

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Osmolaliteetti: 780 mosmol/kg

Viskositeetti: 14,3 mPa·s (25°C:ssa)

Viskositeetti: 9 mPa·s (37°C:ssa)

Jodin määrä millilitraa kohti: 350 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos, moniannospakkaus.

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Optiray 350 on ionisoitumaton röntgenvarjoaine, joka on tarkoitettu sydän- ja verenkiertoelinten angiografioita varten, kuten sepelvaltimoiden, ääreisverisuonten, sisäelinsuonten ja munuaisverisuonten angiografiaa varten sekä aortografiaa ja vasemman kammion ventrikulografiaa varten aikuisille. Optiray 350 -valmisteen käyttöaihteita ovat myös pään ja vartalon tietokonekuvaukset, laskimonsisäinen urografia, venografia sekä laskimonsisäinen ja valtimon- ja laskimonsisäinen digitaalinen subtraktioangiografia (IA-DSA ja IV-DSA) aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset: suositeltava annostus

<u>Menetelmä</u>	<u>Annos</u>	<u>Suurin kokonaisannos</u>
Ääreisverisuonten angiografia	10–90 ml	250 ml
Venografia	50–100 ml	250 ml
Vasemman kammion ventrikulografia	30–50 ml	250 ml
Sepelvaltimoiden arteriografia	1–10 ml	250 ml
Sisäelinten 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
TT pää	50–150 ml	150 ml
TT vartalo	25–150 ml	150 ml
IA DSA	5–80 ml	250 ml
IV DSA	30–50 ml	250 ml

Läkkäät potilaat:

Annos sama kuin aikuisille. Jos kuvaustuloksen odotetaan jäävän heikoksi, annosta voidaan suurentaa maksimiannokseen.

Pediatriset potilaat

Optiray 350 -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsille ei ole vahvistettu. Siksi tätä lääkevalmistetta ei tule käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ennen kuin tarkempia tietoja on saatavana. Optiray 300 -valmistetta voidaan käyttää lasten aivojen, ääreisverisuonten ja sisäelinten angiografioihin sekä laskimonsisäiseen urografiaan.

On suositeltavaa lämmittää suoneen annettavaksi tarkoitettuja jodia sisältäviä varjoaineita kehon lämpöiseksi ennen ruiskuttamista. Kuten aina röntgenpositiivisia varjoaineita käytettäessä, on käytettävä pienintä annosta, jolla saadaan riittävä kuvaustulos. Asianmukainen elvytysvälineistö on oltava saatavilla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys jodia sisältäville varjoaineille, vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Oireinen hypertyreosi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset huomautukset

Jodipitoisten röntgenvarjoaineiden antoon on liittynyt vakavia tai kuolemaan johtaneita reaktioita. On tärkeää valmistautua varjoaineen aiheuttaman reaktion hoitamiseen.

Kun tehdään diagnostisia toimenpiteitä, joissa käytetään jodipitoisia suoneen annettavia varjoaineita, on asiantuntevan henkilökunnan valvottava toimenpidettä ja heillä on oltava osaamista ja kokemusta kyseisestä menetelmästä. Välittömästi saatavilla on aina oltava täysin varustettu ensiapukärry tai vastaava ja paikalla on jatkuvasti oltava henkilökuntaa, joka osaa tunnistaa ja hoitaa kaikki kyseeseen tulevat haittatapahtumat. Koska myös viivästyneitä yliherkkyysreaktioita saattaa ilmetä, potilasta on tarkkailtava ja akuutti hoitovalmius on varmistettava vähintään vielä 30–60 minuuttia valmisteen annon jälkeen.

Yliherkkyys

Potilaille tulee kertoa, että allerginen reaktio voi kehittyä vasta useamman päivän kuluttua lääkevalmisteen käytöstä. Tällöin potilaan tulee välittömästi ottaa yhteyttä lääkäriin.

Vakavien idiosynkraattisten haittavaikutusten ilmeneminen on johtanut erilaisten altistustestien käyttöön. Pienellä varjoaineannoksella edeltävästi tehty altistustestaus ei kuitenkaan ole riittävän luotettava tapa ennustaa vakavia reaktioita ja testi saattaa itsessään olla vaarallinen potilaalle, koska se voi aiheuttaa haittavaikutuksen. Näyttää siltä, että potilashistorian ja etenkin siinä mainittavien allergioiden ja yliherkkyysien tarkka tutkiminen ennen varjoaineen käyttöä saattaa olla altistustestejä täsmällisempi tapa ennustaa mahdollisia haittavaikutuksia.

Mikäli varjoaineen käyttöä pidetään diagnoosin kannalta välttämättömänä, potilaan aikaisemmat allergiat eivät ole varjoaineen käytön ehdoton vasta-aihe, mutta edellyttävät varovaisuutta (ks. kohta 4.3).

Asianmukainen elvytysvälineistö on oltava heti saatavilla.

Allergisten reaktioiden ehkäisemiseksi tai niiden ilmaantumisen vähentämiseksi voi olla syytä harkita antihistamiini- tai glukokortikosteroidiesilääkitystä. Raporttien mukaan esilääkitys ei estä vakavia, hengenvaarallisia reaktioita, mutta se saattaa pienentää niiden yleisyyttä ja vakavuutta.

Joversoli-intoleranssi

Joversoli voi aiheuttaa anafylaksiaa tai muita pseudoallergisten intoleranssireaktioiden ilmenemiä, 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 haittavaikutukset (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

Koska tyreotoksikoosikriisiä on raportoitu jodia sisältävien varjoaineiden suonensisäisen käytön yhteydessä potilailla, joilla on kilpirauhasen liikatoiminta tai kilpirauhasessa autonomisesti toimivia alueita, tämä ylimääräinen riski tulee arvioida 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 liikuteltaessa 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

Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on pitkälle edennyt ateroskleroosi, vakava hypertensio, sydämen dekompensointi, seniliteetti, anamneesissa serebraalinen tromboosi tai embolia. Sydän- ja verisuonireaktioita, kuten bradykardiaa tai verennpaineen 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 täyttyessä 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 nefrotoksiin lääkkeisiin tulisi välttää. Jos sitä ei voida välttää, munuaisten toiminnan seuranta laboratoriotekniikalla tulee tehostaa. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa valmistetta potilaille, joilla on vakava munuaisten toimintahäiriö, samanaikaisesti sekä munuais- että maksasairaus, diabetes mellitus sekä potilaille, jotka ovat homotsygootteja sirppisolutaudin suhteen tai joilla on multippeli myelooma, muu paraproteinemia tai anuria, etenkin kun käytetään suuria annoksia. Näille potilaille saattaa näet ilmetä vakava munuaisten toimintahäiriö, jopa akuutti munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten toimintahäiriötä sairastaville potilaille koituva riski ei ole vasta-aihe toimenpiteelle, mutta se edellyttää erityisiä varotoimia, kuten nestetasapainon ylläpitoa sekä tarkkaa valvontaa.

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

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa joversolia potilaille, joilla on tai joilla epäillään olevan feokromosytooma. Toimenpide voidaan suorittaa, jos lääkärin harkinnan mukaan toimenpiteet mahdolliset hyödyt ylittävät riskit, mutta joversolia on injisoitava mahdollisimman vähän.

Hypertensiivisen kriisin riskin vuoksi esilääkitys alfa- ja beetasalpaajilla on suositeltavaa, jos varjoainetta annetaan suoneen. Verenpainetta on monitoroitava koko toimenpiteen ajan ja välineet hypertensiivisen kriisin hoitoon on oltava saatavilla.

Homotsygoottinen sirppisolutauti

Sirppisolutaudin suhteen homotsygoottisten potilaiden punasolut saattavat mm. joversolin kaltaisten hyperosmolaaristen aineiden vaikutuksesta altistua sickling-ilmiolle. Siksi sirppisolutaudin suhteen homotsygoottisten potilaiden kohdalla on aivan erityisesti harkittava valmisteen antamista valtimoon.

Ekstravasatio

Joversoli on ruiskutettava varovasti, jotta ainetta ei pääse verisuonitilan ulkopuolelle. Tämä on erityisen tärkeää potilailla, joilla on vaikea valtimo- tai laskimosairaus. Varsinkin automaattiruiskuja käytettäessä on silti mahdollista, että joversolia joutuu verisuonen ulkopuolelle. Konservatiivisessa hoidossa tämä siedetään yleensä ilman mainittavaa kudosaaurion vaaraa. Tosin yksittäisille potilaille on ilmaantunut vakavia kudosaaurioita (esim. haavautumia), jotka vaativat kirurgista hoitoa.

Nukutettu 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

Erityistä varovaisuutta on noudatettava käytettäessä valmistetta potilaille, joiden laskimoverkostossa saattaa olla laskimotulehdus, vaikea iskemia, paikallinen tulehdus tai täydellinen tukos.

Ääreisvaltimoiden angiografia

Röntgenvarjoaine on ruiskutettava sykkivään valtimoon. Jos angiografia on välttämätön potilaille, jotka sairastavat tukkotulehduksia (thromboangiitis obliterans) tai vaikeaan iskemiaan liittyviä nousevia tulehduksia, on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Sepelvaltimoiden arteriografia ja vasemman kammion ventrikulografia

Näiden tutkimusten yhteydessä saattaa ilmetä sydämen vajaatoimintaa, vaikeita rytmihäiriöitä, iskemiaa ja sydäninfarkteja.

Pediatriset potilaat

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

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, ennenaikaisuus ja muut tilat, kuten hoito vastasyntyneiden tai lasten teho-osastolla, sekä sydänsairaudet on yhdistetty suurempaan riskiin.

Riski voi olla suurin sydänsairailla 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 keskosiä ja vastasyntyneitä. Jos kilpirauhasen vajaatoimintaa havaitaan, kilpirauhasen toimintaa tulee seurata tarpeen mukaan ja myös siinä tapauksessa, että potilaalle annetaan korvaushoitoa.

Vaikutus laboratorikokeisiin

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) määrittäisiin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavassa mainittavat yhteisvaikutukset ovat ilmaantuneet potilaille muiden jodipitoisten varjoaineiden antamisen jälkeen. Yleinen käsitys on, että nämä yhteisvaikutukset ovat ominaisia kaikille tämäntyyppisille varjoaineille.

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 interleukiinilla hoidetuille potilaille on ilmaantunut muita potilaita useammin kohdassa 4.8 mainittuja haittavaikutuksia. Syy ei ole toistaiseksi selvinnyt. Kirjallisuuden

mukaan näitä haittoja oli tavallista useammin tai ne tulivat viipeellä 2 viikon aikana interleukiinin annosta.

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

Vasopressorihoidon jälkeen ei koskaan saa ruiskuttaa röntgenvarjoainetta valtimoon, sillä vasopressoriaineet potensoivat voimakkaasti neurologisia haittavaikutuksia.

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

Eläintutkimusten tulokset eivät viittaa siihen, että olisi suoria tai välillisiä haitallisia vaikutuksia raskauteen, syntymättömän lapsen kehitykseen, synnytykseen eikä lapsen synnytyksenjälkeiseen kehitykseen.

Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty raskaana olevilla naisilla.

Ei tiedetä, siirtykö joversoli istukan läpi tai kulkeutuuko se sikiön kudoksiin. Monet ruiskutettavat varjoaineet kuitenkin kulkevat ihmisellä istukan läpi ja näyttävät kulkeutuvan passiivisesti istukan kudoksiin.

Koska eläimillä tehdyt teratologiset tutkimukset eivät aina ennusta vastetta ihmisillä, valmistetta on käytettävä varoen raskaana oleville naisille. Koska raskaana olevien naisten röntgentutkimuksiin aina liittyy vaaran mahdollisuus, on punnittava tarkoin tutkimuksen riskin ja hyödyn suhdetta. Jos on käytettävissä parempi ja turvallisempi menetelmä, on vältettävä röntgentutkimuksia, joissa käytetään röntgenvarjoainetta.

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. Kuitenkin n. 1 % monista ruiskutettavista varjoaineista erittyy sellaisenaan äidinmaitoon. Vaikkei ole todettu, että imeväiseen lapseen kohdistuisi haittavaikutuksia, on varovaisuutta noudatettava annettaessa röntgenvarjoaineita suoneen naisille, jotka imettävät.

Mahdollisten haittavaikutusten vuoksi on syytä harkita imettämisen keskeyttämistä päiväksi.

Hedelmällisyys

Eläintutkimusten tulokset eivät viittaa siihen, että olisi suoria tai välillisiä haitallisia vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen. Riittäviä ja hyvin kontrolloituja hedelmällisyystutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tunnettuja vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole. Koska varhaisten reaktioiden mahdollisuus kuitenkin on olemassa, on suositeltavaa, ettei potilas ajaisi kulkuneuvoa eikä käyttäisi koneita tuntiin ruiskeen saamisen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavaa termistöä on käytetty haittavaikutusten yleisyyden luokittelussa:

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 eri riitä arviointiin)

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Optiray-valmisteen käyttöön liittyvät haittavaikutukset eivät yleensä riipu annoksesta. Yleensä haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikkeitä ja lyhytkestoisia ja häviävät itsestään (ilman hoitoa). Myös lievät haittavaikutukset voivat kuitenkin olla vakavan, yleisen reaktion ensioireita. Tällaiset reaktiot voivat harvoin ilmaantua potilaille, joille on annettu jodipitoisia varjoaineita. Tällaiset vakavat reaktiot voivat olla hengenvaarallisia ja johtaa kuolemaan, ja ne vaikuttavat yleensä verenkiertojärjestelmään. Useimmat Optiray-valmisteen käyttöön liittyvät haittavaikutukset ilmaantuvat muutaman minuutin kuluessa valmisteen antamisesta, mutta varjoaineisiin liittyviä yliherkkyysoireita voi ilmaantua muutaman tunnin tai jopa useiden päivien viipeellä.

b. Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin 10 – 50 %:lla potilaista lievää pahan olon tunnetta, mukaan lukien kuumotusta ja kylmäämistä, kipua ruiskeen antamisen aikana ja/tai ohimennyttä makuaistimuksen muutosta. Valmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä laajassa tutkimuksessa ilmaantui 1,1 %:lle potilaista muita haittavaikutuksia: yleisimmät haittavaikutukset olivat pahoinvointi (0,4 %), ihoreaktiot, kuten nokkosrokko tai punoitus (0,3 %) sekä oksentelu (0,1 %). Muita haittavaikutuksia ilmaantui alle 0,1 %:lle 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 (yliherkkyys)reaktio
Tuntematon Anafylaktinen sokki

Umpieritys

Tuntematon Hypotyreoosi*

Psyykkiset häiriöt

Hyvin harvinainen Sekavuus, kiihtyneisyys, henkinen ahdistus

Hermosto

Melko harvinainen	Heitehuimaus, makuhäiriö, päänsärky, parestesia
Harvinainen	Pyörtyminen, vapina
Hyvin harvinainen	Tajuttomuus, halvaus, puheen häiriöt, uneliaisuus, stupor, afasia, dysfasia, alentunut tunto
Tuntematon	Kouristukset, varjoaineen aiheuttama enkefalopatia, amnesia, liikehäiriöt

Silmät

Harvinainen	Hämärtynyt näkö, silmien turvotus; periorbitaalinen edeema
Hyvin harvinainen	Allerginen sidekalvotulehdus (mukaan lukien silmän ärsytys, verekkyyys ja lisääntynyt kyynelvuoto sekä sidekalvon turvotus)
Tuntematon	Ohimenevä näön menetys

Kuulo ja tasapainoelin

Harvinainen	Kiertohuimaus
Hyvin harvinainen	Tinnitus

Sydän

Harvinainen	Takykardia
Hyvin harvinainen	Johtumisradan katkokset, rytmihäiriöt, rasitusrintakipu, bradykardia, eteisvärinä, epänormaali EKG
Tuntematon	Sydämenpysähdys, kammiovärinä, sepelvaltimon kouristus, ekstrasystoliat, sydämentykytys

Verisuonisto

Melko harvinainen	Kohonnut verenpaine
Harvinainen	Hypotensio, punastuminen
Hyvin harvinainen	Aivoverenkierron sairaudet, flebiitti, hypertensio, vasodilataatio
Tuntematon	Sokki, tromboosi, vasospasmi, syanoosi, kalpeus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen	Aivastelu
Harvinainen	Kurkunpään edeema, kurkunpään spasmi, hengenahdistus, kurkunpään ahtautuminen (mukaan lukien kurkun ahtaus, hengityksen vinkuminen), nenän tukkoisuus, yskä, kurkun ärsytys
Hyvin harvinainen	Keuhkopöhö, nielutulehdus, hypoksia
Tuntematon	Hengityksen pysähtyminen, astma, bronkospasmi, dysfonia

Ruoansulatuselimistö

Yleinen	Pahoinvointi
Melko harvinainen	Oksentelu
Harvinainen	Suun kuivuminen
Hyvin harvinainen	Sylkirauhasen tulehdus, vatsakipu, kielen turpoaminen, nielimishäiriö, lisääntynyt syljeneritys
Tuntematon	Ripuli

Ihon ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen	Urtikaria, eryteema, kutina
Harvinainen	Ihottuma
Hyvin harvinainen	Angioedeema, liikkahikoilu (mukaan lukien 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 virtsatiet

Harvinainen Virtsaamispakko
Hyvin harvinainen Akuutti munuaisvaurio, poikkeava munuaisten toiminta, inkontinenssi, verivirtsaisuus, pienentynyt kreatiniinin munuaispuhdistuma, suurentunut veren ureapitoisuus
Tuntematon Anuria, dysuria

Synnynnäiset ja perinnölliset/geeneettiset häiriöt

Tuntematon Synnynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen Kuumotus
Yleinen Kipu
Harvinainen Kasvojen turvotus, nielun turvotus, vilun tunne, vapina, vilunväristykset
Hyvin harvinainen Rintakipu, pistospaikan reaktiot (mukaan lukien kipu, punoitus ja verenvuoto, jopa kuolio etenkin ekstravasaation jälkeen), huonovointisuus, heikkous, uupumus, epänormaali olo, turvotus, hitaus
Tuntematon Kuume

c. Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Haittavaikutukset luokitellaan seuraavasti:

- Yliherkkyysoireet ja anafylaktoidiset reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, ja niihin liittyy ihottuman, kutinan, nokkosrokon ja nuhan kaltaisia oireita. Myös vakavia reaktioita kuitenkin esiintyy. Vakavat anafylaktiset reaktiot kohdistuvat yleensä sydän- ja verenkiertoelimistöön 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. Myös kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Jos potilaalla on aikaisemmin ollut allergisia reaktioita, on yliherkkyysoireiden vaara suurentunut. Muita tyyppi I (eli välittömästi ilmeneviä) yliherkkyysoireitä ovat pahoinvointi ja oksentelu, ihottumat, hengenahdistus, silmien turvotus, periorbitaalinen edeema, allerginen sidekalvotulehdus, riniitti, aivastelu, nenän tukkoisuus, yskä, kurkun ärsytys, tuntoharhat tai verenpaineen lasku.
- Vasovagaaliset reaktiot, esim. huimaus tai pyörtyminen, jotka saattavat johtua joko varjoaineesta tai itse tutkimuksesta.
- Kardiologiset haittavaikutukset sydämen katetrisaation aikana, esim. angina pectoris, EKG-muutokset, sydämen rytmihäiriöt, johtoratahäiriöt, sepelvaltimon kouristus ja tromboosi. Nämä reaktiot ovat hyvin harvinaisia ja saattavat johtua varjoaineesta tai itse tutkimuksesta.
- Munuaisiin kohdistuvat haittavaikutukset potilaille, joilla on ennestään munuaisvaurio tai munuaisten verisuonivaurio, esim. heikentynyt munuaisten toiminta ja suurentunut veren kreatiniinipitoisuus. Nämä haittavaikutukset ovat useimmiten ohimeneviä. Yksittäistapauksissa on ilmaantunut munuaisten akuutti vajaatoiminta.

- e. Hermostoon kohdistuvat haittavaikutukset valtimoon annetun varjoaineruiskeen jälkeen, esim. näköhaitat, sekavuus, halvaus, kouristukset tai kohtaukset. Nämä oireet ovat yleensä ohimeneviä ja häviävät itsestään muutaman tunnin tai päivän kuluttua. Hermostoon kohdistuvien haittatapahtumien riski on suurentunut potilailla, joiden veri-aivoeste on ennestään vaurioitunut.
- f. Hyvin harvoissa tapauksissa esiintyy pistoskohdan paikallinen reaktio, kuten ihottuma, turvotus, tulehdus ja ödeema. Tällaisten reaktioiden syynä on useimmissa tapauksissa luultavasti varjoaineen joutuminen verisuonen ulkopuolelle (ekstravasaatio). Laaja-alainen ekstravasaatio saattaa vaatia kirurgista hoitoa.
- g. Ekstravasaatio voi aiheuttaa vakavia kudosaivourioita, mukaan lukien rakkuloita ja ihon kesimistä. Näiden haittojen laajuus riippuu kudoksiin joutuneen varjoaineen määrästä ja pitoisuudesta.

d. Peditriset potilaat

Optiray 350 -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole tutkittu.

*0–3 vuoden ikäisillä peditrisillä potilailla on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriöitä jodia sisältävien varjoaineiden antamisen jälkeen.

e. Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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

Muiden jodia sisältävien röntgenvarjoaineiden tavoin Optiray-valmisteen yliannos saattaa johtaa kuolemaan ja vaikuttaa hengityselimistöön ja kardiovaskulaarijärjestelmään. Hoidon tulee olla oireenmukaista. Optiray-valmisteen poistamiseksi verestä voidaan käyttää dialyysia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: vesiliukoiset, matalaosmolaariset röntgenvarjoaineet joilla on affiniteettia munuaisiin

ATC-koodi: V08AB07

Optiray 350 on ionisoitumaton röntgenvarjoaine. Suoneen ruiskutettuna Optiray aiheuttaa suoniin sameutta varjoaineen virratessa verisuonissa, jolloin sisäisten rakenteiden näkyminen käy radiografisesti mahdolliseksi. Vaikutus säilyy kunnes valmiste laimenee verenkierrossa merkittävästi.

5.2 Farmakokineetiikka

Optiray-valmisteen farmakokineettinen profiili ja vesiliukoisuus sekä hyvin vähäinen sitoutuminen seerumiin ja plasman proteiineihin viittaavat siihen, että Optiray jakautuu solunulkoisessa nestetilassa ja eliminoituu nopeasti munuiskerästen suodattamana munuaisten kautta. Keskimääräinen (\pm keskivirhe) puoliintumisaika 50 ml annoksen jälkeen oli $113 \pm 8,4$ minuuttia ja 150 ml annoksen jälkeen 104 ± 15 minuuttia. Poistuma ulosteen mukana on vähäistä. Optiray ei mainittavassa määrin metaboloitu, eikä siinä oleva jodi irtoa eikä se muunnu elimistössä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Optiray-valmisteen prekliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu valmisteen turvallisuuteen liittyviä löydöksiä, joita ei ole esitetty tämän valmisteyhteenvedon muissa kappaleissa ja joilla olisi merkitystä määrättäessä valmistetta käyttöaiheen mukaisesti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trometamoli
Trometamolihydrokloridi
Natriumhydroksidi ja/tai kloorivetyhappo (pH-arvoon: 6,0 – 7,4)
Natriumkalsiumedetaatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta
Hävitä käyttämätön liuos käytön jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä pakkaus ulkopakkauksessa. Suojattava valolta. Suojattava röntgensäteiltä. Säilytä alle 30 °C. Optiray voidaan säilyttää yhden kuukauden ajan 37 °C:ssa varjoainelämmittimessä, jossa on kiertävä ilma. Jos liuos on värjäytynyt tai jos siinä on hiukkasia, se on hävitettävä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Optiray 350 on pakattu värittömiin tyypin I lasipulloihin. Pulloissa on 32 mm:n lateksia sisältämätön bromobutylikumitulppa ja alumiinisinetti.
Pakkauskoot: 1 x 500 ml, 5 x 500 ml, 6 x 500 ml ja 10 x 500 ml

Kaikkia pakkaus- ja laatikkokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet

Käytettäessä 500 ml:n Optiray -pulloja on noudatettava seuraavia ohjeita: 500 ml:n Optiray-pulloja saa käyttää ainoastaan annostelulaitteessa, esim. infuusiopumpussa tai kaksoisinjektorissa (dual head injector), joihin kytkettyjen letkujen on oltava luotettavia. 500 ml:n Optiray-pulloissa on kumitulppa, jonka

saa puhkaista vain yhden kerran. Laitetoimittajan ohjeita on noudatettavaa. Päivän lopussa 500 mln pulloihin käyttämättä jäänyt Optiray on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Guerbet
BP 57400
95943 Roissy CdG Cedex
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22565 (SE)
23682 (FI)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2008-05-28
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2012-02-23

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.4.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

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. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning, flerdosbehållare.

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: Dosering som för vuxna. Om dålig visualisering förväntas, kan dosen ökas till den maximala.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Optiray 350 hos barn har inte dokumenterats. Detta läkemedel skall därför inte användas till barn upp till 18 år innan utförligare data finns tillgängliga. Dock kan Optiray 300 användas hos barn, vid cerebral, perifer och visceral angiografi samt vid intravenös urografi.

Intravaskulärt administrerade jodhaltiga kontrastmedel bör värmas upp till kroppstemperatur före injicering. Liksom för alla röntgentäta kontrastmedel, 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 tillförelse.

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 idiosynkriska 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 iaktas (se avsnitt 4.3).

Lämplig utrustning för återupplivning skall finnas omedelbart tillgänglig.

Premedicinering med antihistaminer eller glukokortikosteroider 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 iakttas 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, medvetlöshet, 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 iakttas 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. 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 iakttas.

Perifer angiografi

Röntgenkontrastmedlet skall injiceras i en artär där pulsation förekommer. Hos patienter med thrombangiitis obliterans eller uppblussande 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 diuretika-inducerad 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, det ofödda barnets utveckling, 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 eller når fostervävnader. Det finns dock många injicerbara kontrastmedel som passerar placentabariären hos människa och passivt verkar nå fostervävnad.

Eftersom teratologiska djurstudier inte alltid kan förutsäga svaret hos människa, skall förskrivning till gravida kvinnor ske med försiktighet. Eftersom röntgenundersökning av gravida kvinnor dock alltid kan vara förknippad med potentiella risker måste relationen mellan risk och nytta övervägas noga. Om ett bättre och säkrare alternativ finns tillgängligt bör röntgenundersökning med röntgenkontrastmedel undvikas.

Joversol innehåller jod, vilket kan inducera sköldkörtelrubbnings 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 iakttagas 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 några direkta eller indirekta skadliga effekter på fertiliteten hos människa. Det finns dock inga adekvata eller väl kontrollerade kliniska studier av 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

Biverkningarna efter användning av formuleringar med Optiray är i regel inte beroende av dosen som används. De är vanligtvis milda till måttliga, med kort varaktighet och försvinner spontant (utan behandling). Även lindriga biverkningar kan dock vara de första tecknen på en allvarlig, generaliserad reaktion som i sällsynta fall kan förekomma efter jodhaltiga kontrastmedel. Sådana allvarliga reaktioner kan vara livshotande och fatale, och påverkar vanligtvis hjärt-kärlsystemet. De flesta biverkningsreaktionerna mot formuleringar med Optiray inträffar 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 smakförändringar, 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, sömnhet, 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 bindväv

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 sjukdomar och tillstånd på administrationsstället

Mycket vanliga

Värmekänsla

Vanliga

Smärta

Sällsynta

Ansiktsödem, farynxödem, känsla av kyla, darningar, frossa

Mycket sällsynta

Bröstmärta, 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:

- a. 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. Utökad 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

Säkerheten och effekten av Optiray 350 hos barn har inte fastställts.

*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. Hälso- 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 fatala 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

Detta läkemedel 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. Flaskorna är försedda med 32 mm gummipropp av latex-fri bromobutyl samt skydd av aluminium.

Förpackningsstorlek: 1 x 500 ml, 5 x 500 ml, 6 x 500 ml respektive 10 x 500 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar och kartongstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Följande anvisningar skall följas vid användning av Optiray 500 ml flaskor: Optiray 500 ml flaskor får endast användas med administrationsapparater, t.ex. infusionspumpar eller dubbla injektorer (dual head injector) som skall vara försedda med pålitliga kopplingslangar. Optiray 500 ml flaskor har en gummipropp som får penetreras endast en enda gång. Apparatillverkarens anvisningar måste följas. De volymer av Optiray 500 ml flaskor som är oanvända i slutet av dagen skall kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Guerbet
BP 57400
95943 Roissy CdG Cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22565 (SE)
23682 (FI)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2008-05-28
Datum för den senaste förnyelsen: 2012-02-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.4.2023