörtelrubbingar för fostret om undersökningen sker efter mer än 14 veckors amenorré.

Sköldkörtelfunktionen hos nyfödda bör övervakas noggrant under den första levnadsveckan om jodhaltig kontrast gavs till modern under graviditeten. Det rekommenderas att sköldkörtelfunktionen övervakas på nytt vid 2 veckors ålder.

Amning

Det är inte känt om joversol utsöndras i modersmjölken. Emellertid utsöndras ett flertal kontrastmedel för injektion oförändrade i modersmjölk i en ungefärlig mängd av 1 %. Fastän det inte är dokumenterat att biverkningar drabbar det ammande barnet bör försiktighet iaktas vid administration av intravaskulära röntgenkontrastmedel till ammande kvinnor. Med hänsyn till den potentiella biverkningsrisken bör avbrytning av amning för en dag övervägas.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter på fertilitet hos människa. Det finns dock inga adekvata och väl kontrollerade kliniska studier på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga kända effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom det dock finns en risk för tidiga reaktioner, rekommenderas det att inte framföra fordon och använda maskiner 1 timme efter injektionen.

4.8 Biverkningar

Frekvenser för biverkningar definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar efter användning av formuleringar med Optiray är i regel inte beroende av dosen som används. Biverkningarna är vanligtvis milda till måttliga, har kort varaktighet och försvinner spontant (utan behandling). Även lindriga biverkningar kan dock vara den första indikationen på en allvarlig, generaliserad reaktion som i sällsynta fall kan förekomma efter tillförsel av jodhaltiga kontrastmedel. Sådana allvarliga reaktioner kan vara livshotande och dödliga, och påverkar vanligtvis hjärt-kärlsystemet. De flesta biverkningar mot formuleringar med Optiray uppkommer inom några minuter efter administrering, men överkänslighetsreaktioner förknippade med kontrastmedel kan uppkomma med en fördröjning på några timmar eller upp till flera dagar.

b. Sammanfattning av biverkningar i tabellform

I kliniska prövningar observerades lindrigt obehag, inklusive värme- och köldförmimmelser, smärta under injektionen, och/eller övergående smakerändringar, hos 10–50 % av patienterna. Under en omfattande prövning efter att preparatet godkänts för försäljning förekom det andra biverkningar hos 1,1 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna var illamående (0,4 %), hudreaktioner såsom urtikaria eller erytem (0,3 %), och kräkningar (0,1 %). Övriga biverkningar förekom hos mindre än 0,1 % av patienterna.

Följande biverkningar har samlats in efter administrering av Optiray från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsintroduktion, inklusive undersökningar efter marknadsintroduktion.

Infektioner och infestationer

Sällsynta rinit

Immunsystemsjukdomar

Mycket sällsynta anafylaktoid överkänslighetsreaktion
Ingen känd frekvens anafylaktisk chock

Endokrina systemet

Ingen känd frekvens hypotyreos*

Psykiska sjukdomar

Mycket sällsynta förvirrat tillstånd, agitation, ångest

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga yrsel, dysgeusi, huvudvärk, parestesi
Sällsynta synkope, darrning
Mycket sällsynta förlust av medvetande, förlamning, talstörningar, sömnlighet, dvala, afasi, dysfasi, hypoestesi
Ingen känd frekvens kramper, kontrastinducerad encefalopati, amnesi, dyskinesi

Ögon

Sällsynta suddig syn, ögonsvullnad, periorbitalt ödem
Mycket sällsynta allergisk konjunktivit (inklusive ögonirritation, okulär hyperemi, ökat tårflöde, konjunktivalt ödem)
Ingen känd frekvens övergående blindhet

Sjukdomar i öron- och balansorgan

Sällsynta vertigo
Mycket sällsynta tinnitus

Hjärtsjukdomar

Sällsynta takykardi
Mycket sällsynta hjärtblock, arytm, angina pectoris, bradykardi, förmaksflimmer, onormalt EKG
Ingen känd frekvens hjärtstopp, ventrikelflimmer, koronar artärspasm, extrasystoles; hjärtklappning

Vaskulära sjukdomar

Mindre vanliga ökat blodtryck
Sällsynta hypotoni, vallning
Mycket sällsynta cerebrovaskulär störning, flebit, hypertoni, vasodilatation
Ingen känd frekvens chock, trombos, vasospasm, cyanos, blekhet

Respiratoriska och mediastinala sjukdomar

Mindre vanliga nysningar

Sällsynta	larynxödem, laryngospasm, dyspné, larynxobstruktion (inklusive åttstrammingskänsla i halsen, stridor), nästäppa, hosta, irritation i halsen
Mycket sällsynta	lungödem, faryngit, hypoxi
Ingen känd frekvens	andningsstillestånd, astma, bronkosspasm, dysfoni

Magtarmkanal

Vanliga	illamående
Mindre vanliga	kräkningar
Sällsynta	muntorr
Mycket sällsynta	sialoadenit, buksmärtor, tungödem, dysfagi, hypersalivation
Ingen känd frekvens	diarré

Sjukdomar i hud- och subkutan vävnad

Mindre vanliga	urtikaria, erytem, klåda
Sällsynta	hudutslag
Mycket sällsynta	angioödem, hyperhidros (inklusive kallsvett)
Ingen känd frekvens	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN)

Muskuloskeletala systemet och, bindvävs

Mycket sällsynta	muskelspasmer
------------------	---------------

Njur- och urinvägssjukdomar

Sällsynta	urinrängningar
Mycket sällsynta	akut njurskada, onormal njurfunktion, inkontinens, hematuri, minskad kreatininclearance, ökad ureakoncentration i blodet
Ingen känd frekvens	anuri, dysuri

Medfödda och/eller genetiska störningar

Ingen känd frekvens	medfödd hypotyreos
---------------------	--------------------

Allmänna symtomsjukdomar och tillstånd på administreringsstället

Mycket vanliga	värme-känsla
Vanliga	smärta
Sällsynta	ansiktsödem, farynxödem, känsla av kyla, darrningar, frossa
Mycket sällsynta	bröstsmärta, reaktioner vid injektionsstället (inklusive smärta, erytem och blödning till nekros, särskilt efter extravasering), obehag, asteni, trötthet, onormal känsla, ödem, tröghet
Ingen känd frekvens	feber

c. Beskrivning av valda biverkningar

Biverkningarna kan klassificeras enligt följande:

- Överkänslighet eller anafylaktoida reaktioner är oftast milda till måttliga, med symtom som hudutslag, klåda, urtikaria och rinit. Däremot kan allvarliga reaktioner inträffa. Allvarliga anafylaktiska reaktioner påverkar i allmänhet det kardiovaskulära systemet och andningsorganen. Dessa kan vara livshotande och inkludera anafylaktisk chock, hjärt- och andningsstillestånd, laryngospasm, angioödem (till exempel larynxödem), larynxobstruktion (inklusive åttstrammingskänsla i halsen, stridor) eller lungödem. Dödsfall rapporterades. Patienter med allergiska reaktioner i anamnesen löper ökad risk att utveckla en överkänslighetsreaktion. Andra typ 1-reaktioner (omedelbara) inkluderar symtom som

- illamående och kräkningar, hudutslag, dyspné, ögonsvullnad, periorbitalt ödem, allergisk konjunktivit, rinit, nysningar, nästäppa, hosta, halsirritation, parestesi eller hypotoni.
- b. Vasovagala reaktioner, t.ex. yrsel eller synkope, som eventuellt kan orsakas av antingen kontrastmedlet eller undersökningen.
 - c. Kardiologiska biverkningar under hjärtkatetrering, t.ex. angina pectoris, EKG-förändringar, hjärtarytmi, retledningsrubbingar, koronarspasm och trombos. Sådana reaktioner är mycket sällsynta och kan orsakas av antingen kontrastmedlet eller undersökningen.
 - d. Nefrotoxiska reaktioner hos patienter som redan har njurskador eller kärlskada i njurarna, t.ex. försämrad njurfunktion med förhöjda kreatinivärden. Dessa biverkningar är i de flesta fallen övergående. Akut njursvikt har observerats i enstaka fall.
 - e. Neurotoxiska reaktioner efter en intraarteriell injektion av kontrastmedlet, t.ex. synrubbingar, desorientering, förlamning, konvulsioner eller anfall. Dessa symtom är i regel övergående och försvinner spontant efter några timmar eller dagar. Patienter som redan har skador i blod-hjärnbarriären har en större risk att få neurotoxiska reaktioner.
 - f. Lokala reaktioner på injektionsstället kan förekomma i mycket sällsynta fall och omfattar utslag, svullnad, inflammation och ödem. Sådana reaktioner förekommer sannolikt i de flesta fall på grund av extravasation av kontrastmedel. Förlängd paravasation kan kräva kirurgisk behandling.
 - g. Extravasation kan orsaka allvarliga vävnadsreaktioner inklusive blåsbildning och exfoliering av huden, vilkas omfattning beror på mängden och styrkan av kontrastmedlet i vävnaderna.

d. Pediatrisk population

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna.
*Sköldkörteldysfunktion observerades hos pediatrika patienter i åldern 0 till 3 år efter administrering av jodhaltiga röntgentäta medel.

e. Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Liksom fallet är med alla jodhaltiga röntgenkontrastmedel är överdoser av Optiray potentiellt livshotande och kan påverka det respiratoriska och kardiovaskulära systemet. Behandlingen skall vara symtomatisk. Dialys kan användas för att avlägsna Optiray från blodet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: vattenlösliga, lågosmolära röntgenkontrastmedel med njuraffinitet.
ATC-kod: V08AB07

Optiray 350 är ett icke-joniskt röntgenkontrastmedel. Intravaskulärt injicerat Optiray framkallar opacifikation i kärlen i kontrastmedlets flödesväg vilket möjliggör radiografisk visualisering av interna strukturer tills signifikant hemodilution inträder.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska profilen hos Optiray indikerar tillsammans med preparatets hydrofila egenskaper och mycket låga bindning till proteiner i serum och plasma att Optiray distribueras inom det extracellulära vätskerummet och snabbt elimineras via njurarna genom glomerulär filtration. Den genomsnittliga (\pm medelfel) halveringstiden efter doser om 50 ml och 150 ml var $113 \pm 8,4$ respektive 104 ± 15 minuter. Elimineringen via feces är försumbar. Ingen signifikant metabolism, dejodisering eller biotransformation av Optiray har observerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga fynd har gjorts vid preklinisk testning av Optiray gällande produktens säkerhet som inte redan har redovisats i andra avsnitt av produktresumén och som kan ha relevans vid förskrivning när den används på gällande indikationer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Trometamol, trometamolhydroklorid,
natriumhydroxid och/eller saltsyra (pH 6,0–7,4),
natriumkalciumedetat,
vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Optiray får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Kassera överbliven lösning efter användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Skall skyddas från röntgenstrålar. Förvaras vid högst 30°C. Optiray kan lagras en månad vid 37°C i en kontrastmedelsvärmare med cirkulerande luft. Om lösningen har färgats eller om den innehåller partiklar, skall den kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Optiray 350 är förpackat i ofärgade flaskor tillverkade av typ I glas (Ph. Eur.). Flaskorna är försedda med antingen 20 mm eller 32 mm gummipropp av bromobutyl samt skydd av aluminium.

30 ml (en förpackning med 1 och 10)

50 ml (en förpackning med 1, 10 och 25)

100, 200 ml (en förpackning med 1, 10 och 12)

Optiray 350 tillhandahålls även i förfyllda vanliga sprutor och automatsprutor av polypropylen. Sprutans toppförslutning och kolv består av naturgummi.

Förfyllda vanliga sprutor:

30 ml (en förpackning med 1 och 10)

50 ml (en förpackning med 1, 10 och 20)

Automatsprutor:

50, 75, 100, 125 ml (en förpackning med 1, 10 och 20)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vanliga sprutor och automatsprutor:

Läkemedlet och flödesvägen är sterila, sprutans utsida är inte steril.

Anvisningar för montering och inspektion finns i bipacksedeln.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Guerbet

BP 57400

95943 Roissy CdG Cedex

Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12712

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.10.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 06.10.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.4.2023