

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IOMERON 150 mg I/ml, injektioneste, liuos
IOMERON 200 mg I/ml, injektioneste, liuos
IOMERON 250 mg I/ml, injektioneste, liuos
IOMERON 300 mg I/ml, injektioneste, liuos
IOMERON 350 mg I/ml, injektioneste, liuos
IOMERON 400 mg I/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml Iomeronia sisältää:

Injektioneste 150 mg I/ml: 306 mg jomeprolia vastaten 150 mg jodia.
Injektioneste 200 mg I/ml: 408 mg jomeprolia vastaten 200 mg jodia.
Injektioneste 250 mg I/ml: 510 mg jomeprolia vastaten 250 mg jodia.
Injektioneste 300 mg I/ml: 612 mg jomeprolia vastaten 300 mg jodia.
Injektioneste 350 mg I/ml: 714 mg jomeprolia vastaten 350 mg jodia.
Injektioneste 400 mg I/ml: 816 mg jomeprolia vastaten 400 mg jodia.

Jomeprolia sisältävien varjoaineiden osmolaliteetti ja viskositeetti on muihin ionisoitumattomiin varjoaineisiin verrattuna erityisen matala. Jomeprolia on valmistettu useina pitoisuuksina (ad 400 mg jodia/ml). IOMERON-injektionesteiden eri vahvuuksien fysikaalis-kemialliset ominaisuudet ovat seuraavat:

Jodipitoisuus mg/ml	Tiheys g/ml		Osmolaliteetti mOsm/kg H ₂ O	Viskositeetti mPa.s	
	20°C	37°C		20°C	37°C
150	1,2	1,2	301	2,0	1,4
200	1,2	1,2	362	3,1	2,0
250	1,3	1,3	435	4,9	2,9
300	1,3	1,3	521	8,1	4,5
350	1,4	1,4	618	14,5	7,5
400	1,4	1,4	726	27,5	12,6

Injektionesteiden pH on 6,5–7,2.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas vesiliuos värittömissä injektiopulloissa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ionisoitumaton röntgenvarjoaine, jonka käyttöalueet ovat seuraavat:

Laskimonsisäisesti: Urografia (aikuiset ja lapset), perifeerinen flebografia, digitaalinen subtraktioflebografia, digitaalinen subtraktioangiografia (DSA), tietokonetomografia (kallo ja kokovartalo), kavernosografia.

Valtimonsisäisesti: Angiokardiografia (aikuiset ja lapset), selektiivinen koronaariarteriografia, interventiokoronaariarteriografia, angiografia, digitaalinen subtraktioangiografia.

Kehononteloihin: Retrogradinen uretrografia, retrogradinen pyeloureterografia, endoskooppinen retrogradinen kolangiopankreatikografia (ERCP), mikturitio kystoureterografia (aikuiset ja lapset), kolangiografia, retrogradinen kolangiografia, arthrografia, hysterosalpingografia, fistulografia, sialografia, diskografia, galaktografia ja dakryokystografia.

Subaraknoidaalisesti: Myelografia.

(Yksityiskohdat ks. kohta 4.2)

4.2 Annostus ja antotapa

Annos riippuu potilaan tilasta, tutkimuksen laadusta ja käytetystä tutkimusmenetelmästä. Alla annetut annokset ovat suositellut kerta-annokset 70 kilogrammaa painavalle henkilölle.

Indikaatio	Pitoisuus mg I/ml	Annostusehdotus	
Laskimoon:			
Laskimourografia	250, 300, 350, 400	Aikuiset:	50–150 ml
		Vastasyntyneet	3–4,8 ml/kg
		Imeväiset:	2,5–4 ml/kg
		Lapset/Nuoret ^a :	1–2,5 ml/kg
Infuusiuurografia	150	Aikuiset:	250 ml
		Lapset/Nuoret ^a :	
Perifeerinen flebografia	200, 250, 300	Aikuiset:	10–100 ml, toistetaan ^b tarvittaessa (10–50 ml yläraajat) (50–100 ml alaraajat)
DS flebografia	150, 200	Aikuiset:	10–100 ml, toistetaan ^b tarvittaessa (10–50 ml yläraajat) (50–100 ml alaraajat)
Pään TT	150, 200, 250, 300	Aikuiset:	50–200 ml
		Lapset/Nuoret ^a	
Kokovartalon TT	150, 200, 250, 300, 350, 400	Aikuiset:	100–200 ml
		Lapset/Nuoret ^a :	
Kavernosografia	150,200, 300	Aikuiset:	≤ 100 ml
Laskimo-DSA	250, 300, 350, 400	Aikuiset:	100–250 ml
		Lapset/Nuoret ^a :	
Valtimoon:			
Konventionaalinen angiografia			
Yläraajojen arteriografia	300, 350	Aikuiset ^b :	
Lantion ja alaraajojen arteriografia	300, 350, 400	Aikuiset ^b :	
Vatsan arteriografia	300, 350, 400	Aikuiset ^b :	
Laskevan aortan arteriografia	300, 350	Aikuiset ^b :	
Pulmonaalinen angiografia	300, 350, 400	Aikuiset:	≤ 170 ml
Aivojen angiografia	300, 350	Aikuiset:	≤ 100 ml
Pediatrinen arteriografia	300	Lapset ^a :	≤ 130 ml
Interventionaalinen arteriografia	300, 350, 400	Aikuiset ^b :	
		Lapset/Nuoret ^a :	
Valtimo-DSA			
Aivot	150, 200, 300, 350	Aikuiset:	30–60 ml (yleiskuva) 5–10 ml (selektiivinen)
		Lapset/Nuoret ^a :	
Thorax	200, 300	Aikuiset ^b :	20–25 ml (aortta) toistetaan tarvittaessa

20 ml (bronkusvaltimot)

Aortankaari	150, 200, 300, 350	Aikuiset ^c :	
Vatsa	150, 200, 250, 300	Aikuiset ^c :	
Aortografia	150, 200, 300, 350	Aikuiset ^c :	
Translumbaalinen aortografia	150, 200, 300	Aikuiset ^b :	
Perifeerinen arteriografia	150, 200, 250, 300	Aikuiset:	5–10 ml selektiiviset injektiot ad 250 ml
		Lapset/Nuoret ^a :	
Interventionaalinen arteriografia	150, 200, 300	Aikuiset:	10–30 ml selektiiviset injektiot ad 250 ml
		Lapset/Nuoret ^a :	
Angiokardiografia	300, 350, 400	Aikuiset ^b :	
		Lapset/Nuoret ^a :	3–5 ml/kg
Konventionaalinen selektiivinen koronaariarteriografia	300, 350, 400	Aikuiset:	4–10 ml valtimoa kohti, toistetaan tarvittaessa
<u>Kehon onteloihin</u>			
ERCP	150, 200, 300	Aikuiset:	≤ 100 ml
Artrografia	200, 300, 350	Aikuiset:	≤ 10 ml/injektio
Hysterosalpingografia	200, 300, 350	Aikuiset:	≤ 35 ml
Fistulografia	300, 350, 400	Aikuiset:	≤ 100 ml
Diskografia	300	Aikuiset:	≤ 4 ml
Galaktografia	300, 350, 400	Aikuiset:	0,15–1,2 ml/injektio
Dakryokystografia	300, 350, 400	Aikuiset:	2,5–8 ml/injektio
Sialografia	300, 350, 400	Aikuiset:	1–3 ml/injektio
Mikturitio kystourethrografia (MCU)	150	Aikuiset:	100–250 ml
Lasten MCU	150	Lapset/Nuoret ^a :	40–210 ml
Retrogradinen kolangiografia	200, 300, 350	Aikuiset:	≤ 60 ml
Retrogradinen urethrografia	200, 300	Aikuiset:	20–100 ml
Retrogradinen pyelourethrografia	200, 300	Aikuiset:	10–20 ml/injektio
<u>Intratekaalinen:</u>			
Myelografia	300	Aikuiset	8–15 ml ^d

a = painon ja iän mukaan

b = Enintään 250 ml. Injektion suuruus riippuu tutkittavasta suonialueesta.

c = Enintään 350 ml

d = Intratekaalisesti annosteltuna annos ei saa ylittää 4500 mg.

Määritelmät:

Vastasyntyneet: 0–27 päivän ikäiset

Imeväiset: 28 päivän–12 kuukauden ikäiset

Lapset/Nuoret: 1–17-vuotiaat

Ellei lääkäri ole toisin ohjeistanut, tutkimuspäivänä voi noudattaa normaalia ruokavaliota.

Laskimonsisäinen käyttö: Varjoaine tulee annostella mikäli mahdollista makuulla olevalle potilaalle.

Ammattitaitoista henkilökuntaa ja ensiapuvälineitä tulee olla saatavilla ja potilaan tulee olla tarkkailussa ainakin 30 minuuttia annostelun jälkeen.

On tärkeää tarkastaa, että kanyyli on oikein asetettu, jotta minimoidaan riski injektioliuoksen annostelusta suonen viereen.

Annosteluun liittyvän tromboosi- tai emboliarisikin minimoimiseksi tulee kiinnittää huomiota angiografiatekniikkaan ja siihen, että katetri huuhdellaan natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml (tarvittaessa lisätään hepariinia). Hepariinia tai matalamolekyylipainoista hepariinia sisältävää liuosta voidaan käyttää varjoaineinjektion jälkeen huuhtelemaan infuusiokatetria ja pitämään se auki perifeerisen/koronaarisen angiografiaprosessien ajan.

Intratekaalinen käyttö: Subaraknoidaalisisessa tutkimuksessa varjoaineen kokonaisannos on pidettävä niin alhaisena kuin mahdollista annettujen rajojen puitteissa. Myelografian välitön toisto on kontraindikoitu yliannostusrisikin vuoksi.

Varjoaineen annostelun ajan potilaan päänpuoleista sängynpäätä tulee kohottaa. Jos epäillään alentunutta sietokykyä (eli jos varjoaine varotoimista huolimatta on annosteltu intrakraniaalisesti), profylaktista antikonvulsanttia, diatsepaamia tai barbituraattia, tulee harkita 24–48 tunnin ajan. Myelografian päättymisen jälkeen potilaan tulee maata pää kohotettuna seuraavan tunnin ajan. Tämän jälkeen potilas voi liikkua, mutta ei kumartua.

Kohdunkaulan/rintakehän tutkimuksen aikana päänpuoleista sängynpäätä ei saa laskea enempää kuin 10–20 astetta. Heti tutkimuksen jälkeen pöytä tulee nostaa 45 asteen kulmaan kahden minuutin ajaksi, jotta varjoaine kohdistuu oikein. Päänpuoleinen sängynpäätä tulee pitää kohotettuna kuuden tunnin ajan, jos potilas lepää sängyssä. Matalan sietokyvyn omaavia potilaita tulee tarkkailla yhtä pitkän ajan.

Potilasta tulee tarkkailla eikä häntä voi jättää yksinään ensimmäisen 24 tunnin aikana tutkimuksen jälkeen eikä hän saa ajaa autoa tai käyttää vaativia koneita tänä aikana.

4.3 Vasta-aiheet

Todettu tyreotoksikoosi. Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Iomeprolin kanssa samanaikaisesti annettava intratekaalinen kortikosteroidi (ks. kohta 4.5). Myelografian välitön toisto.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Diagnostisia toimenpiteitä, joissa käytetään röntgenpositiivisia aineita, saa suorittaa vain kyseiseen toimenpiteeseen etukäteen koulutetun ja hyvin perehtyneen henkilökunnan johdolla.

Iomeronin käytön yhteydessä on otettava huomioon varotoimenpiteet ja ohjeet liittyen mahdollisiin varjoainereaktioihin kuten vastaavia muitakin jodivarjoaineita annosteltaessa.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava suoritettaessa laskimokuvausta potilaille, joilla epäillään tromboosia, laskimotulehdusta, iskeemistä sydänsairautta, paikallista infektiota tai kokonaan tukkeutunutta laskimojärjestelmää.

Akuutti tulehdus tai infektio

Jos potilaalla epäillään akuuttia genitaalialueen tulehdusta tai potilaan tiedetään olevan raskaana, tai epäillään raskautta, on varjoaineen injektointia synnytyskanavan tutkimuksissa vältettävä.

Yliherkkyys jodivarjoaineille

Yliherkkyys tai aiemmat reaktiot jodivarjoaineille lisäävät myös jodittomien varjoaineiden aiheuttamien reaktioiden riskiä.

Jos anafylaktisen shokin mahdollisuutta epäillään, varjoaineen annostelu on lopetettava välittömästi ja tarvittaessa aloitetaan nopeasti laskimonsisäinen spesifinen hoito. Henkilökunnan on oltava valmiudessa sekä lääkityksen ja kardiopulmonaaristen ensiapulaitteiden välittömästi saatavilla, koska yliherkkyysreaktion yhteydessä saattaa esiintyä vakavia reaktioita, myös kardiovaskulaarisia.

Ennakkotestaus: Yliherkkyiden testaamista ei suositella, koska varjoaineen aiheuttamia vakavia tai kuolemaan johtavia reaktioita ei voida ennustaa potilaan anamneesin tai yliherkkyystestin perusteella.

Allergiataipumus

On yleisesti tiedossa, että jodivarjoaineiden aiheuttamat haitalliset reaktiot ovat yleisempiä potilailla, joilla on tai on ollut aiemmin allergiaa.

Astmaattiset potilaat

Bronkospasmia indusoivien reaktioiden riski varjoaineen antamisen jälkeen on suurentunut astmaa sairastavilla potilailla ja erityisesti niillä, jotka käyttävät beetasalpaajia. Erityistä varovaisuutta tarvitaan. Astma- ja allergiapotilaiden tutkimuksissa kannattaa harkita antihistamiini- ja/tai kortikosteroidiesilääkitystä, etenkin potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä jodia sisältäville varjoaineille.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Asianmukaiset tutkimukset ja toimenpiteet on suoritettava altistettaessa hedelmällisessä iässä olevia naisia mille tahansa röntgentutkimukselle joko varjoaineen kanssa tai ilman.

Vastasyntyneet, imeväiset, lapset ja nuoret

Alle vuoden ikäiset pikkulapset, ja varsinkin vastasyntyneet ovat erityisen herkkiä elektrolyyttitasapainon häiriöille ja hemodynaamisille muutoksille. Varovaisuutta on noudatettava käytettävän annoksen, toimenpiteen yksityiskohtien sekä potilaan voinnin suhteen.

Iäkkäät potilaat

Erityisesti suuria varjoaineannoksia käytettäessä iäkkäät potilaat ovat erityisen riskialttiita reaktioille johtuen fysiologisten toimintojen vähentymisestä. Sydänlihaskemialia, vakavia rytmihäiriöitä ja kammiolisälyöntisyyttä esiintyy todennäköisimmin näillä potilailla. Akuutin munuaisen vajaatoiminnan todennäköisyys on suurempi tällä ryhmällä.

Nesteytys

Riittävä nesteytys kaikille potilailla on varmistettava ennen tutkimusta ja tutkimuksen jälkeen. Relevantit neste- ja elektrolyyttitasapainohäiriöt on korjattava. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on maksan, sydämen tai munuaisten vajaatoiminta (polyuria, oliguria tai hyperurikemia), munuaisten vajaatoimintaan altistava tila (diabetes mellitus, multipple myelooma tai Waldenströmin paraproteinemia) tai sirppisoluanemia sekä imeväisiä, pikkulapsia ja vanhuksia. Potilaat, joilla on vakava systeeminen sairaus, eivät saa altistua dehydraatiolle. Potilailla, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta, on suurentunut komplikaatioiden riski. Varovaisuutta tulee noudattaa nesteytettäessä potilaita, joiden tilaa elimistön lisääntynyt nestetilavuus saattaa pahentaa (mm. sydämen kongestiivinen vajaatoiminta).

Munuaisten vajaatoiminta

Olemassa oleva munuaisten vajaatoiminta saattaa altistaa akuuttiin munuaisten vaurioon.

Ehkäisevät toimenpiteet:

- korkeariskisten potilaiden identifiointi;
- riittävän nesteytyksen varmistaminen ennen varjoaineen annostelua, mieluiten ylläpitämällä i.v. infuusiota ennen ja jälkeen toimenpiteen siihen asti kunnes varjoaine on poistunut munuaisten kautta;
- munuaistoksisten lääkkeiden, suurten leikkausten tai renaalisen angioplastian tai muiden vastaavien toimenpiteiden välttäminen aina kun mahdollista kunnes varjoaine on poistunut;
- seuraavan varjoainetutkimuksen siirtäminen kunnes munuaistoiminta on palautunut tutkimusta edeltäneelle tasolle.

Samanaikainen vaikea maksa- ja munuaisvaurio voivat pitkittää varjoaineen eliminaatiota ja altistaa siten haittavaikutuksille. Iomeron on dialysoitavissa. Potilaille, jotka saavat dialyysihoitoa, voidaan antaa Iomeronia ennen dialyysiä.

Jodipitoisten varjoaineiden intravaskulaarinen anto saattaa aiheuttaa munuaisten vajaatoiminnan ja johtaa metformiinin akkumuloitumiseen ja laktaattiasidoosiin. Munuaisten toiminta on tarkastettava metformiinilla lääkityillä diabetespotilailla ennen jodivarjoaineen annostelua, jotta voidaan välttää laktinen asidoosi.

Vaikea sydän- ja verisuonitauti

Vakavien reaktioiden riski on kohonnut potilailla, joilla on vaikea sydän- ja verisuonitauti, erityisesti sydämen vajaatoiminta tai sepelvaltimotauti.

Varjoaineen injektio laskimoon voi aiheuttaa keuhkopöhön potilailla, joilla on manifesti tai alkava sydämen vajaatoiminta tai sepelvaltimotauti. Keuhkoverenpaineessa tai läppäviassa varjoaine voi aiheuttaa voimakkaita hemodynaamisia muutoksia.

Vaikea ja kroonien hypertensio voi lisätä sekä varjoaineen annosteluun että katetrointiin liittyvän munuaisvaurion riskiä

Varovaisuutta on noudatettava hypertyreosi-, struuma- sekä myasthenia gravis -potilailla (oireet saattavat voimistua).

Feokromosytooma

Feokromosytoomaa sairastaville potilaille voi varjoaineen intravaskulaarisen annon seurauksena kuvauksen aikana kehittyä vakava, joskus kontrolloimaton hypertensiokriisi. Heille suositellaan annettavaksi α -reseptorisalpaajaa esilääkitykseksi lääkärin valvonnassa ennen varjoaineen injektointia valtimoon estämään verenpaineen nousua.

Keskushermoston häiriöt

Erityistä huomiota on kiinnitettävä varjoaineen intravaskulaariseen annosteluun potilailla, joilla on akuutti aivoinfarkti, akuutti kallonsisäinen verenvuoto, veri-aivoestevaurioon viittaava tila, aivoedeema sekä akuutti demyelinisatio.

Varjoaineen anto voi pahentaa aivoverisuoniin liittyvien degeneratiivisten, tulehduksellisten tai neoplastisten tautien neurologisia oireita.

Varjoaineen intravaskulaarinen injisoiminen voi aiheuttaa vasospasmin ja sitä seuraavan iskeemisen tapahtuman. Potilailla, joilla on symptomaattinen aivoverisuonitauti, äskettäinen aivohalvaus tai usein esiintyvä TIA (ohimenevä aivoverenkiertohäiriö), on kohonnut ohimenevien neurologisten komplikaatioiden riski.

Erityisesti on huomioitava, että aivokasvainten, intrakraniaalisten kasvainten ja metastaasien esiintyminen ja epilepsiatilasta voivat lisätä kouristusten mahdollisuutta.

Kouristuksia ehkäisevää hoitoa ei saa keskeyttää ja on käytettävä optimaalista annosta. Kouristuskynnystä alentavien lääkkeiden (kuten MAO:n estäjät, trisykliset masennuslääkkeet, ja keskushermostoa stimuloivat aineet) käyttö tulisi keskeyttää 48 tuntia ennen tutkimusta ja niiden käyttö tulisi aloittaa uudelleen vasta 24 tunnin kuluttua toimenpiteen jälkeen.

Varovaisuutta on noudatettava annosteltaessa varjoaineita intravaskulaarisesti tai intratekaalisesti alkoholisteille tai lääkkeiden väärinkäyttäjille, koska heillä kouristuskynnys voi olla alentunut.

Ahdistuneisuus

Korostunut jännittyneisyys, ahdistuneisuus ja kipu voivat aiheuttaa tai vahvistaa varjoaineeseen liittyviä reaktioita.

Koagulaatio, katetriin huuhtelu:

Verisuonten katetrointitoimenpiteiden aikana katetreja tulee säännöllisesti huuhtoa.

Ekstravasaation välttäminen:

Varovaisuutta on noudatettava varjoainetta injisoitaessa ekstravasaation välttämiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epiduraalisia ja intratekaalisia kortikosteroideja ei saa koskaan antaa samanaikaisesti jodioitujen varjoaineiden kanssa, koska kortikosteroidit voivat lisätä araknoidiitin merkkejä ja oireita tai vaikuttaa niihin (ks. kohta 4.3).

Potilailla, joilla on diureetti-, ACE-estäjä- ja/tai beetasalpaaja-lääkitys, on suurempi riski saada haittavaikutuksia kun heille annetaan jodioituja varjoaineita.

Samoin allergiatyyppiset reaktiot varjoaineille ovat yleisempiä ja saattavat manifestoitua viivästyneinä reaktioina potilailla, joita hoidetaan immunomodulaattoreilla, kuten interleukiini-2:lla (IL-2) ja interferonilla.

Kouristuskynnystä alentavien lääkkeiden (kuten MAO:n estäjät, trisykliset masennuslääkkeet, ja keskushermostoa stimuloivat aineet) käyttö tulisi keskeyttää 48 tuntia ennen tutkimusta ja niiden käyttö tulisi aloittaa uudelleen vasta 24 tunnin kuluttua toimenpiteen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Laktaattiasidoosin ehkäisemiseksi diabetespotilailla, joita hoidetaan biguanidi-ryhmän oraalilla diabeteslääkkeillä (metformiini) ja joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30–59 ml/min/1,73m² ja joille tehdään toimenpiteitä, metformiini tulisi lopettaa 48 tuntia ennen varjoaineen antoa ja aloittaa uudestaan vasta 48 tunnin kuluttua, jos seerumin kreatiini on ennallaan (ks. kohta 4.4). Potilaat, joiden munuaistoiminta on normaali tai lievästi heikentynyt (eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m²), voivat jatkaa metformiinin käyttöä normaalisti.

Hätätilanteissa, jolloin potilaan munuaistoiminta on huonontunut tai ei ole tiedossa, lääkärin tulee punnita varjoaineen antamisen riskit ja hyödyt ja varautua riittävin varotoimin. Metformiinin käyttö tulee lopettaa varjoaineen antamisen ajaksi. Toimenpiteen jälkeen potilasta tulee tarkkailla laktaattiasidoosin merkkien varalta. Metformiinin käyttöä voidaan jatkaa 48 tunnin kuluttua varjoaineen annostelun jälkeen, jos seerumin kreatiini on samalla tasolla kuin ennen kuvantamista.

Beetasalpaajat saattavat heikentää varjoaineen indusoiman bronkospasmin hoitovastetta.

Jodia sisältävät varjoaineet saattavat häiritä jodimäärityksistä riippuvaisia kilpirauhasen toimintakokeita (sitien T3 resiiniin takaisinottoon perustuvat ja totaalin tai vapaan tyroksiinin (T4) mittaukset eivät häiriinny).

Suuret varjoainepitoisuudet seerumissa ja virtsassa voivat vaikuttaa bilirubiinin, proteiinien tai epäorgaanisten aineiden (esim. rauta, kupari, kalsium, fosfaatti) laboratorioarvoihin.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus. Kliiniset kokemukset käytöstä raskauden aikana ovat rajoitetut. Eläinkokeet eivät viittaa sikiövaurioriskin lisääntymiseen.

Eläinkokeissa ei ole todettu teratogeenisuutta, embryotoksisuutta eikä vaikutusta hedelmällisyyteen jomeprolin annon jälkeen. Vastasyntyneiden rottien kuolleisuuden havaittiin kasvavan merkittävästi, kuitenkin annoksella, joka on suurempi kuin ehdotettu Iomeronin maksimiannos ihmiselle. Tällä kuten muillakaan ionisoitumattomilla varjoaineilla ei ole tehty raskauden aikana tutkimuksia, jotka vahvistaisivat eläinkokeiden tulokset. Altistusta röntgensäteille on raskauden aikana mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Tämän vuoksi ilman varjoainetta tai sen kanssa tehtävän röntgentutkimuksen edut onkin punnittava huolellisesti riskejä vasten.

Imetys. Iomeproli erittyy äidinmaitoon, mutta vaikutusta lapseen ei todennäköisesti ole terapeuttisilla annoksilla. Imetyksen lopettaminen ei ole tarpeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei tiedetä olevan.

Ajaminen tai koneiden käyttö ei kuitenkaan ole suotavaa 24 tuntiin intratekaalisen annostelun jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Tutkimustyyppi, varustus, tekninen suoritus ja potilaan tila vaikuttavat haittavaikutusten frekvenssiin ja intensiteettiin.

Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä, lyhytaikaisia ja häviävät itsestään. Kuitenkin vakavia ja henkeä uhkaavia, joskus kuolemaanjohtavia, reaktioita on joskus raportoitu.

Varjoaineen parenteraalisen annon jälkeen reaktiot tulevat useimmiten muutaman minuutin kuluttua annostelusta. Viivästyneitä reaktioita, yleisimmin iholla, saattaa esiintyä, useimmiten 2–3 vuorokauden kuluessa.

Anafylaksia (anafylaktoidiset/yliherkkyysoireet) voi ilmetä monenlaisin oirein, ja harvoin yhdelle potilaalle tulee kaikkia oireita. Tyypillisesti 1–15 min (joskus jopa 2 tunnin) kuluessa potilas valittaa epätavallisia tuntemuksia, kiihtymystä, punastumista, kuumuuden tunnetta, kovaa hikoilua, heikotusta, lisääntynyttä kyynelvuotoa, nuhaa, sydämentykytystä, tuntoharhoja, kutinaa, pään jyskytystä, nielun ja kurkunpään kipua sekä kurkun ahtautta, nielemisvaikeutta, yskää, aivastelua, nokkosihottumaa, eryteemaa, lievää paikallista turvotusta tai angioedeemaa sekä kielen ja kurkunpään turvotuksesta johtuvaa hengenahdistusta ja/tai kurkunpäänkouristusta, vinkumista sekä bronkospasmia.

Pahoinvointia, oksentelua, mahakipua ja ripulia on myös havaittu.

Nämä oireet, jotka voivat ilmetä riippumatta annoksesta tai annostelureitistä, voivat olla verenkiertokollapsin ensimmäisiä oireita.

Varjoaineen annostelu on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito on tarvittaessa aloitettava välittömästi laskimoon.

Vaikeat sydän- ja verenkiertojärjestelmään liittyvät reaktiot kuten vasodilataatio ja voimakas hypotensio, takykardia, syanoosi ja tajunnan menetys voivat johtaa hengitys- tai sydänpysähdykseen ja edelleen kuolemaan. Nämä voivat tapahtua yhtäkkiä ja vaativat välittömiä elvytystoimenpiteitä.

Primäärinen verenkiertokollapsi voi tulla yksinään ja/tai ensimmäisenä oireena ilman hengitykseen liittyviä oireita tai ilman muita yllä kerrottuja merkkejä tai oireita.

Intratekaalisen annostelun jälkeen haittavaikutukset ilmenevät 3- 6 tunnin kuluttua annostelun jälkeen, tämä aika tarvitaan aineen kulkeutumiseen intravaskulaariseen tilaan.

Kehon onteloihin injektoidun jodioidun varjoaineen suurin osa reaktioista tapahtuu muutaman tunnin kuluttua varjoaineen annostelusta, johtuen aineen hitaasta imeytymisestä annostelupaikasta.

4903 aikuispotilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiintulon jälkeisessä seurannassa havaitut haittavaikutukset on esitelty seuraavissa taulukoissa yleisyyden mukaan sekä luokiteltu MeDRA -järjestelmän mukaisesti elinjärjestelmittäin.

Haittavaikutukset on lueteltu kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

4.8.1 Suonensisäinen annostelu

Aikuiset

Tutkimuksiin, joissa Iomeron annosteltiin suonensisäisesti, osallistui 4515 aikuispotilasta.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset			Myyntiintulon jälkeinen seuranta
	Kliiniset tutkimukset			
	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Tuntematon*
Veri ja imukudos				Trombosytopenia Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä				Anafylaktoidiset reaktiot
Psyykkiset häiriöt				Ahdistuneisuus Sekavuustila
Hermosto		Huimaus Päänsärky	Presynkopee	Kooma Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö Halvaus Pyörtäminen Kouristus Tajunnan menetys Puhehäiriöt Tuntoharhat Muistinmenetys Uneliaisuus Makuhäiriöt
Silmät				Ohimenevä sokeus Näköhäiriöt Sidekalvotulehdus Lisääntynyt kyyneleritys Fotopsia
Sydän			Bradykardia	Sydämenpysähdys

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset			Myyntiintulon jälkeinen seuranta
	Kliiniset tutkimukset			
	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Tuntematon*
			Takykardia Lisälyönnit	Sydäninfarkti Sydämen vajaatoiminta Angina pectoris Rytmihäiriöt Kammio- tai eteisvärinä Eteis-kammio katkos Sydämentykytys Syanoosi Kohonnut EKG:n ST-segmentti Poikkeava EKG
Verisuonisto		Hypertensio	Hypotensio	Verenkiertokollapsi tai sokki Kuumat aallot Punastuminen Kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus		Hengityksen pysähtyminen Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) Keuhkoedeema Kurkunpään turvotus Nielun turvotus Bronkospasmi Astma Yskä Hyperventilaatio Epämukava tunne kurkunpäässä Epämukava tunne nielussa Nuha Dysfonia
Ruoansulatuselimistö		Oksentelu Pahoinvointi		Ripuli Mahakipu Voimakas syljeneritys Nielemisvaikeus Sylkirauhasten suureneminen
Iho ja ihonalainen kudος		Punoitus Nokkosihottuma Kutina	Ihottuma	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi Angioedeema Kylmänhiki Lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos			Selkäkipu	Nivelsärky
Munuaiset ja virtsatiet			Veren kreatiinipitoisuuden nousu	Munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuumuuden tunne	Rintakipu Injektiokohdan kuumotus ja	Heikotus Jäykkyys Kuume	Injektiokohdan reaktiot** Paikallinen kylmyyden tunne

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset			Myyntiintulon jälkeinen seuranta
	Kliiniset tutkimukset			
	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Tuntematon*
		kipu		Väsytys Huonovointisuus Jano

* Koska reaktioita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa 4515 potilaalla, suhteellisen esiintyvyyden on arvioitu olevan 'harvinainen ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$)'.

**Injektiokohdan reaktiot sisältävät injektiokohdan kivun, epämukavuuden ja lämmön tunteen.

Hyvin harvoja tapauksia mukokutaanista syndroomaa, Steven-Johnson syndroomaa, toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin syndrooma) sekä eryteema multiformea on raportoitu iomeprolin käytön yhteydessä kuten muillakin jodivarjoaineilla.

Ohimenevä munuaisinsuffiensi ja siihen liittyvä oliguria, proteinuria ja seerumin kreatiniinin nousu voi olla mahdollista, etenkin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Sepelvaltimoiden tromboosia ja emboliaa on havaittu.

Vasospasmia ja sitä seuraavaa iskemiaa on havaittu varjoaineen valtimonsisäisen injektion aikana erityisesti sepelvaltimoiden tai aivojen angiografian jälkeen. Tapaukset ovat olleet yhteydessä toimenpiteeseen ja mahdollisesti aiheutuneet katetrin kärjestä tai katetrin liasta paineesta.

Injektiokohdan reaktiot ovat injektiokohdan kipua ja turvotusta. Suurimmassa osassa tapauksissa ne johtuvat varjoaineen joutumisesta suonen ulkopuolelle. Reaktiot ovat yleensä ohimeneviä ja paranevat ilman seurauksia. Ekstravasaatiotapauksia, jotka ovat aiheuttaneet tulehdusta, ihon kuolion tai jopa aatio-oireyhtymää on myös havaittu.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden hoidosta on vain vähän kokemuksia. Kliinisten tutkimusten pediatriinen turvallisuustietokanta sisältää 167 potilasta. Iomeron-valmisteen turvallisuusprofiili on lapsilla samanlainen kuin aikuisilla.

4.8.2. Intratekaalinen käyttö

Aikuiset

Kliinisiin tutkimuksiin, joissa Iomeron annosteltiin intratekaalisesti, osallistui 388 aikuista.

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset intratekaalisen annostelun jälkeen ovat päänsärky, huimaus, pahoinvointi, oksentelu ja selkäkipu. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja ohimeneviä. Päänsärky voi harvoin kestää useita päiviä. Useimmat haittavaikutukset tulevat muutaman tunnin (3–6 tuntia) toimenpiteen jälkeen johtuen varjoaineen jakautumisesta aivo-selkäydinnesteeseen antopaikasta intravaskulaaritasolla (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka). Useimmat reaktiot tulevat 24 tunnin sisällä injektioista.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset			Myyntiintulon jälkeinen seuranta
	Kliiniset tutkimukset			
	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				Anafylaktoidiset reaktiot
Hermosto	Päänsärky	Huimaus	Tajunnan menetys Alaraajojen lihasheikkous Tuntoharhat Heikentynyt tunto	Epilepsia

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset			Myyntiintulon jälkeinen seuranta Tuntematon
	Kliiniset tutkimukset			
	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	
			Uneliaisuus	
Verisuonisto		Hypertensio	Hypotensio Punastuminen	
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi Oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudokset			Lisääntynyt hikoilu Kutina	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu Kipu raajoissa	Tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys Niskakipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Injektiokohdan reaktiot*	Kuumuuden tunne Kuume	

*Injektiokohdan reaktiot sisältävät injektiokohdan kivun, epämukavuuden ja lämmön tunteen.

Pediatriiset potilaat

Intratekaalisen annostelun jälkeen ei ole havaittu haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.

4.8.3 Kehon ontelot:

Veren amylaasin nousu on yleistä ERCP:n jälkeen. Harvinaisia pankreatiittitapauksia on kuvattu röntgenvarjoaineiden yhteydessä.

Artrografia- ja fistulografiatapausten yhteydessä raportoidut tapaukset ovat yleensä olemassa olevan kudostulehduksen irritatiivinen manifestoituminen.

Hysterosalpingografian jälkeen on raportoitu lantiokipua ja sairaudentunnetta kuten muillakin jodioiduilla varjoaineilla.

Yliherkkyysoireet kehon onteloihin annostelun jälkeen ovat harvinaisia, yleensä mietoja ja esiintyvät iholla. Kuitenkaan vakavan anafylaktoidisen reaktion mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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

Yliannos voi aiheuttaa henkeä uhkaavia haittavaikutuksia lähinnä keuhkoihin ja kardiovaskulaariseen järjestelmään kohdistuvien vaikutusten vuoksi (ks. myös kohta 4.4). Yliannostuksessa potilasta tarkkaillaan huolellisesti ja aloitetaan heti oireenmukainen hoito. Dialyysihoitoa saavat potilaat voivat käyttää Iomeronia ennen dialyysiä.

Intratekaalisessa yliannostustapauksessa keskushermostohäiriöiden merkkejä ja oireita voivat olla lisääntyvä hyperreflexia tai tooniset koolonin spasmit tai jopa yleistyneet kohtaukset, hypertermia, tokkuraisuus ja hengityslama.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-koodi V08AB10

Jomeproli on ionisoitumaton varjoaine suonensisäiseen tai subaraknoidaaliseen käyttöön ja kehononteloihin.

Jomeprolin farmakokinetiikka, siedettävyyden ja vaikutukset ad 400 mg I/ml:n liuoksina on määritetty terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ja potilailla, jotka tarvitsevat urografiaa, angiografiaa, tietokonetomografiaa ja kehononteloiden tutkimista.

Kliinisesti merkitseviä muutoksia vitaalitoiminnoissa tai laboratorioarvoissa ei ole todettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Jomeproli ei sitoudu plasman eikä seerumin proteiineihin. Intravaskulaarisen annostelun jälkeen jomeproli jakautuu nopeasti. Jakautumisen keskimääräinen puoliintumisaika on 23 minuuttia. Jakautumistilavuus muistuttaa solunulkoisen nesteen jakautumista. Jomeproli eliminoidaan muuttumattomana munuaisten kautta (glomerulaarifiltraatio). Normaalissa munuaistoiminnoissa eliminaatio on nopeaa, keskimääräinen puoliintumisaika on 1 tunti 49 minuuttia. Annetusta annoksesta virtsaan erittyvä määrä on 8 tunnin jälkeen 84 %, 12 tunnin jälkeen 87 % ja 24–96 tunnin jälkeen 95 %.

Munuaisten vajaatoimintapotilailla eliminaation puoliintumisaika on viivästynyt vajaatoiminnan asteen mukaisesti. Miedossa ja kohtalaisessa vajaatoiminnassa n. 50 % injektoidusta annoksesta erittyy virtsaan 4–8 tunnin kuluessa ja vakavassa vajaatoiminnassa 16–84 tunnin kuluessa (ks. kohta 4.4).

Yhden dialyysihoidon jälkeen, noin 58 % annoksesta erittyy dialyysineesteeseen.

Jomeprolin farmakokinetiikka intratekaalisen annostelun jälkeen osoittaa, että iomeproli imeytyy täysin aivoselkäydinnestestä 3–6 tunnin kuluttua. Eliminaation puoliintumisaika on 8–11 tuntia ja on riippumaton annoksesta. Pitoisuudet plasmassa olivat määrällisesti mitattavissa 24 tuntiin asti 93 %:lla potilaista. Se erittyy täysin elimistöä munuaisten kautta muuttumattomana iomeprolina. Suurin osa virtsaan erittymisestä tapahtuu ensimmäisen 24 tunnin kuluttua annoksesta ja pienempi osuus erittyy 24–48 tunnin kuluessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotta-, hiiri- ja koiratutkimukset osoittavat, että intravenoosin tai intra-arteriaalisen jomeprolin akuutti toksisuus on samanlainen kuin muilla ionisoitumattomilla varjoaineilla, mutta vähäisempi kuin ionisoituneilla varjoaineilla. Siedettävyyttä toistuvassa annostuksessa (i.v.) on tutkittu rotalla ja koiralla 4 viikon aikana. Annoksilla, jotka vastaavat ihmisen maksimaalista annossuositusta, jomeproli oli hyvin siedetty.

Fertiliteetti- ja embryotoksisuus tutkimukset eivät osoittaneet haittavaikutuksia. Peri- ja postnataaliset tutkimukset osoittivat jälkeläisten selviävän huomattavasti huonommin ryhmässä, jossa annos oli suuri (4 g jodia/kg). Iomeronilla ei todettu olevan genotoksista potentiaalia tehdyissä tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

1 ml injektioestettä sisältää:

Trometamoli	1,0 mg
Väkevä kloorivetyhappo	0,24 mg
Injektionesteisiin käytettävä vesi	ad 1,0 ml

6.2 Yhteensopimattomuudet

Mahdollisen yhteensopimattomuuden välttämiseksi ei varjoaineita saa sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Suojattava valolta. Vaikka jomeprolin herkkyys röntgensäteilylle on vähäinen, on suotavaa säilyttää tuote ionisoivan säteilyn ulkopuolella.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pullo, tyyppi I lasi (Ph. Eur.). Pulloissa halobutyylitulpat ja alumiinirengas.

Pakkauskoot:

IOMERON 150 mg I/ml:	10x50 ml, 10x100 ml
IOMERON 200 mg I/ml:	10x50 ml, 10x100 ml
IOMERON 250 mg I/ml:	10x50 ml, 10x100 ml, 10x200 ml
IOMERON 300 mg I/ml:	10x20 ml, 10x50 ml, 10x75 ml, 10x100 ml, 10x150 ml, 10x200 ml
IOMERON 350 mg I/ml:	10x20 ml, 10x50 ml, 10x100ml, 10x150 ml, 10x200ml
IOMERON 400 mg I/ml:	10x50 ml, 10x75 ml, 10x100 ml, 10x150 ml, 6x500 ml

Pullo, tyyppi II lasi (Ph. Eur.). Pulloissa halobutyylitulpat ja alumiinirengas.

Pakkauskoot:

IOMERON 300 mg I/ml:	6x500 ml
IOMERON 350 mg I/ml:	6x500 ml

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Varjoainepullot eivät ole moniannospulloja eivätkä ole tarkoitettuja useiden annosten vetämiseen pullosta.

Kumitulpan saa lävistää vain kerran.

Kumitulpan lävistämisen ja varjoaineen ruiskuun vetämisen tulee tapahtua sopivalla kanyylillä.

Varmistu ennen valmisteen käyttöä, etteivät pullo ja tulppa ole vahingoittuneita. Älä käytä tuotetta, jos se on värjäntynyt tai siinä on hiukkasia.

Pakkauksen käsittely ja varjoaineen vetäminen pullosta tulee suorittaa aseptisissa olosuhteissa steriilillä neulalla. Steriiliä tekniikkaa tulee käyttää kaikkiin selkäydinpunktioihin tai intravaskulaarisiin injektioihin sekä katetreihin ja letkuihin. Kun käytetään materiaaleja, jotka eivät ole kertakäyttöisiä, tarvitaan erityistä tarkkaavaisuutta, jotta voidaan välttää kontaminaatio ja puhdistusainejäämät.

On suositeltavaa, että intravaskulaariset ja intratekaaliset varjoaineliuokset olisivat kehonlämpöisiä injektioitaessa. Varjoaine on vedettävä ruiskuun juuri ennen käyttöä.

Yhdeltä tutkimuskerralta ylijäänyt varjoaine on hävitettävä.

500 ml sisältävät pullot on tarkoitettu käytettäväksi multipumppujen/auto-injektorisysteemin kanssa. Valmisteen käyttöaika pullon korkin lävistämisen jälkeen on 10 tuntia. Letkut ja muut kertakäyttöiset tarvikkeet hävitetään jokaisen potilaan jälkeen. Päivän lopussa/työskentelysession päätyttyä kaikki injektorisysteemin kertakäyttöiset osat on hävitettävä. Kunkin laitevalmistajan lisäohjeita on myös noudatettava.

Jodioitu varjoaine voi reagoida kuparia sisältävien metallipintojen kanssa, esim. messinki, pronssi. Tämän vuoksi laitteiden käyttöä, jossa valmiste joutuu kontaktiin tällaisten pintojen kanssa, pitää välttää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bracco Imaging spa
Via Egidio Folli, 50
20134 Milano
Italia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

IOMERON 150 mg I/ml:	12485
IOMERON 200 mg I/ml:	12486
IOMERON 250 mg I/ml:	12487
IOMERON 300 mg I/ml:	12488
IOMERON 350 mg I/ml:	12489

IOMERON 400 mg I/ml: 12490

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.6.1997/28.10.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.02.2018