

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**IMAGOPAQUE® 200 mg I/ml****2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Jopentoli 438 mg, vastaa 200 mg I/ml.

Jopentoli on ionisoitumaton, monomeerinen, trijodattu, vesiliukoinen röntgenvarjoaine.

Imagopaquen osmolaalisuus- ja viskoosisuusarvot ovat seuraavat:

KONSENTRAATIO	OSMOLAALISUUS* Osm/kg H₂O 37 °C	VISKOOSISUUS 20 °C mPa•s	VISKOOSISUUS 37 °C mPa•s
200 mg I/ml	0.41	4.1	2.8

* Menetelmä: vesihöyry-paine osmometria

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Imagopaque injektioneste on kirkas, väritön steriili liuos.

4. KLIINiset TIEDOT**4.1 Käyttöaiheet**

Röntgenvarjoaine käytettäväksi aikuisten fleborafia-tutkimuksiin.

4.2 Annostus ja antotapa

Imagopaque 200 mg I/ml on käyttövalmiina injektionesteenä, joka annetaan laskimoon.

Annostus riippuu käytettävästä tutkimusmenetelmästä ja tekniikasta, sekä potilaan iästä, painosta, sydämen lyöntivolyymistä ja yleiskunnosta. Yleensä käytetään samoja jodipitoisuuksia ja tilavuuksia kuin muilla, yleisesti käytetyillä intravaskulaarisilla varjoaineilla. Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ennen varjoaineen antoa.

Seuraavissa taulukoissa esitetyt annokset ovat vain suuntaa-antavia.

Intravenoosikäyttö

Indikaatio	Vahvuus	Tilavuus	kommentit
Flebografia (jalan)	200 mg I/ml tai 300 mg I/ml	20 – 100 ml/jalka	

4.3 Vasta-aiheet

Manifesti tyreotoksikoosi. Aiempi vakava reaktio Imagopaquelle tai muille jopentolia sisältäville röntgenvarjoaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleisesti huomattavaa käytettäessä monomeerisiä, ionisoitumattomia varjoaineita; koskee kaikkia käyttöalueita:

Potilaan aiempi allergisuus, astma tai aikaisempi reaktio jodia sisältäville varjoaineille antaa aiheen erityiseen valppauteen. Esilääkitystä kortikosteroideilla tai histamiini H₁ tai H₂ antagonisteilla voidaan harkita näissä tapauksissa.

Vakavien reaktioiden mahdollisuutta Imagopaquea käytettäessä pidetään pienenä. Jodia sisältävät varjoaineet voivat kuitenkin edesauttaa anafylaktisen kaltaisten reaktioiden tai muiden yliherkkyysoireiden ilmaantumista. Ilman ennakkovaroitusta tulevien vakavien reaktioiden varalta on etukäteen tehty toimintasuunnitelma sekä välittömään ensiapuun tarvittavat lääkkeet ja laitteet pidettävä aina saatavilla. On suositeltavaa aina käyttää koko varjoainetutkimuksen ajan kanyyliä tai katetria nopean suonensisäisen lääkityksen varmistamiseksi.

Ionisoitumattomilla varjoaineilla on vähemmän vaikutusta hyytymisjärjestelmään *in vitro* kuin tavanomaisilla varjoaineilla. Suonten katetrisaatioita tehtäessä on syytä noudattaa hyvää angiografista tekniikkaa ja huuhdella katetrit säännöllisesti ja usein (esim. heparinisoidulla keittosuolalla), jotta vähennetään *tutkimukseen liittyvien* tromboosien ja embolismien vaaraa.

Riittävästä **nesteytyksestä** on huolehdittava sekä ennen että jälkeen tutkimuksen. Nesteytyksestä on huolehdittava erityisesti potilailla, jotka sairastavat multippeliamyelomaa, diabetes mellitusta tai kärsivät munuaisten vajaatoiminnasta samoin kuin vastasyntyneillä, pikkulapsilla ja vanhuksilla. Pikkulapset (ikä < 1 vuosi) ja erityisesti **vastasyntyneet** ovat herkkiä elektrolyyttihäiriöille ja hemodynaamisille muutoksille.

Varovaisuutta on syytä noudattaa potilailla, jotka kärsivät **vakavasta sydänsairaudesta ja pulmonaarihypertensiosta**, koska heille saattaa kehittyä hemodynaamisia muutoksia tai arytmioita.

Potilaat, joilla on **akuutti serebraalinen muutos, tuumori tai epilepsia**, ovat herkkiä kohtauksille ja ansaitsevat erityishuomiota. Myös **alkoholisteilla ja huumeiden käyttäjillä** on lisääntynyt riski saada kohtauksia tai neurologisia reaktioita.

Varjoaineen antoa seuraavan akuutin munuaisvaurion välttämiseksi on syytä erityiseen varovaisuuteen potilailla, jotka jo kärsivät **munuaisten vajaatoiminnasta ja diabetes mellituksesta**, koska heillä on muita suurempi riski. Lisääntynyt riski on myös paraproteinemiamia sairastavilla (myelomatosi ja Waldenströmin makroglobulinemia).

Ennaltaehkäiseviin toimenpiteisiin sisällytetään:

- Riskipotilaiden tunnistaminen
- Riittävästä nesteytyksestä huolehtiminen. Tarvittaessa i.v infuusio aloitetaan jo ennen tutkimusta ja sitä jatketaan kunnes varjoaine on poistunut munuaisten kautta.
- Vältetään munuaisiin kohdistuvaa ylimääräistä rasiitusta esim. nefrotoksisten lääkkeiden, oraalisten kolekystografisten varjoaineiden, valtimopuristimien, munuaisarterioiden angioplastian tai suurten leikkausten muodossa, kunnes varjoaine on poistunut elimistöstä.
- Peruutetaan varjoainetutkimusten uusinnat, kunnes munuaisten toiminta palaa tutkimusta edeltävälle tasolle.

Metformiinihoitoa saavilta diabeetikoilta on ennen jodia sisältävien varjoaineiden laskimonsisäistä antoa määritettävä seerumin kreatiiniinitalo maitohappoasidoosin välttämiseksi.

Normaali seerumin kreatiiniini: metformiinin käyttö tulee keskeyttää varjoaineen annon ajaksi ja aloittaa uudestaan vasta 48 tunnin kuluttua tai kun munuaisten toiminta on todettu normaaliksi.

Epänormaali munuaistoiminta: metformiinin käyttö tulee lopettaa 48 tuntia ennen

varjoainetutkimusta. Metformiinin käyttö voidaan aloittaa uudelleen vasta, kun munuaisten toiminta on ennallaan. Hätätapauksissa, joissa munuaistoiminta on häiriintynyt tai sitä ei tunneta, lääkärin on arvioitava varjoainetutkimuksen riski/hyöty –suhde ja ryhdyttävä varotoimenpiteisiin: metformiinin käyttö lopetetaan, potilas nesteytetään, munuaistoiminta tutkitaan ja potilasta seurataan mahdollisten maitohappoasidoosin oireiden varalta.

Erityistä huolenpitoa vaativat ne potilaat, jotka kärsivät sekä munuaisten että maksan toiminnanhäiriöistä, koska heillä varjoaineiden poistuminen elimistöstä voi olla huomattavasti hidastunutta. **Hemodialyysipotilaille** voidaan tehdä varjoainetutkimus edellyttäen, että dialyysi voidaan suorittaa heti tutkimuksen jälkeen.

Jodia sisältävien varjoaineiden anto saattaa edesauttaa **myastenia graviksen** syntymistä. Toimenpideradiologiselle potilaalle, joka sairastaa feokromosytomaa, on annettava ennaltaehkäisevästi alfasalpaajia hypertensiivisen kriisin välttämiseksi. Varovaisuutta on syytä noudattaa myös **hypertyreoidismia** sairastavien kanssa. Potilailla, joilla on monikyhmyinen struuma, on vaara kehittää hypertyreoidismi jodia sisältävän varjoaineinjektion jälkeen. On syytä olla tietoinen myös mahdollisuudesta aiheuttaa keskosille ohimenevä hypotyreoidismi.

Injektio suonen ulkopuolelle saattaa joskus aiheuttaa paikallista kipua ja turvotusta. Nämä menevät kuitenkin tavallisesti ohi ilman jälkiseuraamuksia. Tosin tulehduksia ja jopa kudoksetuhoakin on nähty. Injektiokohdan koholla pitämistä ja viilentämistä suositellaan rutiinitoimenpiteenä. Kirurgista paineentasausta saatetaan tarvita mikäli aitiopaine nousee.

Seuranta -aika:

Varjoaineiden annon jälkeen potilasta tulee seurata vähintään 30 minuutin ajan, sillä suurin osa haittavaikutuksista ilmenee tämän ajan kuluessa. Viivästyneitä yliherkkyysoireita saattaa kuitenkin myös esiintyä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varjoaineiden käytöstä saattaa seurata ohimenevää munuaisten toiminnan heikkenemistä. Tästä voi metformiinia saavilla diabeetikoilla olla seurauksena maitohappoasidoosin kehittyminen (katso kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Potilailla, jotka ovat saaneet vähemmän kuin 2 viikkoa tutkimusta aiemmin **interleukiini-2:a**, on havaittu olevan muita herkempiä saamaan viivästyneitä reaktioita (flunssankaltaisia oireita tai ihoreaktioita).

Kaikki jodia sisältävät varjoaineet saattavat häiritä kilpirauhasen toimintaa. Kilpirauhasen jodin sitomiskyky saattaa siten olla alhaisempi jopa useiden viikkojen ajan.

Suuret varjoainepitoisuudet seerumissa ja virtsassa saattavat häiritä bilirubiinin, proteiinien tai inorganisten aineiden (esim. rauta, kupari, kalsium ja fosfaatti) laboratoriotuloksia. Näitä aineita ei pitäisi tutkia tutkimuspäivänä.

4.6 Raskaus ja imetys

Imagopaque-käytön turvallisuutta ihmisen raskauden aikana ei ole osoitettu. Eläinkokeiden tulosten tarkastelu ei kerro suorasta tai epäsuorasta haitallisesta vaikutuksesta lisääntymiskykyyn, alkion tai sikiön kehitykseen, raskauden kestoon tai peri- ja postnataalikehitykseen.

Koska säderasitusta tulisi välttää raskauden aikana aina kun se on mahdollista, pitäisi aina ennen röntgentutkimusta, varjoaineen kanssa tai ilman, punnita tarkoin onko saatava hyöty riskiä suurempi.

Imagopaquea ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei lääkäri pidä tehtävää tutkimusta välttämättömänä ja saatavaa hyötyä otettua riskiä suurempana.

Varjoaineet erittyvät heikosti äidinmaitoon ja pieniä määriä imeytyy suolistosta. Rintaruokinta on

syytä keskeyttää ennen kuin Imagopaquea annetaan ja sen jatkamista suositellaan vasta 24 tunnin kuluttua.

4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Yleiset (koskee kaikkia jodipitoisten varjoaineiden käyttöalueita):

Alla on lueteltu mahdollisia yleisiä haittavaikutuksia, joita esiintyy radiologisissa tutkimuksissa ja myös Imagopaquen käytön yhteydessä. Antotapakohtaisia haittavaikutuksia on lueteltu ko. otsikoiden alla.

Jodipitoisten varjoaineiden käyttöön liittyvät haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja ohimeneviä. Niitä esiintyy harvemmin ionisoitumattomilla kuin ionisoituvilla varjoaineilla. Vakavia haittavaikutuksia tai kuolemaan johtavia on tavattu erittäin harvoin.

Yleisin haittavaikutus on **lievä** lämmön tunne tai ohimenevä metallinmaku.

Tuntemus/kipu alavatsalla on hyvin harvinaista (esiintyvyys <1:1000) ja mahaoireet kuten pahoinvointi tai oksentelu ovat harvinaisia (esiintyvyys < 1:100 , mutta > 1:1000).

Muut reaktiot, kuten päänsärky, huimaus, tuntoharhat, vilunväreet, sydämentykytys, näköhäiriöt ja verenpaineen nousu ovat hyvin harvinaisia.

Yliherkkyysoireet ovat harvinaisia ja ilmaantuvat tavallisimmin sellaisina lievinä hengitys- tai ihoreaktioina kuten hengenahdistus, ihottuma, erythema, urtikaria, kutina ja angioödeema. Ne saattavat ilmaantua välittömästi injektion jälkeen tai vasta muutaman päivän kuluttua. Vakavia, jopa toksisia ihoreaktioita on raportoitu. Verenpaineen laskua tai kuumetta saattaa esiintyä. Vakavia reaktioita kuten kurkunpään turpoamista, bronkospasmia tai pulmonaari ödeemaa on tavattu hyvin harvoin.

Anafylaktisen reaktion kaltaisia reaktioita saattaa esiintyä täysin riippumatta annoksesta ja antotavasta ja lievät yliherkkyysoireet saattavat olla vakavan reaktion ensioireita. Varjoaineen anto pitää tällöin lopettaa välittömästi ja mikäli tarpeen, erikoishoitoa annettava suoraan suoneen. Beettasalpaajia käyttävillä potilailla anafylaksian oireet saattavat olla epätyypillisiä ja ne saatetaan tulkita erheellisesti vagaaliseksi reaktioksi.

Vagaalisia reaktioita, jotka johtavat hypotensioon ja bradykardiaan, nähdään harvoin.

Intravaskulaarinen käyttö (käyttö valtimoon ja laskimoon):

Yllä mainittujen haittavaikutusten lisäksi intra-arteriaalisen käytön yhteydessä tavattavat haittavaikutukset riippuvat injektio kohdasta ja annetusta annoksesta. Selektiivisissä arteriografioissa ja muissa tutkimuksissa, joissa varjoaine pääsee kohde-elimeen pitoisuudeltaan väkevänä, saatetaan ko. elimessä havaita komplikaatioita.

Distaalinen **kipu tai kuumotus** perifeerisessä angiografiassa on yleinen ilmiö (esiintyvyys > 1:10).

Seerumin kreatiniinin väliaikainen kohoaminen on yleistä, mutta useimmiten vailla kliinistä merkitystä. Munuaisvaurio on hyvin harvinaisen, mutta kuolemantapauksiakin on raportoitu.

Arteriaalinen spasmi saattaa olla seurauksena injektioista koronaari- , serebraali- tai

munuaisarterioihin. Spasmin seurauksena on ohimenevä iskemia.

Neurologiset reaktiot ovat hyvin harvinaisia . Ne saattavat ilmetä kohtauksina tai ohimenevinä motorisina tai sensorisina häiriöinä. Harvoissa tapauksissa varjoaine saattaa päästä veri-aivoesteen läpi ja kertyä serebraaliseen korteksiin. Kertymä näkyy CT:ssä tutkimusta seuraavaan päivään ja saattaa joskus aiheuttaa ohimenevää kortikaalista sokeutta.

Vakavat sydänkomplikaatiot , kuten arytmiat, depressio tai oireet iskemiasta ovat erittäin harvinaisia.

Verenpaineen nousua saattaa ilmetä.

Flebografian jälkeinen tromboflebiitti tai tromboosi on harvinainen.

4.9 Yliannostus

Prekliinisissä tutkimuksissa on saatu Imagopaquelle korkea turvamarginaali, eikä korkeinta annosta ole määritetty rutiini intravaskulaarisille tutkimuksille. Symptomaattinen yliannostus on epätodennäköinen, potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Tutkimuksen kesto on olennaista suurten varjoaineannosten munuaissiedettävyydelle (T_{1/2} n. 2 tuntia).

Yliannostustapauksissa mahdollisesti syntynyt häiriö vesi- tai elektrolyyttitasapainossa on korjattava. Munuaisten toimintaa pitäisi seurata seuraavien kolmen päivän ajan. Tarvittaessa voidaan käyttää hemodialyysia ylimääräisen varjoaineen poistamiseksi. Varjoaineelle ei ole erityistä vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET TIEDOT

5.1 Farmakodynamiikka

Tutkittaessa jopentolin vaikutusta terveisiin vapaaehtoiisiin, ei injektion jälkeen havaittu mitään merkittävää eroa injektiota edeltäneisiin hemodynaamiin , kliiniskemiallisiin tai hyytymisparametreihin. Muutamat havaitut muutokset laboratorioarvoissa olivat vähäisiä, eikä niillä katsota olevan kliinistä merkitystä.

5.2 Farmakokinetiikka

Potilaalla, jolla on normaali munuaisten toiminta, erittyä lähes 100 % suonensisäisesti ruiskutetusta jopentolista muuttumattomana munuaisten kautta 24 tunnin kuluessa. Maksimaalinen jopentoli - pitoisuus virtsassa tulee n. tunnin kuluttua injektioista. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaalia, on eliminaation puoliintumisaika n. 2 tuntia.

Jopentolin metaboliitteja ei ole tavattu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Imagopaquella on hyvin matala laskimonsisäinen akuuttitoksisuus hiirissä ja rotissa. Sen LD-50 - arvot ovat samanlaisia muiden ionisoitumattomien monomeeristen röntgenvarjoaineiden . Eritymistutkimukset rotilla ja hiirillä ovat osoittaneet jopentolin erittyvän pääasiassa virtsaan ja vähemmän ulosteisiin (rotta: 12%, sika: 2,5% annetusta annoksesta)

Jopentolin ei ole havaittu kerääntyvän erityisesti johonkin elimeen.

Munuaistoimintakokeet rotilla ja kaneilla osoittivat jopentolin olevan ainakin yhtä hyvin siedetty kuin muut ionisoitumattomat varjoaineet, joheksoli mukaan lukien, ja huomattavasti paremmin siedetty kuin ionisoituvat monomeerit. Testattaessa jopentolin vaikutusta hemodynaamiin ja biokemiallis-farmakologisiin parametreihin koirilla ja kaneilla, tulokset vakuuttivat edelleen jopentolin hyvästä siedettävyydestä.

Jopentolin paikallisen siedettävyyden, joka ilmaistaan endoteelivaurion asteena kanin aortassa, on havaittu olevan tavanomaisiin ionisoituihin varjoaineisiin nähden ylivertainen.

Rotalla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei havaittu todisteita jopentolin vaikutuksista lisääntymiseen tai teratogeenisyyttä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Apuaineet: trometamoli, natriumkalsiumedetaatti, vetykloridihappo (pH:n säätöön) ja vesi injektiota varten

Tuotteen pH on 7.0 – 7.6.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Vaikkei mitään yhteensopimattomuuksia ole löydetty, Imagopaquea ei pitäisi sekoittaa suoraan muiden lääkkeiden kanssa, vaan sille on käytettävä omaa ruiskua.

6.3 Kesto aika

Käyttöaika on 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Imagopaque on säilytettävä 2-30 °C lämpötilassa, valolta ja röntgensäteilyltä suojattuna. Varjoaineen voi lämmittää kehonlämpöiseksi ennen sen antamista. Tätä varten Imagopaquea voi säilyttää käyttöajastaan 1 kuukauden 37 °C lämpötilassa.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Tuote on pakattu infuusiopulloihin (50 ml). Pullot on tehty värittömästä borosilikaattilasista (Ph.Eur. Type I), suljettu klorobutyyli-kumitulpilla (Ph.Eur. TypeI) ja sinetöity ”flip off seal/tear off seal –flat plast disc” - yhdistelmällä.

200 mg I/ml injekt. 10 x 50 ml

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Kuten kaikki parenteraaliset tuotteet, Imagopaque:kin on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä mahdollisten partikkeleiden, värimuutosten ja pakkauksen eheyden suhteen.

Varjoaine vedetään ruiskuun juuri ennen injektiota. Pullot on tarkoitettu vain yhdelle potilaalle. Jäljelle jäänyt varjoaine on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AMERSHAM HEALTH AS

NYCOVEIEN 1-2

P.O.Box 4220, Nydalen

N-0401 OSLO

NORJA

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10452

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.4.1991/ 9.6.1999

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.2.2003