

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iopamigita 300 mg/ml injektio/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 612,4 mg jopamidolia, mikä vastaa 300 mg:aa jodia.

1 ml liuosta sisältää enintään 8,74 mg natriumioneja.

Yksi 20 / 50 / 75 / 100 / 200 / 500 ml liuosta sisältävä injektio-pullo sisältää 12 248 / 30 620 / 45 930 / 61 240 / 122 480 / 306 200 mg jopamidolia, mikä vastaa 6 000 / 15 000 / 22 500 / 30 000 / 60 000 / 150 000 mg jodia.

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos

pH		6,5–7,5
Osmolaliteetti	37 °C:n lämpötilassa [mOsm/kg]	630
Osmolariteetti	37 °C:n lämpötilassa [mOsm/l]	478
Osmoottinen paine	37 °C:n lämpötilassa [MPa]	1,59
Viskositeetti [mPa.s]	37 °C	5,0

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Arteriografia, angiokardiografia, flebografia, digitaalinen subtraktioangiografia (DSA), varjoainetehostettu tietokonetomografia (TT), laskimourografia.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan diagnostiseen käyttöön.

4.2 Annostus ja antotapa

Injektiona ja infuusiona laskimoon ja valtimoon.

Iopamigita on tarkoitettuihin käyttöaiheisiin kertainjektiona annettava diagnostinen aine. Toistuvat injektiot tai toistuvat tutkimukset ovat mahdollisia.

4.2.1 Antotapa

Annostus riippuu tutkimustavasta, iästä, painosta, sydämen toiminnasta ja potilaan yleiskunnosta sekä käytettävästä tekniikasta. Tavallisesti käytetään samoja jodipitoisuuksia ja -volyymia kuin muiden ioneja sisältämättömien jodia sisältävien röntgenvarjoaineiden yhteydessä. Potilaalle on annettava pieni informatiivisten tulosten saavuttamiseen tarvittava annos.

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, potilaalla on sydämen ja verenkierron vajaatoimintaa sekä heikentynyt yleiskunto, varjoaineen annostuksen on oltava mahdollisimman pieni

(ks. kohta 4.4). Tämän potilasryhmän munuaisten toimintaa kehoitetaan seuraamaan vähintään kolmen päivän ajan tutkimuksen jälkeen. Erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on samanaikaisesti maksan ja munuaisten vajaatoimintaa, mikä suurentaa varjoaineen elimistöön kertymisen vaaraa.

Varjoaine on lämmitettävä elimistön lämpöiseksi ennen sen antamista. Kokemus on osoittanut, että potilaat sietävät lämmitetyn varjoaineen paremmin.

Varjoaine vedetään ruiskuun periaatteessa juuri ennen antoa. Jotta tromboemboliavaara voidaan pitää tutkimuksen yhteydessä mahdollisimman pienenä, kontaktiaika veren ja varjoaineen välillä on pidettävä mahdollisimman lyhyenä. Huolelliseen angiografiatekniikkaan on kiinnitettävä huomiota, samoin kuin katetrin huuhtelemiseen tiheästi 0,9-prosenttisella natriumkloridi-injektionesteellä (9 mg/ml), johon on tarvittaessa lisättävä hepariinia.

Varjoaine annetaan makuullaan olevalle potilaalle. Asennon välittömän muuttamisen on oltava mahdollista. Potilaalle on avattava hätätilanteen varalta turvallinen laskimoyhteys ennen tutkimusta. Kaikkien jodia sisältävien varjoaineiden tavoin myös Iopamigita-valmistetta saa käyttää diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä vain, jos elvytysvälineet ja hätätilanteessa tarvittavat lääkkeet ovat saatavissa.

Potilasta on seurattava tutkimuksen jälkeen vähintään 30 minuutin ajan, jolloin suurin osa mahdollisista haittavaikutuksista todennäköisesti ilmaantuu. Lääkärille ja hoitohenkilöstölle on kerrottava haittavaikutuksista sekä yleisistä ja lääkkeellisistä hätätoimenpiteistä.

Ruokavaliosuositukset:

Potilaan on oltava syömättä 2 tuntia ennen tutkimusta aspiraatiovaaran vähentämiseksi, koska valmisteen käyttöön tiedetään liittyvän haittavaikutuksina pahoinvointia ja oksentelua.

Testaaminen etukäteen:

Valmisteen käytön testaamista etukäteen pienellä varjoaineannoksella yliherkkyyden toteamiseksi ei suositella, koska se ei ole tarkoituksenmukaista ja se on toisinaan johtanut vakaviin ja joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneisiin yliherkkyysoireisiin.

Jos muuta ei ole mainittu, hoitava lääkäri määrittelee annostuksen lapsille heidän ikänsä ja painonsa perusteella.

Tätä lääkevalmistetta saa antaa vain siihen valtuutettu henkilöstö.

4.2.2 Annostus

Seuraavat annostussuositukset perustuvat yleiseen käyttökokemukseen ioneja sisältämättömistä röntgenvarjoaineista sekä jopamidolilla tehtyihin kliinisiin lääketutkimuksiin. Annettava kokonaisvolyymi saa olla enintään 250 ml.

Käyttötarkoitus	Volyymi	
	Laakafilmiangiografia	Digitaalinen subtraktioangiografia
Arteriografia aivojen, ei-selektiivinen	Aikuiset: 40–60 ml Lapset: Painon ja iän mukaan.	Aikuiset: 20–30 ml Lapset: Painon ja iän mukaan.
aivojen, selektiivinen	4–12 ml	3–8 ml
keuhkojen arteriografia		Aikuiset: 25 ml kertainjektiona, kokonaisannos enintään 170 ml.
muut	Aikuiset: Enimmäisannos 250 ml. Kertainjektion volyymi riippuu tutkittavasta verisuonialueesta. Lapset: Painon ja iän mukaan.	Aikuiset: 30–50 ml. Enimmäisannos 250 ml. Kertainjektion volyymi riippuu tutkittavasta verisuonialueesta. Lapset: Painon ja iän mukaan.
Angiokardiografia	Aikuiset: Enimmäisannos 250 ml. Kertainjektion volyymi riippuu tutkittavasta verisuonialueesta. Lapset: Painon ja iän mukaan.	
Sydämen angiografia	Aikuiset: 4–10 ml/valtimo, voidaan tarvittaessa toistaa.	
Flebografia	Aikuiset: 50 ml, painon ja iän mukaan.	
Laskimonsisäinen digitaalinen subtraktioangiografia (i.v. DSA)	Aikuiset: 30–50 ml, voidaan tarvittaessa toistaa. Lapset: Painon ja iän mukaan.	
Laskimourografia	Aikuiset: 50–100 ml Lapset: 0–1 kuukautta 4–5–(6) ml/kg 1–3 kuukautta 4 ml/kg 3–6 kuukautta 3,5–4 ml/kg 6–12 kuukautta 3–3,5 ml/kg 12–24 kuukautta 2,5–3 ml/kg 2–5 vuotta 2,5 ml/kg 5–7 vuotta 2–2,5 ml/kg 7–12 vuotta 1,5–2 ml/kg	
Tietokonetomografia (TT)	Aikuiset: 1–2 ml painokiloa kohden (ml/kg). Lapset: Painon ja iän mukaan.	
Enimmäisannos 300 mg jodia/ml on 2 ml painokiloa kohden (ml/kg).		

Laskimonsisäinen laskimourografia:

Laskimourografian yhteydessä on otettava huomioon lapsen munuaisten kypsymättömien nefronien fysiologisesta pienestä pitoisuuskapasiteetista, joka edellyttää suhteellisen suurten varjoaineannosten käyttämistä.

Tietokonetomografia:

Iopamigita 300 mg/ml voidaan antaa nopeana injektiona laskimoon paineruiskun avulla, jos sellainen on käytettävissä. Se voidaan antaa myös käsin hitaana infuusiona, etenkin keskushermoston tehostamiseen, jolloin on odotettava 5–10 minuuttia ennen kuvien ottamista. Spiraali-TT:n yhteydessä, etenkin monileiketekniikkaa käytettäessä, monien tietojen saanti paranee, jos potilas pidättää hengitystä. Jotta laskimoon annettavan bolusinjektion vaikutus tutkittavaan alueeseen saadaan optimaaliseksi (ajasta riippuvainen kertyminen yksittäisiin patologisesti muuttuneisiin kudoksiin), automaattisen paineruiskun ja bolusinjektion käyttöä suositellaan.

Tietokonetomografiaa varten annettavan varjoaineen annostus ja antonopeus riippuu siitä, mitä elimiä tutkitaan, mitä diagnostista ongelmaa selvitetään sekä etenkin käytettävissä olevista laitteista (esim. kuvantamiseen ja kuvien muodostumiseen kuluva aika). Jos laite toimii hitaasti, suositellaan infuusion antamista. Jos laite on nopea, suositellaan bolusinjektiota.

Jos tätä lääkevalmistetta on tarkoitus antaa automaattisen antojärjestelmän avulla, lääkinnällisen laitteen valmistajan on osoitettava sen soveltuvuus aiottuun käyttötarkoitukseen. Lääkinnällisen laitteen käyttöohjeita on noudatettava tarkoin. Automaattisia antolaitteita ei saa käyttää imeväisikäisille ja pikkulapsille.

4.3 Vasta-aiheet

Ilmeinen hypertyreoosi.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Aiemmin esiintynyt vakava välitön tai viivästynyt ihoreaktio (ks. kohta 4.8) jopamidoli-injektiolle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

Iopamigita-valmistetta saa käyttää vain tarkoin määriteltyyn kliiniseen käyttötarkoitukseen ja kun tutkittavan potilaan mahdolliset riskitekijät otetaan huomioon.

Jos potilaalla on jokin seuraavista, hänellä on oltava selkeä käyttöaihe ja hänen on saatava erityishoitoa

- tiedossa oleva allerginen taipumus
- piilevä hypertyreoosi, eutyreoottinen struuma
- munuaisten vajaatoiminta tai vaikea-asteisesti heikentynyt maksan toiminta
- vaikea sydän- ja verisuonitauti
- keuhkoastma
- diabetes mellitus
- kouristuksia aiheuttava aivojen häiriö
- pitkälle edennyt aivojen ateroskleroosi
- akuutti aivoinfarkti
- akuutti kallonsisäinen verenvuoto tai tila, johon liittyy veri-aivoesteen toiminnan heikkenemistä ja aivoedeemaa
- heikko yleiskunto, nestehukka
- dysproteinemia tai paraproteinemia
- feokromosytooma.

Laskimoon ja valtimoon annettu varjoaine saattaa edistää sirppisoluhäiriötä potilaalla, joka on homotsygoottinen sirppisoluanemian suhteen.

Suonen ympäristöön vahingossa annettu injektio saattaa aiheuttaa paikallista turvotusta, kipua ja punoitusta. Nämä oireet häviävät tavallisesti itsestään ilman lisäseurauksia.

Raajan nostamisesta koholleen ja kohdan painamisesta kylmällä on osoitettu olevan hyötyä.

- Nesteytys

Potilaan riittävä nesteytys on varmistettava ennen varjoaineen antamista ja sen jälkeen. Potilaalle on annettava tarvittaessa nesteytystä laskimoon, kunnes varjoaine on erittynyt täysin.

Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on ennestään munuaisten toimintahäiriö, dysproteinemiamia ja paraproteinemiamia, diabetes mellitus, hyperurikemia, sekä vastasyntyneitä imeväisiä, imeväisiä, pikkulapsia, iäkkäitä potilaita ja potilaita, joiden yleiskunto on heikko. Riskiryhmään kuuluvien potilaiden neste- ja elektrolyyttimetaboliamia on seurattava ja seerumin kalsiumpitoisuuden pienenemisestä aiheutuvat oireet on hoidettava.

Diureettien käytöstä johtuvan elimistön kuivumisvaaran vuoksi vesi- ja elektrolyytinesteytys on tarpeen akuutin munuaisten vajaatoiminnan vaaran vähentämiseksi.

- Vastasyntyneet ja vauvat

Alle vuoden ikäiset vauvat ja vastasyntyneet ovat erityisen alttiita elektrolyyttitasapainon häiriöille ja hemodynaamisille muutoksille. Varjoaineen annostuksessa, tutkimuksen tekemisessä sekä potilaan kunnon suhteen on siksi oltava varovainen. Keskosena syntyneiden vastasyntyneiden tilaa on seurattava hyvin tarkoin, koska varjoaineen antaminen voi aiheuttaa ohimenevän hypotyreoosin. Vastasyntyneiden, ja etenkin keskosena syntyneiden vastasyntyneiden, kilpirauhasen toimintaa mittaavien kokeiden (tavallisesti TSH ja T4) tulokset suositellaan tarkistamaan 7–10 päivän ja kuukauden kuluttua jodia sisältävien varjoaineiden antamisen jälkeen, koska jodiylikuorma saattaa aiheuttaa hypotyreoosin vaaran.

- Allergian ja anafylaksian kaltaiset reaktiot (yliherkkyysreaktiot)

Muiden jodia sisältävien varjoaineiden tavoin vaihtelevia ja oirekuvaltaan heterogeenisiä annosriippuvia ei-allergisia (pseudoallergisia, allergian kaltaisia) yliherkkyysreaktioita saattaa esiintyä jodia sisältävän Iopamigita 300 mg/ml -valmisteen annon jälkeen.

Tällaiset reaktiot ilmenevät tavallisesti vähäisinä hengitystie- tai iho-oireina, kuten lievinä hengitysvaikeuksina, ihon punoituksena (eryteema), urtikariana, kutinana tai kasvojen turvotuksena. Vaikeat reaktiot, kuten angioedeema, äänielinten alapuolinen turvotus, bronkospasmi ja sokki, ovat harvinaisia. Tällaiset reaktiot ilmaantuvat tavallisesti tunnin kuluessa varjoaineen antamisesta. Harvinaisissa tapauksissa saattaa ilmaantua viivästynyttä (tuntien tai päivien kuluttua ilmaantuvaa) yliherkkyyttä.

Koska tällaisia tapahtumia esiintyy epätasaisesti, niitä ei voida yksittäisissä tapauksissa ennustaa. Tiedetään kuitenkin, että allergian kaltaiset reaktiot ovat yleisempiä potilailla, joilla on taipumusta allergiaan ja/tai jotka sairastavat keuhkoastmaa, sekä potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä varjoaineille.

Keuhkoastmaa sairastavilla potilailla erityisesti bronkospasmin vaara on suurentunut. Tämän vuoksi potilaan terveystiedot on selvitettävä tarkoin edellä mainittujen riskitekijöiden osalta ennen varjoaineen antamista. Jos potilaalla on allergiataipumusta tai potilaalla tiedetään olleen yliherkkyysreaktioita, käyttöaiheen on oltava hyvin tarkka. Jos potilaalla on vaarana, ettei hän siedä valmistetta, esilääkityksenä voi harkita antihistamiineja ja/tai glukokortikoideja, mutta ne eivät välttämättä kuitenkaan estä anafylaktista sokkia.

Tällöin on vaarana on IgE-riippuvainen välitön allergia varjoaineelle.

- Häätötilanteisiin varautuminen

Annettavasta määrästä ja antoreitistä riippumatta oireet, kuten angioedeema, konjunktiviitti, yskä, kutina, nuha, aivastelu ja urtikaria, saattavat viitata hoitoa vaativaan vakavaan anafylaktoidiseen reaktioon. Jodia sisältäviä varjoaineita saa siksi käyttää vain silloin, kun hätötilanteen hoitoon on varauduttu. Tämä tarkoittaa sitä, että tarvittavat tekniset ja lääkinnälliset välineet, riittävä lääketieteellinen kokemus sekä osaavaa henkilöstöä on saatavilla. Vakavien reaktioiden välittömässä hoidossa tarvittavat välineet, ensihoitovälineet ja -laitteet on periaatteessa oltava varattuna valmiiksi. Jos potilaalla on välitön sokkitila, varjoaineen anto on lopetettava heti ja tarvittaessa on aloitettava erityinen laskimoon annettava hoito. Potilaalle suositellaan asettamaan taipuisa kestokanyyli tai katetri (avaamaan välitön laskimoyhteys) koko röntgentutkimuksen ajaksi.

Kun valmiste on annettu, potilaan tilaa on seurattava vähintään puolen tunnin ajan, koska kokemuksesta tiedetään useimpien vakavien tapahtumien ilmaantuvan tämän ajanjakson kuluessa.

- Kilpirauhasen toiminnan häiriöt

Koska liuokset sisältävät vapaata jodia ja valmisteen annon jälkeen vapautuu dejodinaation kautta lisää jodia, jodia sisältävät varjoaineet vaikuttavat kilpirauhasen toimintaan. Tämä saattaa aiheuttaa hypertyreoosin tai jopa tyreotoksisen kriisin, jos potilaalla on alttiutta tällaiseen. Tällainen vaara on potilailla, joilla on ilmeinen, mutta vielä diagnosoimaton hypertyreoosi, sekä jos potilaalla on piilevä hypertyreoosi (usein kyhmystruuma sairastavat potilaat) ja jos potilaalla on kilpirauhasen autonomia (usein iäkkäitä potilaita alueilla, joilla esiintyy jodin puutosta). Jos jodia sisältävän varjoaineen antamista suunnitellaan potilaalle, jolla saattaa olla tällainen riski, kilpirauhasen toiminta on arvioitava ennen tutkimusta, ja hypertyreoosi tai kilpirauhasen autonomia on suljettava pois. Ennen jodia sisältävän varjoaineen antamista on varmistettava, ettei potilaalle ole suunnitteilla kilpirauhasen kuvausta tai kilpirauhasen toimintakokeita tai hoitoa radioaktiivisella jodilla, koska jodia sisältävien varjoaineiden anto vaikuttaa antoreitistä riippumatta hormonimäärityksiin ja jodin kilpirauhaseseen sitoutumiseen tai kilpirauhassyövän etäpesäkkeisiin, kunnes jodin erittyminen virtsan mukana palautuu normaaliksi.

Jodia sisältävän varjoaineinjektion jälkeen on myös hypotyreoosin kehittymisen vaara. Myös vastasyntyneillä, jotka ovat itse saaneet tai joiden äiti on saanut jodia sisältävää varjoainetta, on hypotyreoosin vaara.

- Ahdistuneisuustilat

Voimakkaat ahdistuneisuus-, kiihtyneisyys- tai kiputilat saattavat suurentaa varjoaineeseen liittyvien haittavaikutusten tai reaktioiden vaaraa. Jos potilaalla on voimakasta ahdistuneisuutta, hänelle voidaan antaa sedatiivista lääkitystä.

- Sydän- ja verisuonitaudit

Jos potilaalla on sydän- ja verisuonitauti, hänellä on suurempi sydämen hemodynamiikan ja elektrofysiologian (tahdistus ja johtuminen) vakavien muutosten vaara. Tämä koskee erityisesti tilanteita, kun varjoainetta käytetään sydämen sisäisten, vasemman ja oikean kammion, toimenpiteiden yhteydessä (ks. myös kohta 4.8).

Jos potilaalla on sydämen vajaatoimintaa, vaikea sepelvaltimotauti, huonossa hoitotasapainossa oleva angina pectoris, läppäsairaus, aiemmin esiintynyt sydäninfarkti, potilaalle on tehty koronaariohitus ja hänellä on keuhkoverenpainetauti, hän on erityisen altis sydänperäisille reaktioille.

Iäkkäillä tai jo ennestään sydäntautia sairastavilla potilailla esiintyy yleisemmin EKG:ssä todettavia iskeemisiä muutoksia ja rytmihäiriöitä.

Jos potilaalla on sydämen vajaatoimintaa, suoneen annettu varjoaineinjektio saattaa aiheuttaa keuhkoedeemaa.

- Munuaisten toiminnan häiriöt

Korjautuvaa munuaisten vajaatoimintaa saattaa esiintyä. Tälle altistavia tekijöitä ovat aiempi munuaissairaus, aiemmin varjoaineen annon jälkeen esiintynyt munuaisten vajaatoiminta, potilaan parhaillaan sairastama munuaisten vajaatoiminta, diabeettinen nefropatia, yli 60 vuoden ikä, nestehukka, pitkälle edennyt arterioskleroosi, kompensoimaton sydämen vajaatoiminta, suurina annoksina ja toistuvina injektioina annettu varjoaine, varjoaineen anto suoraan munuaisvaltimoon, altistuminen muille munuaistoksille aineille, vaikea ja krooninen hypertensio, hyperurikemia ja paraproteinemia (esim. plasmosytooma, makroglobulinemia).

Seuraavia ehkäiseviä toimenpiteitä suositellaan: riittävän nesteytyksen varmistaminen ennen varjoaineen antamista ja sen aikana, mieluiten suoneen annettavana infuusiona kunnes varjoaine on täysin erittynyt munuaisten kautta, muun munuaisiin kohdistuvan lisääntymisen välttäminen (munuaistoksiset lääkevalmisteet, munuaisvaltimon angioplastia, suuret leikkaukset jne.), annoksen pienentäminen mahdollisimman pieneksi.

Varjoainetehosteisen tutkimuksen saa toistaa vasta, kun munuaisten toiminta on palautunut perustilaan.

Jodia sisältäviä varjoaineita voidaan antaa dialyysihoitoa saaville potilaille, koska ne eliminoituvat dialyysissä.

- Diabetes mellitus

Metformiinihoitoa saavat potilaat: koska jopamidolin antaminen laskimoon saattaa johtaa munuaisten vajaatoimintaan, metformiinihoito on lopetettava ennen munuaisten toimintakokeita tai niiden ajaksi, ja hoidon saa aloittaa uudelleen vasta 48 tunnin kuluttua ja vasta, kun munuaisten toiminta on arvioitu uudelleen ja sen on todettu olevan normaali (ks. kohta 4.5).

Kiireellistä hoitoa tarvitsevat potilaat, joiden munuaisten toiminta on joko heikentynyt tai sitä ei tiedetä, lääkärin on punnittava varjoainetutkimuksen riskit sen hyötyihin nähden ja ryhdyttävä seuraaviin varotoimiin: metformiinihoidon keskeyttäminen, nesteytys, munuaisten toiminnan seuraaminen, seerumin laktaatti- sekä pH-arvojen tarkistaminen ja potilaan tilan seuraaminen maitohappoasidoosin havaitsemiseksi.

- Koagulopatia

Varjoainetehosteiseen katetriangiografiaan liittyy tromboembolisten tapahtumien induktion vaara. Ioneja sisältämättömien varjoaineiden koagulaatiota estävä vaikutus on heikompi *in vitro* kuin ioneja sisältävien varjoaineiden. Katetroinnin aikana on huomioitava, että varjoaineen lisäksi lukuisat muut tekijät voivat vaikuttaa tromboembolisten tapahtumien kehittymiseen. Tällaisia ovat: tutkimuksen kesto, injektioiden lukumäärä, katetrin tyyppi ja ruiskun materiaali, potilaan perussairaudet ja samanaikaiset lääkitykset. Jotta tutkimukseen liittyvää tromboembolioiden vaaraa voidaan pienentää, angiografiamenetelmässä ja käytettävien katetrien huuhtelamisessa toistuvasti on oltava erityisen huolellinen ja tutkimuksen kesto on pidettävä mahdollisimman lyhyenä.

Homokystinuriaa sairastavien potilaiden yhteydessä on oltava varovainen (tromboembolian induktion vaara).

- Keskushermostohäiriöt

Suonensisäisessä annossa on oltava varovainen, jos potilaalla on akuutti aivoinfarkti tai akuuttia kallonsisäistä verenvuotoa, samoin kuin jos potilaalla on veri-aivoesteen häiriöitä aiheuttava sairaus, aivoedeemaa tai akuuttia demyelinisaatiota. Aivokasvaimet tai etäpesäkkeet aivoissa ja epilepsia saattavat lisätä kouristuskohtausten esiintyvyyttä varjoaineen antamisen jälkeen. Varjoaineen antaminen saattaa pahentaa etäpesäkkeistä, rappeuttavista tai tulehdustiloista aiheutuvia neurologisia oireita. Valtimeen annettu varjoaine saattaa aiheuttaa verisuonikouristuksia, jotka johtavat aivojen iskeemisiin tapahtumiin. Jos potilaalla on oireinen aivoverenkiertoon liittyvä sairaus, aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai usein esiintyviä ohimeneviä aivoverenkierron häiriöitä, varjoaineesta johtuvien neurologisten komplikaatioiden vaara on suurentunut valtimeen tapahtuneen annon jälkeen.

- Alkoholismi/lääkeaineriippuvuus

Akuutti tai krooninen alkoholismi voi lisätä veri-aivoesteen läpäisevyyttä ja aiheuttaa siten varjoaineesta aiheutuvia keskushermoston reaktioita.

- Muut riskitekijät

Kun varjoainetta on annettu potilaalle, jolla on plasmosytooma tai paraproteinemiaa, hänellä saattaa esiintyä munuaisten vajaatoimintaa. Riittävä nesteytys on välttämätön.

Kun varjoainetta annetaan suonensisäisesti potilaalle, jolla on feokromosytooma, hänelle saattaa kehittyä vaikea-asteinen, toisinaan hallitsematon hypertensiivinen kriisi. Feokromosytoomaa sairastaville potilaille suositellaan siksi esilääkityksenä alfa-reseptorin salpaajia.

Jodia sisältävä varjoaine saattaa pahentaa myastenia gravis -potilaiden oireita.

Autoimmuunisairauksia sairastavilla potilailla on havaittu vakavia vaskuliittitapauksia tai Stevens-Johnsonin oireyhtymän kaltaisia tiloja.

Erityisesti iäkkäillä potilailla esiintyvät vaikeat neurologiset ja verisuonisairaudet ovat riskitekijöitä varjoaineista aiheutuvien reaktioiden esiintymiselle.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lisäksi esiintyvä vaikea maksan vajaatoiminta voi hidastaa varjoaineen erittymistä huomattavasti, ja toisinaan tarvitaan hemodialyysihoitoa.

Eri antotapojen yhteydessä on huomioitava seuraavat varoitukset ja varotoimet:

- Aivojen arteriografia

Jos potilaalla on pitkälle edennyt arterioskleroosi, vaikea hypertensio, sydämen dekompensointi, vanhuudenheikkoutta ja aiempi aivojen verisuonitukos tai embolia ja migreeni, hoidossa on oltava erityisen varovainen, koska sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia reaktioita, kuten bradykardiaa ja verenpaineen kohoamista tai alenemista, saattaa esiintyä todennäköisemmin.

- Ääreissuonten arteriografia

Valtimossa, johon varjoaine aietaan injisoida, on oltava syke todettavissa. Jos potilaalla on obliteratiivinen trombangiitti tai nouseva infektio ja vaikea iskemia, angiografia on tehtävä erittäin varoen, jos lainkaan.

- Aortan arteriografia

Potilaalla voi esiintyä aortan tai viereisten elinten vamma, pleurasenteesi, vatsakalvontakaista verenvuotoa, selkäydinvamma ja paraplegian oireita käytettävästä tekniikasta riippuen.

- Sepelvaltimoiden arteriografia ja ventrikulografia

Sepelvaltimoiden arteriografian ja vasemman puolen ventrikulografian aikana voi esiintyä sydämen dekompensointia, vakavia rytmihäiriöitä, iskemiaa ja sydäninfarkti.

Tutkimuksen saa tehdä vain siihen erikoistunut henkilöstö, ja EKG:n sekä muiden elvytyksessä ja rytminsiirrossa tarvittavien välineiden on oltava saatavilla. EKG:tä ja elintoimintoja on seurattava rutiiniluonteisesti koko tutkimuksen ajan.

Lapsipotilaiden oikean kammion angiokardiografia:

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa syanoottisia vastasyntyneitä, joilla on keuhkoverenpainetauti ja sydämen toiminnan häiriöitä.

Aortan yläpuolinen angiografia:

Katetrin asettaminen on aortan yläpuolisessa angiografiassa tehtävä erityisen huolellisesti. Automaattinen paineruisku saattaa aiheuttaa munuaisinfarktin, selkäydinvamman, vatsakalvontakaista verenvuotoa, suoliston infarktin ja nekroosin. Munuaisten toiminta on tarkistettava angiografian päättymisen jälkeen. Naisille angiografia on ajoitettava ennen ovulaatiota, jos se on mahdollista.

- Flebografia

Jos potilaalla epäillään verisuonitukosta, laskimotulehdusta, vaikeaa iskemiaa, paikallista infektiota tai laskimon täydellistä tukkeutumista, tutkimuksessa on oltava varovainen. Röntgenlöpivalaisua suositellaan ekstravasaation välttämiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valtimotromboosia on raportoitu, kun jopamidolia on annettu papaveriinin jälkeen.

Röntgenvarjoaineen antaminen saattaa aiheuttaa ohimenevää munuaisten toiminnan heikkenemistä, mikä saattaa aiheuttaa metformiinihoitoa saaville diabetespotilaille maitohappoasidoosin (ks. kohta 4.4).

Jos potilas käyttää beetasalpaajia, yliherkkyysoireet, kuten verenpaineen aleneminen, bradykardia ja bronkospasmi, voivat olla voimakkaampia, etenkin jos potilaalla on keuhkoastma. Lisäksi on huomioitava, että beetasalpaajia käyttävät potilaat saattavat tarvita suurempia beetasalpaaja-annoksia, koska he eivät välttämättä saa vastetta yliherkkyysoireiden hoidossa tavanomaisesti käytettyihin annoksiin.

Beetasalpaajat, vasoaktiiviset lääkkeet, angiotensiinikonvertaasin estäjät, angiotensiinireseptorin antagonistit: Nämä lääkevalmisteet heikentävät verenpaineen muutoksia kompensoivia sydämen ja verisuoniston mekanismeja: lääkäri on kerrottava niiden käytöstä ennen jodia sisältävän varjoaineinjektion antamista, ja elvytysvälineiden on oltava saatavilla.

Kouristuskynnystä alentavat lääkevalmisteet (esim. fentiatsiinijohdokset, analeptiset aineet, trisykliset masennuslääkkeet, monoamiinioksidaasin estäjät, neuroleptit) saattavat edistää kouristuskohtausten ilmaantumista, etenkin epilepsiaa sairastavilla ja jos potilaalla on fokaalinen aivovamma. Lääkärin harkinnan mukaan hoito tällaisilla lääkevalmisteilla on keskeytettävä 48 tuntia ennen tähän potilasryhmään kuuluvalla potilaalla tehtävää aivojen angiografiaa, ja hoitoa saa jatkaa vastaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua angiografiasta.

Jos potilas saa interferoni- ja interleukiinihoitoa, tiedossa olevia varjoainereaktioita, kuten eryteemaa, kuumetta ja/tai flunssan kaltaisia oireita, saattaa esiintyä yleisemmin ja etenkin viivästyneenä. Syytä tähän ei vielä tiedetä.

Metformiini: diabetespotilaat (ks. kohta 4.4 Käyttöön liittyvät varotoimet – Munuaisten vajaatoiminta).

Vaikutus diagnostiisiin laboratoriotutkimuksiin:

Varjoaineet saattavat vaikuttaa bilirubiinin, proteiinien ja inorgaanisten aineiden (esim. raudan, kuparin, kalsiumin, fosfaatin) laboratoriotutkimuksiin. Näitä aineita ei saa määrittää samana päivänä varjoaineen annon jälkeen.

Diagnosoitaessa ja hoidettaessa kilpirauhas sairauksia, jodia sisältävät röntgenvarjoaineet voivat heikentää 2–6 viikon ajan kilpirauhasen kykyä vastaanottaa radioisotooppihoitoa. Kun potilaalle suunnitellaan munuaisten kartoitusta munuaistubulusten kautta erittyvän radioaktiivisen lääkkeen avulla, se suositellaan tekemään ennen varjoaineinjektion antamista.

4.6 Raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja jopamidolin käytöstä raskaana oleville naisille. Lisääntymistoksisuus eläimillä, ks. kohta 5.3.

Raskauden aikaista altistusta röntgenkuvaukselle on mahdollisuuksien mukaan vältettävä riippumatta siitä, käytetäänkö kuvauksessa varjoainetta vai ei. Röntgentutkimuksen hyötyä on arvioitava tarkoin. Sikiön säteilylle altistumisen lisäksi jodia sisältävän varjoaineen antamisen jälkeisten riskien ja hyötyjen arvioinnissa on otettava huomioon sikiön kilpirauhasen herkkyys jodille, koska jodia sisältävästä varjoaineesta äidille aiheutuva jodin akuutti ylikuorma saattaa aiheuttaa sikiölle kilpirauhasen toimintahäiriöitä.

Pieniä määriä jodia sisältävää varjoainetta erittyy rintamaitoon. Satunnaiseen antoon äidille liittyy pieni imeväiseen kohdistuva haittavaikutusriski. Imetys suositellaan kuitenkin varotoimena keskeyttämään 24 tunniksi jodia sisältävän varjoaineen annon jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Suonensisäisesti annetun jodia sisältävän varjoaineen yhteydessä esiintyvät haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä tai keskivaikeita ja ohimeneviä. Vaikeita reaktioita ja joissakin tapauksissa mahdollisesti hengenvaarallisia, nopeaa ja tehokasta ensiapua vaativia reaktioita saattaa esiintyä. Yleisimmin raportoituja reaktioita ovat urtikaria, pahoinvointi, oksentelu, kutina ja hengenahdistus. Haittavaikutuksia on raportoitu seuraavina esiintymistiheyksinä:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)
Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	
<i>Yleiset:</i>	<u>Allergian ja/tai anafylaksian kaltaiset reaktiot:</u> Angioedeema, konjunktiviitti, yskä, kutina, nuha, aivastelu ja urtikaria. (Tällaiset reaktiot voivat esiintyä viivästyneinä ja riippumatta annetusta annoksesta ja antotavasta, ja ne saattavat viitata kehittymässä olevaan sokkitilaan.)
Umpieritys	
<i>Tuntematon:</i>	Aineenvaihdunnan häiriöt ilmeisen hypertyreoosin yhteydessä, joka ilmenee tyreotoksisena kriisinä.
Hermosto	
<i>Harvinaiset:</i>	<u>Aivojen angiografia ja muut toimenpiteet, joissa aivojen valtimovereen pääsee suuria varjoainepitoisuuksia:</u> Kiihtyneisyys, sekavuus, muistinmenetys, puheen, näkökyvyn ja kuulon häiriöt, epileptiset kouristuskohtaukset, vapina, pareesit, halvaus, parestesiat, valonarkuus, ohimenevä sokeutuminen, kooma ja uneliaisuus Tromboemboliset tapahtumat, jotka johtivat aivohalvaukseen
<i>Tuntematon:</i>	Ohimenevät komplikaatiot, kuten huimaus ja päänsärky
Sydän	
<i>Hyvin harvinaiset:</i>	Verenpaineen, sydämen syketaajuuden, sydämen rytmin tai sydämen toiminnan kliinisesti merkittävät häiriöt ja sydänpysähdys
Verisuonisto	
<i>Harvinaiset:</i>	Angiografian katetrisoinnin aikana on raportoitu tromboembolisia tapahtumia, jotka johtivat sydäninfarktiin
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
<i>Yleiset:</i>	Ohimenevät hengitystaajuuden muutokset, hengästyneisyys ja hengitysvaikeudet, sekä yskä
<i>Harvinaiset:</i>	Bronkospasmi, laryngospasmi ja kurkunpään turvotus
<i>Hyvin harvinaiset:</i>	Keuhkoedeema ja hengityspysähdys
Ruoansulatuselimistö	
<i>Yleiset:</i>	Pahoinvointi, oksentelu, makuaistin heikkeneminen
<i>Harvinaiset:</i>	Vatsavaivat
<i>Hyvin harvinaiset:</i>	Sylkirauhasten turpoaminen (jodisikotauti)

Iho ja ihonalainen kudos	
<i>Yleiset:</i>	Turvotus, kasvojen ja kaulan punoitus, urtikaria, ihottuma, kutina ja eryteema
<i>Hyvin harvinaiset:</i>	Toksisia ihoreaktioita, jotka ilmenevät ihon ja limakalvojen oireyhtymänä (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai Lyellin oireyhtymä). Syy-yhteyttä ei ole tähän mennessä varmistettu.
Munuaiset ja virtsatiet	
<i>Harvinaiset:</i>	Munuaisten toimintahäiriöt, jopa akuutti munuaisten toimintahäiriö, etenkin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli ennestään heikentynyt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
<i>Harvinaiset:</i>	<u>Yleisoireet</u> Vakavia hengenvaarallisia reaktioita (myös kuolemaan johtaneita), jotka vaativat hätätoimenpiteitä ja jotka liittyvät sydämen ja verisuoniston elintoimintoihin, yleensä hengitysteihin ja keskushermostoon liittyvien reaktioiden yhteydessä
<i>Hyvin harvinaiset:</i>	Lämmön tunne, elimistön lämpötilan muutokset (kuume), päänsärky, huonovointisuus, hikoilu, viluisuus ja vasovagaaliset reaktiot Tromboflebiitti ja laskimotromboosit
<i>Hyvin harvinaiset:</i>	<u>Antopaikassa todettavat haitat:</u> Tulehdus ja kudosnekroosi
<i>Tuntematon:</i>	Ekstravasatioon liittyvä paikallinen kipu ja turvotus

Vaikeat anafylaktiset/anafylaksian kaltaiset reaktiot, jotka ilmenevät sokkina, ovat verenpaineen voimakas aleneminen, takykardia, hengenahdistus, kiihtyneisyys, syanoosi, kalpeus, kylmä hiki, tajunnan hämärtyminen tai tajunnan menetys ja hengityksen ja verenkierron pysähtyminen. Verenpaineen laskuun saattaa liittyä myös bradykardiaa (vasovagaalinen reaktio), joka kehittyy ajan kuluessa takykardiaksi.

4.9 Yliannostus

Vahingossa tapahtuneen yliannostuksen tai huomattavan munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä jopamidoli voidaan poistaa elimistöstä dialyysin avulla.

Jos potilaalle ilmaantuu haittavaikutuksia, varjoaineen anto on heti lopetettava. Hoito noudattaa tilan kliinistä kuvaa. Yleisten elvytystoimenpiteiden lisäksi lääkitys saattaa olla suositeltavaa, esim. yleishoito (antihistamiinit, kortikosteroidit, happihoito), sydän- ja verenkiertohäiriöiden hoito (vasopressorit, plasma, elektrolyytit), kouristuksia ehkäisevä hoito (diatsepaami), tetaanisen kriisin hoito (kalsiumglukonaatti). Munuaisten toimintaa on seurattava vähintään 3 päivän ajan yliannoksen jälkeen. On huomioitava, että beetasalpaajia samanaikaisesti saavilla potilailla adrenaliinin ja volyyminkorvauksen vaikutus on vähäinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: jodia sisältävät varjoaineet, vesiliukoiset munuaishakuiset matalaosmolaaliset varjoaineet

ATC-koodi: V08A B04

Jodiatomit sitovat röntgensäteet vakaassa tilassa. Varjoaineen teho perustuu tähän absorptioon.

5.2 Farmakokinetiikka

Varjoaine jakautuu laskimoon annetun injektion jälkeen suonistoon ja välitilaan muutamassa minuutissa ja eliminoituu samanaikaisesti munuaisten kautta.

120 minuutin kuluttua noin 50 % injisoidusta varjoaineesta on erittynyt virtsaan. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä tämä aika pitenee vastaavasti.

Hydrofiilisten ominaisuuksiensa vuoksi jopamidoli ei sitoudu käytännöllisesti katsoen lainkaan plasman proteiineihin eikä läpäise solukalvoja. Jopamidoli ei kykene läpäisemään vahingoittumatonta veri-aivoestettä.

Heterotopisesti erittynyt osuus on pieni. Eläinkokeissa (koirilla ja kaniineilla) vain 0,07–0,32 % annetusta annoksesta todettiin sapessa.

Biotransformaatiota ei ole havaittu.
Sitoutuminen seerumin proteiineihin on vähäistä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laskimoon annetun valmisteen LD₅₀-arvoiksi määriteltiin eri eläinlajeilla noin 15–35 kertaa kliininen enimmäisannos.

Reproduktiotoksisuus

Jopamidolin teratogeenisuudesta ei ole näyttöä. Rotalla todettiin embryotoksisia vaikutuksia jodiannoksilla yli 1,5 g/kg/vrk, jolloin elävien sikiöiden määrä väheni ja sikiöiden paino laski. Sikiöiden painon havaittiin alentuneen myös kaniineilla jodiannoksilla 2 g/kg/vrk. Rottien hedelmällisyyteen tai jälkeläisten peri- ja postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu. Korjautuvia spermatogeneesin häiriöitä on havaittu hiirillä jopamidolin kerta-annoksen jälkeen.

Mutageenisuus

Jopamidolilla ei havaittu mutageenisuutta koesarjoissa *in vitro* ja *in vivo*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trometamoli
Natriumkalsiumedetaatti (dihydraatti)
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo (36 %, pH:n säätelyyn)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Kerta-annospakkaus. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, antoa edeltävä käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa. Yksittäisen potilaan tutkimuksen jälkeen käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä. Samoin yksittäisen potilaan useampaan tutkimukseen käytetyn 500 ml injektiopullon käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä 24 tunnin kuluttua valmisteen avaamisesta. Yhden injektiopullon sisältämää injektio/infuusionestettä saa käyttää vain yhden yksittäisen potilaan tutkimukseen.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Suojattava röntgensäteiltä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Iopamigita 300 mg/ml injektio/infuusioneste, liuos, on saatavana seuraavina pakkauskokoina:

- Kertakäyttöinen lasinen (tyypin I) injektiopullo, jossa bromobutyylikuminen suljin ja alumiinikorkki.
10 ja 30 injektiopulloa, joissa kussakin 20 ml injektio/infuusionestettä
- Kertakäyttöinen lasinen (tyypin II) injektiopullo, jossa bromobutyylikuminen suljin ja alumiinikorkki.
10 ja 30 injektiopulloa, joissa kussakin 50 ml injektio/infuusionestettä
10 ja 30 injektiopulloa, joissa kussakin 75 ml injektio/infuusionestettä
10 ja 30 injektiopulloa, joissa kussakin 100 ml injektio/infuusionestettä
10 ja 20 injektiopulloa, joissa kussakin 200 ml injektio/infuusionestettä
1 ja 6 injektiopulloa, joissa kussakin 500 ml injektio/infuusionestettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen sen antamista. Liuoksen saa käyttää vain, jos siinä ei ole hiukkasia tai pilaantumista havaittavissa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Insight Agents GmbH
Ringstrasse 19 B
D-69115 Heidelberg
Saksa

Puh: +49 (0) 6221 – 5025 14
Faksi: +49 (0) 6221 – 5025 40

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27152

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.9.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.9.2011