

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nitigraf 300 mg I/ml, injektioneste, liuos

Nitigraf 350 mg I/ml, injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine	Vahvuus	Pitoisuus millilitrassa
Joheksoli (INN)	300 mg I/ml	647 mg joheksolia, mikä vastaa 300 mg:aa jodia
Joheksoli (INN)	350 mg I/ml	755 mg joheksolia, mikä vastaa 350 mg:aa jodia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Joheksoli on ionisoitumaton, monomeerinen, trijodioitu, vesiliukoinen röntgenvarjoaine (Nitigraf on vahvuudella 140 mg I/ml isotoninen veren ja kudoksen kanssa). pH on kaikkien liuosten osalta 6,8–7,6.

Nitigrafin osmolaliteetti ja viskositeetti ovat seuraavat:

Vahvuus	Osmolaliteetti (Osm/kg H ₂ O 37°C)	Viskositeetti (mPa s)	
		20°C	37°C
300 mg I/ml	0,64	11,6	6,1
350 mg I/ml	0,78	23,3	10,6

Menetelmä: höyrynpaineosmometria

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos laskimonsisäiseen/valtimonsisäiseen/intratekaaliseen käyttöön sekä kehon onteloihin.

Nitigraf on käyttövalmis, kirkas, väritön tai haaleankeltainen, steriili vesiliuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Radiologinen varjoaine angiografiaan, urografiaan, flebografiaan ja kaularangan TT-myelografiaan. Arthrografia, hysterosalpingografia, sialografia ja ruoansulatuskanavan tutkimukset.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostelu riippuu tutkimuksen tyypistä ja käytettävästä tekniikasta. Lähtökohtaisesti suositeltu jodipitoisuus ja tilavuus ovat samat kuin muilla nykyisin käytössä olevilla jodioiduilla röntgenvarjoaineilla.

Seuraavat annokset ovat suuntaa-antavia:

LASKIMON SISÄINEN KÄYTTÖ

Käyttöaihe	Vahvuus	Tilavuus	Huomautukset	
Urografia	Aikuiset	300 mg I/ml tai 350 mg I/ml	40–80 ml	Joissakin tapauksissa voidaan antaa yli 80 ml
	Lapset < 7 kg	240 mg I/ml ¹ tai 300 mg I/ml	4 ml/kg 3 ml/kg	
	Lapset ≥ 7 kg	240 mg I/ml ¹ tai 300 mg I/ml	3 ml/kg 2 ml/kg (enintään 40 ml)	
Flebografia		240 mg I/ml ¹ tai 300 mg I/ml	20–100 ml/jalka	
Digitaalinen subtraktioangiografia		300 mg I/ml tai 350 mg I/ml	20–60 ml/injektio	
CT-tutkimukset	Aikuiset	140 mg I/ml ¹ tai 240 mg I/ml ¹ tai 300 mg I/ml tai 350 mg I/ml tai	100–400 ml 100–250 ml 100–200 ml 100–150 ml	Jodin kokonaisannos yleensä 30–60 g
	Lapset	240 mg I/ml ¹ tai 300 mg I/ml	2–3 ml/kg (enintään 40 ml) 1–3 ml/kg (enintään 40 ml)	Poikkeustapauksissa* voidaan antaa jopa 100 ml

* Jos potilas on lapsi, jolla on aikuisen paino.

VALTIMONSISÄINEN KÄYTTÖ

Käyttöaihe	Vahvuus	Tilavuus	Huomautukset	
Arteriografia	- Torakaalinen aortografia	300 mg I/ml 350 mg I/ml	30–40 ml/inj. 40–60 ml/inj.	Injektiokohtaisen tilavuuden määrä riippuu injektiokohdasta
	- Abdominaalinen aortografia	300 mg I/ml		
	- Selektiivinen aivojen	300 mg I/ml tai 350 mg I/ml	5–10 ml/inj.	
	- Femoraalinen	300 mg I/ml	30–50 ml/inj.	
	- Sekalaiset		tutkimuksen tyypistä riippuen	
Kardioangiografia	<u>Aikuiset</u>			
	- Vasen kammio ja aortan kaari	350 mg I/ml 350 mg I/ml	30–60 ml/inj.	
	- Selektiivinen koronaariarteriografia		4–8 ml/inj.	
	<u>Lapset</u>	300 mg I/ml tai 350 mg I/ml	Iästä, painosta ja patologiasta riippuen (enintään 8 ml/kg)	
Vähennysangiografia laskimoon annetun varjoaineen avulla		140 mg I/ml ¹ tai 240 mg I/ml ¹ tai 300 mg I/ml	1–15 ml/inj. 1–15 ml/inj. 1–15 ml/inj.	Injektiokohdasta riippuen tilavuutta saa kasvattaa 30 ml:aan asti

INTRATEKAALINEN KÄYTTÖ

Käyttöaihe	Vahvuus	Tilavuus	Huomautukset	
Kaularangan myelografia	- Lumbaalinen injektio	240 mg I/ml ¹ tai 300 mg I/ml 240 mg I/ml ¹ tai	10–12 ml 7–10 ml	
	- Lateraalinen kervikaalinen injektio	300 mg I/ml	6–10 ml 6–8 ml	

Haittavaikutusten minimoimiseksi on suositeltavaa rajoittaa kokonaisannos kolmeen (3) grammaan jodia.

KEHON ONTELOT

Käyttöaihe		Vahvuus	Tilavuus	Huomautukset
Arthrografia		240 mg I/ml ¹ tai 300 mg I/ml tai 350 mg I/ml	5–20 ml 5–15 ml 5–10 ml	
Hysterosalpingografia		240 mg I/ml ¹ tai 300 mg I/ml	15–50 ml 15–25 ml	
Sialografia		240 mg I/ml ¹ tai 300 mg I/ml	0,5–2 ml 0,5–2 ml	
Ruoansulatuskanavan tutkimukset	Käyttö suun kautta Aikuiset	350 mg I/ml	Yksilöllinen	
	Ruokatorvi Lapset	300 mg I/ml tai 350 mg I/ml	2–4 ml/kg 2–4 ml/kg	Enimmäisannos 50 ml Enimmäisannos 50 ml
	Keskokset	350 mg I/ml	2–4 ml/kg	
	Käyttö peräsuolen kautta lapsilla	140 mg I/ml ¹ tai Laimenna vesijohtovedellä pitoisuuteen 100–150 mg I/ml	5–10 ml/kg 5–10 ml/kg	Esimerkki: Laimenna Nitigraf vesijohtovedellä suhteessa 1:1 tai 1:2
CT-tehostus	Käyttö suun kautta aikuisilla	Laimenna vesijohtovedellä pitoisuuteen 6 mg I/ml	800–2000 ml laimennettua liuosta tietyn ajan kuluessa	Esimerkki: Laimenna Nitigraf vesijohtovedellä suhteessa 1:50
	Käyttö suun kautta lapsilla	Laimenna vesijohtovedellä pitoisuuteen 6 mg I/ml	15–20 ml/kg laimennettua liuosta	

	Käyttö peräsuolen kautta lapsilla	Laimenna vesijohtovedell ä pitoisuuteen 6 mg l/ml	Yksilöllinen	
--	---	---	--------------	--

¹ Suositeltu annos ei ole mahdollinen tämän valmisteen osalta; saatavilla on kuitenkin valmisteita, joiden jodexosiannos voi olla alle 300 mg l/ml

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle ainesosalalle, muille jodipohjaisille röntgenaineille tai jollekin kohdassa 6.1 luetellulle apuaineelle.
- Ilmeinen tyreotoksikoosi.

Ionisoitumattomien varjoaineiden käytölle uroangiografiassa ei ole selkeitä tai absoluuttisia vasta-aiheita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvaroitukset liittyen ionisoitumattomien varjoaineiden käyttöön yleensä:

Herkkyyks

Jos potilashistoriassa esiintyy allergiaa, astmaa tai haitallisia reaktioita jodioituihin radiograafisiin varjoaineisiin, on syytä erityiseen huolellisuuteen. Varjoaineen käyttö edellyttää siis aina esitietojen huolellista läpikäyntiä. Jos potilaalla on taipumusta allergioihin tai tiedossa olevia yliherkkyysreaktioita, vaaditaan erittäin selvä käyttöaihe.

Esilääkitystä kortikosteroideilla tai histamiinireseptorien H1 ja H2 salpaajilla voidaan harkita tapauksissa, joissa potilaalla on kohonnut sietokyvyttömyyden riski. Ne eivät kuitenkaan estä anafylaktista šokkia, vaan voivat jopa piilottaa ensimmäiset oireet. Jos potilaalla on bronkiaalinen astma, kohoaa lähinnä bronkospasmin riski.

Haittavaikutusten riski on Nitigrafin käytön yhteydessä minimaalinen. Jodoidut röntgenvarjoaineet voivat kuitenkin aiheuttaa vakavia, jopa hengenvaarallisia anafylaktisia reaktioita tai muita yliherkkyysoireita.

Käyttömäärästä ja antotavasta riippumatta angioedeema, konjunktiviitti, yskä, kutina, nuha, aivastelu ja nokkosihottuma voivat olla merkkejä vakavasta hoitoa vaativasta anafylaktisesta reaktiosta.

Haittavaikutusten varalle on oltava valmiina hoitosuunnitelma sekä tarvittava lääkitys, laitteet, lääketieteellinen kokemus ja koulutettu henkilöstö, jotta vaadittavat toimenpiteet voidaan suorittaa välittömästi tarpeen ilmetessä.

Jos potilasta uhkaa šokki, varjoaineen antaminen on lopetettava välittömästi ja tarvittaessa on aloitettava erityinen laskimonsisäinen hoito.

Tässä yhteydessä on suositeltavaa käyttää kestokatetria tai -neulaa varjoaineen laskimonsisäiseen tai valtimonsisäiseen käyttöön.

Beetasalpaajia käyttävillä potilailla voi esiintyä atyyppisiä anafylaksian oireita. Ne voidaan tulkita virheellisesti vagaaliseksi reaktioksi.

Yliherkkyysreaktiot ilmenevät yleensä vähäisinä hengitys- tai iho-oireina, kuten lievänä hengitysvaikeuksina, ihon punoituksena (eryteemana), nokkosihottumana, kutinana tai kasvojen turvotuksena. Vakavat reaktiot, kuten angioedeema, kurkunpään alaosan turvotus, bronkiaaliset

spasmit ja šokki, ovat harvinaisia. Nämä reaktiot tapahtuvat yleensä tunnin kuluessa varjoaineen käytöstä. Harvoissa tapauksissa yliherkkyys voi ilmetä viiveellä (tuntien tai päivien kuluttua), mutta nämä tapaukset ovat harvoin hengenvaarallisia ja vaikuttavat lähinnä ihoon.

Tarkkailuvaihe:

Potilaita on lähtökohtaisesti tarkkailtava vähintään tunnin ajan lääkkeen käytön jälkeen, koska suurin osa haittavaikutuksista ilmenee tänä aikana. Potilasta voidaan tarkkailla viivästyvien reaktioiden varalta. Tarkkailujakso koskee erityisesti potilaita, joiden munuaisten toimintakyky on alentunut. Jos potilaalla on sydämen vajaatoimintaa, tarkkailuvaiheen on syytä kestää useita tunteja.

Koagulopatia

Varjoaineen avulla suoritettavaan katetriangiografiaan liittyy tromboembolisten sairauksien riski. *In vitro* -olosuhteissa ionisoitumattomien varjoaineiden koagulaatiota estävä vaikutus on pienempi kuin ionisilla varjoaineilla. Katetroinnin yhteydessä on huomioitava, että varjoaineen lisäksi lukuisat muut tekijät voivat vaikuttaa tromboembolisten tapahtumien kehittymiseen. Näitä ovat muun muassa tutkimuksen kesto, injektioiden lukumäärä, katetrin ja ruiskun materiaalityyppi, ennestään olemassaolevat sairaudet sekä muut samanaikaiset lääkitykset. Verisuonten katetroinnissa on kiinnitettävä huomiota täsmälliseen angiografiatekniikkaan. *Toimenpiteisiin liittyvän* tromboosi- ja emboliariskin minimoimiseksi katetri on huuhdeltava säännöllisesti (esimerkiksi heparinisoidulla fysiologisella keittosuolaliuoksella). Tutkimuksen on syytä olla mahdollisimman lyhyt.

Jos potilaalla on homokystinuria, angiografisiin toimenpiteisiin liittyy tromboosi- ja emboliariski.

Varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden kohdalla, joiden kohdalla epäillään tromboosia, flebiittia, emboliaa, paikallista tulehdusta tai laskimojärjestelmän täydellistä tukosta. Ekstravasaaation ehkäisemiseksi on suositeltavaa antaa lääke fluoroskopiassa.

Jos varjoaine annetaan valtimonsisäisesti, sykintää on seurattava koko ajan.

Jos potilaalla on thromboangiitis obliterans (Buergerin tauti) tai nouseva tulehdus ja iskemia, vaaditaan selvä käyttöaihe. Muussa tapauksessa kyseinen tutkimus on vasta-aiheinen näissä tapauksissa.

Nesteytys

Ennen varjoaineen antamista ja sen jälkeen on varmistettava, että potilas on asianmukaisesti **nesteytetty**. Tarpeen vaatiessa potilasta on nesteyttävä laskimonsisäisesti, kunnes varjoaine on erittynyt täydellisesti. Tämä koskee erityisesti multippeleistä myeloomasta, diabetes mellituksesta, munuaisten vajaatoiminnasta tai hyperurikemiasta kärsiviä potilaita sekä (pieniä) lapsia, vanhuksia ja potilaita, joiden yleiskunto on huono. Riskipotilaiden kohdalla vesi- ja elektrolyyttiaineenvaihduntaa on seurattava ja seerumin kalsiumpitoisuuden äkillisen aleneman oireet on hoidettava. Diureettien aiheuttaman dehydraatoriskin vuoksi on tarpeen huolehtia veden ja elektrolyyttien tasosta elimistössä akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskin vähentämiseksi. Erityisesti alle vuoden ikäisillä **lapsilla** ja **vastasyntyneillä** on alttiutta hemodynaamikka- ja elektrolyyttihäiriöihin.

Sydän- ja verenkiertoelimistön reaktiot

Erityistä huomiota on kiinnitettävä potilaisiin, joilla on vakava sydänsairaus, sydämen ja verenkierron häiriöitä tai keuhkoverenpainetauti, koska näillä potilailla voi esiintyä hemodynaamisia muutoksia tai sydämen rytmihäiriöitä. Tämä koskee erityisesti tilanteita, joissa varjoainetta on annettu sepelvaltimoihin tai vasempaan ja oikeaan kammioon (katso myös kohta 4.8).

Potilailla, joilla on sydämen vajaatoimintaa, vakava sepelvaltimotauti, epästabili rasisurintakipu, läppävika, aiempi sydäninfarkti, sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai keuhkoverenpainetauti, on erityinen alttius sydämen reaktioille.

Iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on ennestään sydänsairauksia, iskeemiset EKG-muutokset ja

rytmihäiriöt ovat yleisempiä.

Sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla varjoaineen suonensisäinen injektio voi aiheuttaa keuhkopöhön.

Keskushermoston häiriöt

Potentiaalisen kohtausriskin yhteydessä varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on **akuutti se rebraalinen patologia, kasvaimia tai epilepsia. Alkoholisteilla ja huume riippuvaisilla** on niin ikään kohonnut kohtausten ja neurologisten reaktioiden riski.

Varovaisuutta on noudatettava suonensisäisessä käytössä, jos potilaalla on akuutti iskeeminen aivohalvaus, akuutti kallonsisäinen verenvuoto, veri-aivo-esteen läpäistävyvyyteen vaikuttavia sairauksia, aivopöho, akuutti myeliinikato tai pitkälle edennyt aivojen ateroskleroosi. Etäpesäkkeiden ja degeneratiivisten tai tulehduksellisten prosessien aiheuttamat neurologiset oireet voivat pahentua varjoaineiden käytön myötä. Varjoaineen valtimonsisäinen injektio voi aiheuttaa vasospasmeja, jotka johtavat aivojen iskeemisiin tapahtumiin. Potilailla, joilla on symptomaattinen aivo- ja verisuonitauti, aiempi aivohalvaus tai usein toistuvia ohimeneviä aivojen verenkiertohäiriöitä, varjoaineen aiheuttamien neurologisten komplikaatioiden riski on valtimonsisäisen injektion jälkeen kohonnut.

Joillakin potilailla esiintyy väliaikaista kuulonalenemaa tai jopa kuuroutta myelografian jälkeen. Tämä johtuu oletettavasti selkäydinnesteen paineen alenemasta lumbaalipunktion seurauksena.

Munuaisten reaktiot

Jodioitujen radiologisten varjoaineiden käyttö voi johtaa varjoaineen aiheuttamaan munuaissairauteen, munuaisten toiminnan heikkenemiseen tai akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan. Näiden varjoaineen käyttöä seuraavien haittavaikutusten ehkäisemiseksi on oltava erityisen varovainen sellaisten potilaiden kohdalla, joiden munuaisten toiminta on ennestään heikentynyt tai joilla on diabetes mellitus, koska heidän kohdallaan riski on tavanomaista suurempi. Muita altistavia tekijöitä munuaisten vajaatoiminnalle varjoaineen käytön jälkeen ovat aiemmat munuaissairaudet, yli 60 vuoden ikä, nestevaje, pitkälle edennyt arterioskleroosi, hoitamaton sydämen vajaatoiminta, suuret varjoaineannokset ja useat injektiot, varjoaineiden antaminen suoraan munuaisvaltimoon, altistuminen muille munuaismyrkyille, vakava ja krooninen hypertensio, hyperurikemia, paraproteinemiat (myelomatoosi, Waldenströmin makroglobulinemia, plasmasytooma) ja dysproteinemiat.

Ennaltaehkäisy:

- Korkean riskin potilaiden tunnistus.
- Riittävä nesteytys. Anna tarvittaessa nestettä laskimonsisäisesti ennen käyttöä, kunnes varjoaine erittyy munuaisten kautta.
- Nefrotoksinen lääkitys, kolesystografiassa käytettävät aineet, valtimostenosi, munuaisvaltimon angioplastia ja laajamittaiset leikkaukset aiheuttavat munuaisille lisäkuormitusta ja niitä on vältettävä, kunnes varjoaine on erittynyt munuaisten kautta.
- Annoksen vähentäminen minimiin.
- Suorita seuraava varjoainetutkimus vasta, kun munuaisten toiminta on palautunut ennalleen.

Varjoaineen avulla suoritettavat röntgentutkimukset ovat sallittuja hemodialyysipotilailla. Varjoaineen injektion ja hemodialyysin välillä kuluva aika ei ole merkitsevä.

Metformiinilla hoidettavat diabeetikot.

Metformiinilla hoidettavilla diabeetikoilla on maitohappoasidoosin kehittymisen riski, kun heille annetaan jodioitua radiologista varjoainetta. Tämä koskee erityisesti potilaita, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Maitohappoasidoosin riskin vähentämiseksi seerumin kreatiniinipitoisuus on määritettävä ennen kun näille potilaille annetaan jodioitua radiologista varjoainetta suonensisäisesti. Seuraavassa on lueteltu olosuhdekohtaiset varotoimet:

Normaalilla seerumin kreatiniinipitoisuudella (< 130 µmol litraa kohti) ja normaalilla munuaisten toiminnalla:

Metformiinin käyttö on lopetettava, kun varjoaineen avulla suoritettava tutkimus alkaa.

Metformiinin käyttö voidaan aloittaa uudelleen 48 tuntia tutkimuksen jälkeen, jos seerumin kreatiniinipitoisuus on normaali.

Epänormaalilla seerumin kreatiniinipitoisuudella (> 130 µmol litraa kohti) tai heikentyneellä munuaisten toiminnalla:

Metformiinin käyttö on lopetettava 48 tuntia ennen varjoaineen avulla suoritettavan tutkimuksen aloittamista. Metformiinin käyttö voidaan aloittaa uudelleen 48 tuntia tutkimuksen jälkeen, jos seerumin kreatiniinipitoisuus on normaali (< 130 µmol/l).

Hätätapauksissa

Hätätapauksissa, joissa munuaisten toiminta on epänormaali tai se ei ole tiedossa, lääkärin on vertailtava varjoaineen antamisen hyötyjä ja haittoja keskenään. Vaihtoehtoisia kuvantamistekniikoita on harkittava.

Jos varjoaineen käyttö on tarpeen, on suoritettava seuraavat varotoimet:

Metformiinin käyttö on lopetettava. On erityisen tärkeää, että potilas on täysimääräisesti nesteytetty ennen varjoaineen käyttöä sekä 24 tuntia käytön jälkeen. Munuaisten toimintaa (esim. seerumin kreatiniinipitoisuutta), seerumin maitohappopitoisuutta ja veren pH:ta on tarkkailtava, ja sairaalan henkilöstön on oltava erityisen varautunut maitohappoasidoosin oireiden ilmenemiseen.

Maksan reaktiot

Väliaikaisen munuaisten toimintahäiriön riskipotentiaali on olemassa. Erityistä varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on vakavia häiriöitä sekä munuaisten että maksan toiminnassa, koska näillä potilailla varjoaineen erityis on merkittävästi hitaampaa.

Myastenia

Jodiodun radiologisen varjoaineen käyttö voi pahentaa **myastenian** oireita.

Feokromosytooma

Jos toimenpiteiden kohteena olevalla potilaalla on **feokromosytooma**, hypertensiivisen kriisin estolääkityksenä on käytettävä alfasalpaajia.

Kilpirauhasen toimintahäiriöt

Liuosten lähtökohtaisen jodidipitoisuuden ja liuoksesta vapautuvan jodin takia jodiodut varjoaineet vaikuttavat kilpirauhasen toimintaan. Tämä voi johtaa **kilpirauhasen liikatoimintaan** tai jopa tyreotoksiseen kriisiin alttiiden potilaiden tapauksessa. Tarvittaessa tutkimuksessa on käytettävä tyreostaatteja (ks. kohta 4.3). Kilpirauhasen liikatoiminnasta kärsivät potilaat vaativat erityistä huolellisuutta. Potilaat, joilla esiintyy ilmeistä mutta toistaiseksi diagnosoimatonta kilpirauhasen liikatoimintaa, ovat riskiryhmää. Näin ollen piilevästä kilpirauhasen liikatoiminnasta (esim. kyhmystruuma) kärsivien ja toiminnallisesti itsenäisten (esim. vanhukset, erityisesti jodin puutosalueilla) potilaiden kilpirauhasen toiminta on testattava ennen tutkimusta, jos kyseinen lääketieteellinen tila on oletettavissa.

Potilaalle ei saa ennen jodiodun varjoaineen antamista suorittaa kilpirauhasen kuvantamista tai kilpirauhasen toimintakokeita eikä hoitoa radioaktiivisella jodilla, koska jodiodun varjoaineen antaminen vaikuttaa antoreitistä riippumatta hormonianalyysiin ja jodin kertymisen kilpirauhaseseen tai kilpirauhassyövän etäpesäkkeisiin, kunnes jodin erittyminen virtsaan palautuu normaalille tasolle. Ks. myös kohta 4.5.

Jodiodun varjoaineen injektioon myötä muodostuu myös kilpirauhasen vajaatoiminnan riski.

Varjoaineen antamiseen keskosille liittyy väliaikaisen kilpirauhasen liikatoiminnan riski.

Ahdistuneisuushäiriöt

Rauhoittavaa lääkettä voi antaa ahdistuneisuuden ilmetessä.

Sirppisoluanemia

Varjoaineiden valtimon- tai laskimonsisäinen antaminen voi edistää sirpinmuotoistumista sirppisoluanemian suhteen homotsygoottisilla potilailla.

Muut riskitekijät

Autoimmuunihäiriöistä kärsivillä potilailla on havaittu vakavaa vaskuliittia ja Stevens-Johnsonin syndrooman tyyppisiä oireyhtymiä.

Vakavat vaskulaariset ja neurologiset häiriöt, joita esiintyy erityisesti iäkkäillä potilailla, ovat varjoaineiden aiheuttamien reaktioiden riskitekijöitä.

Ekstravasaatio

Varjoaineen purkautuminen suonen ulkopuolelle voi joskus aiheuttaa kipua, turvotusta ja punoitusta, useimmiten ilman pysyviä seurauksia. Seurauksena voi olla tulehdusoireita ja jopa kuduskuolioita. Jos näin käy, kohoasennon ja jään käyttö on suositeltavaa. Kompartmentaalisen oireyhtymän tapauksessa saatetaan tarvita kirurgista dekompressiota.

Jos varjoaine annetaan valtimonsisäisesti, sykintää on seurattava koko ajan.

Pediatriset potilaat

Väliaikaista kilpirauhasen vajaatoimintaa on raportoitu jodiodun radiologisen varjoaineen käytön jälkeen keskosilla, vastasyntyneillä ja muilla lapsilla. Keskoset ovat erityisen herkkiä jodin vaikutukselle. Kilpirauhasen toiminnan seuranta on suositeltavaa. Vastasyntyneiden kilpirauhasen toimintaa on syytä seurata ensimmäisen elinviikon ajan, jos äidille on annettu jodioitua varjoainetta raskauden aikana. Kilpirauhasen toimintakokeiden toisto on suositeltavaa kahden ja kuuden viikon iän välillä erityisesti syntymäpainoltaan alhaisten keskosten ja ennenaikaisten lasten tapauksessa. Ks. myös kohta 4.6.

Erityisesti imeväisten ja pikkulasten riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ennen varjoaineen käyttöä ja sen jälkeen. Nefrotoksinen lääkitys on keskeytettävä. Myös ikään liittyvä munuaiskeräsuodatuksen nopeutuminen voi aiheuttaa imeväisillä viivettä varjoaineen erityksessä.

Pienet lapset (ikä < 1 vuosi) ja erityisesti vastasyntyneet ovat herkkiä hemodynaamisille muutoksille ja elektrolyyttihäiriöille.

Intratekaalinen käyttö:

On suositeltavaa antaa potilaan levätä tunnin ajan **myelografian** jälkeen siten, että pää ja rintakehä ovat koholla 20 asteen kulmassa. Kävely on sallittua kyseisen ajan kuluttua, mutta kehon taivuttamista eteenpäin on vältettävä. Vuodepotilaiden pää ja rintakehä tulisi pitää koholla kuuden tunnin ajan. On suositeltavaa tarkkailla matalan kohtauskynnyksen potilaita kyseisen ajan. On suositeltavaa, ettei avohoitopotilaita jätetä kokonaan yksin ensimmäisten 24 tunnin aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Jodiodut radiologiset varjoaineet voivat väliaikaisesti heikentää munuaisten toimintaa, joka yhdessä metformiinin kanssa voi aiheuttaa maitohapposidoosin diabeetikoille (ks. Kohta 4.4).

Mahdollisten yhteensopimattomuuksien riskin vähentämiseksi on suositeltavaa, ettei varjoainetta sekoiteta muiden lääkkeiden kanssa.

Jos potilaalle on annettu interleukiini 2- tai interferonihoitoa alle kaksi viikkoa ennen tutkimusta,

myöhempien reaktioiden (eryteema, flunssan kaltaiset oireet ja/tai ihoreaktiot) riski on kohonnut.

Tiettyjen neuroleptien tai trisyklisten masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö voi madaltaa kohtauskynnystä ja lisätä näin varjoaineen aiheuttamien kohtausten riskiä.

Hoito beetasalpaajilla voi madaltaa allergisten reaktioiden kynnystä ja edellyttää suurempia beeta-agonistiannoksia yliherkkyysoireiden hoidossa.

Beetasalpaajat, vasoaktiiviset aineet, angiotensiinia konvertoivien entsyymien estäjät ja angiotensiinireseptorin salpaajat voivat vähentää verenpainemuutosten kardiovaskulaaristen kompensatiomekanismien tehoa.

Kaikki jodiodit radiologiset varjoaineet voivat vaikuttaa kilpirauhasen toimintakokeiden tuloksiin, koska kilpirauhasen kyky sitoa jodia heikkenee muutamaksi viikoksi hoidon jälkeen.

Muihin kuin jodin määritykseen perustuviin kilpirauhasen toimintakokeisiin, kuten T₃-kertymäkokeisiin tai suoriin tyroksiinikokeisiin hoidolla ei ole vaikutusta.

Suuret varjoainepitoisuudet seerumissa ja virtsassa voivat vaikuttaa bilirubiiniin, proteiiniin tai epäorgaanisten aineiden (kuten raudan, kuparin, kalsiumin ja fosfaatin) laboratorikokeisiin. Näitä aineita ei siis pidä testata tutkimuspäivänä.

Kirjallisuudessa ei ole viitteitä yhdysvaikutuksista munuaisten erittämän varjoaineen ja kolekystografiassa käytettävän suun kautta annettavan varjoaineen välillä.

Jos käytetään samanaikaisesti varjoainetta ja mahdollisesti verisuonten supistumista aiheuttavia lääkkeitä, neurologiset haittavaikutukset voivat vahvistua.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Nitigrafin raskaudenaikaisen käytön turvallisuutta ei ole määritetty. Eläinkokeiden arvioinnissa ei ole ilmennyt välittömiä tai välillisiä haittavaikutuksia lisääntymiselle, alkion tai sikiön kehitykselle, raskauden kululle eikä peri- tai postnataaliselle kehitykselle. Säteilyle altistumista tulisi mahdollisuuksien mukaan välttää raskauden aikana. Näin ollen varjoaineen avulla tai ilman sitä suoritettavien radiologisten tutkimusten hyötyjä on arvioitava huolellisesti suhteessa mahdollisiin riskeihin. Nitigrafia ei tule käyttää raskauden aikana, elleivät hyödyt ole suuremmat ja ellei lääkäri arvioi hoidon olevan välttämätön. Säteilyle altistumisen välttämisen ohella riskien ja hyötyjen arvioinnissa on huomioitava sikiön kilpirauhasen herkkyys jodille.

Kaikkien vastasyntyneiden kilpirauhasen toimintaa on syytä seurata ensimmäisen elinviikon ajan, jos äidille on annettu jodioitua varjoainetta raskauden aikana. Kilpirauhasen toimintakokeiden toisto on suositeltavaa kahden ja kuuden viikon iän välillä erityisesti syntymäpainoltaan alhaisten keskosten ja ennen aikaisten lasten tapauksessa.

Imetys

Varjoaineen erittyminen äidinmaitoon ja imeytyminen suolistoon on erittäin vähäistä. Rintaruokintaa voi jatkaa normaalisti äidille annetusta jodioditusta radiologisesta varjoaineesta huolimatta. Äidinmaitoon erittyvän joheksolin määrä oli kliinisessä tutkimuksessa 0,5 % painonmukaisesta annoksesta injektiota seuraavien 24 tunnin aikana. Vauvan injektion jälkeisten 24 tunnin aikana saama joheksolimäärä oli vain 0,2 % lapsipotilaan annoksesta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

On suositeltavaa, ettei potilas aja ajoneuvoja tai käytä koneita viimeistä injektiota seuraavan tunnin

aikana tai intratekaalista toimenpidettä seuraavien 24 tunnin aikana (ks. Kohta 4.4). Yksilöllinen arviointi on kuitenkin tarpeen, jos potilaalla on pysyviä myelografian jälkeisiä oireita.

Avohoitopotilaiden, jotka lähtevät sairaalasta lyhyen tarkkailujakson jälkeen, on syytä muistaa huimauksen mahdollisuus.

4.8 Haittavaikutukset

YLEISTÄ TIETOA (koskee kaikkia jodioitujen radiologisten varjoaineiden käyttötapoja)

Seuraavassa on lueteltu radiologisiin tutkimuksiin liittyvät mahdolliset yleiset haittavaikutukset, jotka voivat esiintyä käytettäessä jodittomia monomeerisiä radiologisia varjoaineita.

Antotapakohtaisista haittavaikutuksista on tietoa asianomaisissa kohdissa.

Yliherkkyysoireita voi ilmetä annoksesta ja antotavasta riippumatta. Lievät oireet voivat olla ensimmäisiä merkkejä vakavasta anafylaktisesta reaktiosta/šokista. Varjoaineen antaminen on keskeytettävä välittömästi ja tarvittaessa on aloitettava erityinen hoito verisuonten kautta.

Usein esiintyvä vaikutus on seerumin kreatiinipitoisuuden väliaikainen nousu jodiodun radiologisen varjoaineen antamisen jälkeen.

Varjoaineen aiheuttamaa enkefalopatiaa voi esiintyä Nitigrafín suonensisäisen ja intratekaalisen käytön jälkeen. Tämä johtuu varjoaineen ekstravasaatiosta ja voi ilmetä aistihäiriönä, motorisina häiriönä tai yleisinä neurologisina toimintahäiriönä.

Varjoaineen aiheuttamaa nefropatiaa voi esiintyä.

Jodismi tai ”jodisikotauti” on hyvin harvinainen jodiodun radiologisen varjoaineen aiheuttama komplikaatio, jossa sylkirauhaset turpoavat ja aristavat jopa noin kymmenen päivää tutkimuksen jälkeen.

Mainitut esiintymistiheydet perustuvat sisäiseen kliiniseen dokumentaatioon ja julkaistuihin laajamittaisiin tutkimuksiin, joissa on tutkittu yli 90 000 potilasta.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Immuunijärjestelmä:

Harvinainen: yliherkkyys (mukaan lukien hengenahdistus, ihottuma, eryteema, nokkosihottuma, kutina, ihoreaktiot, konjunktiviitti, yskä, nuha, aivastelu, vaskuliitti, angioneuroottinen turvotus, kurkunpään turvotus, laryngospasmi, bronkospasmi tai ei-sydänperäinen keuhkoputkien turvotus). Ne voivat ilmaantua joko välittömästi injektion jälkeen tai muutaman päivän kuluessa, ja ne voivat olla alkavan šokkitilan merkki. Yliherkkyyteen liittyviä ihoreaktioita voi ilmetä jopa useita päiviä injektion jälkeen.

Tuntematon: Anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot, anafylaktinen/anafylaktoidi šokki

Hermosto:

Harvinainen: päänsärky

Hyvin harvinainen: dysgeusia (väliaikainen metallin maku suussa), kouristuskohtaukset

Tuntematon: vasovagaalinen synkopea (äkillinen tajunnanmenetys)

Sydän:

Harvinainen: bradykardia

Verisuonisto:

Hyvin harvinainen: hypertensio, hypotensio

Ruoansulatuselimistö:

Melko harvinainen: pahoinvointi

Harvinainen: oksentelu

Hyvin harvinainen: ripuli, vatsakipu / epämukavuuden tunne

Tuntematon: sylkirauhasten turvotus ja arkuus

Yleis oireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleinen: kipu, lämmön tunne, väliaikaisesti kohonnut kreatiniiniarvo

Melko harvinainen: liimahikoilu, palelu, vasovagaaliset reaktiot

Harvinainen: kuume

Hyvin harvinainen: vilunväreet

SUONENSISÄINEN KÄYTTÖ (LASKIMONSISÄINEN JA VALTIMONSISÄINEN KÄYTTÖ):

Lue ensin kappale ”YLEISTÄ TIETOA”. Seuraavassa on mainittu kaikki johdettomien monomeeristen radiologisten varjoaineiden suonensisäiseen käyttöön liittyvät haittavaikutukset ja niiden esiintyvyydet.

Haittavaikutuksia on esiintynyt lähinnä valtimonsisäisessä käytössä, ja niiden luonne riippuu injektio kohdasta ja annoskoosta. Selektiivinen arteriografia ja muut toimenpiteet, joissa varjoainetta päätyy tiettyyn elimeen suurina pitoisuuksina, voivat aiheuttaa komplikaatioita kyseisessä elimessä.

Veri ja imukudos:

Tuntematon: trombosytopenia

Umpieritys:

Tuntematon: tyreotoksikoosi, väliaikainen kilpirauhasen vajaatoiminta

Psyykkiset häiriöt:

Tuntematon: sekavuus, kiihtymys, rauhattomuus, ahdistus

Hermosto:

Harvinainen: huimaus, osittaishalvaus, halvaus, valonarkuus, uneliaisuus

Hyvin harvinainen: kouristuskohtaukset, tajunnan häiriöt, aivoverisuonitapahtumat, aistihäiriöt (mukaan lukien heikentynyt tunto), parestesia, vapina

Tuntematon: väliaikainen muistinmenetys, asentotajun menetys, väliaikaiset motoriset häiriöt (mukaan lukien puheen häiriöt, afasia, dysartria), aivopöhö, väliaikainen varjoaineen aiheuttama enkefalopatia (mukaan lukien väliaikainen muistinmenetys, kooma, horros, takautuva muistinmenetys).

Silmät:

Harvinainen: näköhäiriö

Tuntematon: väliaikainen kortikaalinen sokeus

Kuulo ja tasapainoelin:

Tuntematon: väliaikainen kuulon menetys

Sydän:

Harvinainen: rytmihäiriö (mukaan lukien bradykardia ja takykardia).

Hyvin harvinainen: sydäninfarkti.

Tuntematon: Vakavat sydänkomplikaatiot (mukaan lukien sydänpysähdys, sydämen/hengityksen

pysähtyminen), sydämen vajaatoiminta, sepelvaltimoiden spasmi, syanoosi, rintakipu.

Verisuonisto:

Hyvin harvinainen: äkillinen kasvojen ja kaulan punoitus

Tuntematon: šokki, arteriospasmii, tromboflebiitti, laskimotromboosi

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Yleinen: Väliaikaiset hengitysnopeuden muutokset, hengitysvaikeudet

Harvinainen: yskä, hengityksen pysähtyminen

Hyvin harvinainen: hengenahdistus, astma-kohtaus (*)

Tuntematon: vakavat hengitysoireet, keuhkopöhö, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, bronkospasmi, laryngospasmi, apnea, aspiraatio, astma-kohtaus

* Haittavaikutusta ei havaittu kliinisissä kokeissa

Ruoansulatuselimistö:

Harvinainen: ripuli

Tuntematon: haimatulehduksen paheneminen, akuutti haimatulehdus

Iho ja ihonalainen kudosis:

Harvinainen: ihottuma, kutina, nokkosihottuma

Hyvin harvinainen: yleistynyt akuutti märkärakkulainen ihottuma (*)

Tuntematon: rakkulainen ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (*), lääkeihottuma eosinofilian ja systeemisten oireiden kanssa, (toimenpiteen aiheuttama) psoriaasi, eryteema, ihon hilseily

* Haittavaikutusta ei havaittu kliinisissä kokeissa

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Tuntematon: artralgia, lihasheikkous, lihasspasmit

Munuaiset ja virtsatiet:

Harvinainen: munuaisten toiminnan heikkeneminen, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat:

Melko harvinainen: kipu ja emämukavuuden tunne

Harvinainen: heikotustilat (huonovointisuus, väsymys)

Tuntematon: antokohdan reaktiot, selkäkipu

Vammat ja myrkytykset

Tuntematon: jodimyrkytys

INTRATEKAALINEN KÄYTTÖ:

Lue ensin kappale ”YLEISTÄ TIETOA”. Seuraavassa on mainittu kaikki jodittomien monomeeristen radiologisten varjoaineiden intratekaaliseen käyttöön liittyvät haittavaikutukset ja niiden esiintyvyydet.

Intratekaalista käyttöä seuraavat ei-toivotut vaikutukset voivat viivästyä ja ilmaantua useita tunteja tai jopa päiviä toimenpiteen jälkeen. Haittavaikutusten esiintyvyys on kutakuinkin vastaava kuin lumbaalipunktion tapauksessa. Päänsärky, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus johtuu pitkälti subaraknoidaalitilan paineen alenemasta punktiokohdan vuodon seurauksena. Ylenmääräistä aivo-selkäydinnesteen vuotoa on vältettävä paineen aleneman minimoimiseksi.

Psyykkiset häiriöt:

Tuntematon: sekavuus, kiihtymys

Hermosto:

Hyvin yleinen: päänsärky (voi olla kovaa ja pitkäkestoista)

Melko harvinainen: virusмениingiitti tai kemiallinen meningiitti

Harvinainen: kouristuskohtaukset, huimaus

Tuntematon: epänormaali EEG, meningismi, status epilepticus, motoriset häiriöt (mukaan lukien puheen häiriöt, afasia, dysartria), parestesia, hypestesia, aistien häiriöt, väliaikainen varjoaineen aiheuttama enkefalopatia (mukaan lukien väliaikainen muistinmenetys, kooma, horros ja takautuva muistinmenetys).

Silmät:

Tuntematon: väliaikainen kortikaalinen sokeus, valonarkuus

Kuulo ja tasapainoelin:

Tuntematon: väliaikainen kuulon menetys

Ruoansulatuselimistö:

Yleinen: pahoinvointi, oksentelu

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Harvinainen: niskakipu, selkäkipu

Tuntematon: lihasspasmit

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat:

Harvinainen: kivut raajoissa

Tuntematon: antokohdan reaktiot

KÄYTTÖ KEHON ONTELOIHIN:

Lue ensin kappale ”YLEISTÄ TIETOA”. Seuraavassa on mainittu kaikki jodittomien monomeeristen radiologisten varjoaineiden kehon onteloihin antamiseen liittyvät haittavaikutukset ja niiden esiintyvyydet.

- *KÄYTTÖ SUUN KAUTTA:*

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleinen: ripuli

Yleinen: pahoinvointi, oksentelu

Melko harvinainen: vatsakipu

- *HYSTEOSALPINGOGRAFIA (HSG):*

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleinen: alavatsakipu

- *ARTROGRAFIA:*

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Tuntematon: niveltulehdus

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin yleinen: kipu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tromboembolisia komplikaatioita on raportoitu sepelvaltimoiden, aivojen ja munuaisten valtimoiden sekä ääreisvaltimoiden varjoainetehostetun angiografian yhteydessä. Varjoaine on saattanut osaltaan vaikuttaa komplikaatioiden syntyyn (katso kohta 4.4).

Sydänkomplikaatioista, mukaan lukien akuutista sydäninfarktista on raportoitu sepelvaltimoiden varjoainetehostetun angiografian yhteydessä. Riski oli korkeampi iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on vakava sepelvaltimotauti, epästabili rasisusrintakipu ja vasemman kammion toimintahäiriö (katso kohta 4.4).

Erittäin harvoissa tapauksissa varjoaine läpäisee veri-aivo-esteen, jolloin se imeytyy aivokuoreen ja aiheuttaa mm. seuraavanlaisia neurologisia reaktioita: kohtaukset, väliaikaiset motoriset häiriöt ja aistihäiriöt, väliaikainen sekavuus, väliaikainen muistinmenetys ja enkefalopatia (katso kohta 4.4).

Anafylaktinen reaktio ja anafylaktoidi šokki voivat aiheuttaa vakavan hypotension ja siihen liittyviä oireita, kuten hypoksista enkefalopatiaa sekä munuaisten ja maksan vajaatoimintaa (katso kohta 4.4).

Joissakin tapauksissa varjoaineen ekstravasaatio on aiheuttanut paikallista kipua ja turvotusta, joka yleensä häviää seurauksettomana. Tulehduksia, kuduskuolioita ja kompartmentaalista oireyhtymää on esiintynyt (katso kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Väliaikaista kilpirauhasen vajaatoimintaa on raportoitu jodioidun radiologisen varjoaineen käytön jälkeen keskosilla, vastasyntyneillä ja muilla lapsilla. Keskoset ovat erityisen herkkiä jodin vaikutukselle. Rintaruokituksen keskosien väliaikaisesta kilpirauhasen vajaatoiminnasta on raportoitu. Äiti oli altistunut toistuvasti Nitigrafille (katso kohta 4.4).

Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava erityisesti imeväisten ja pikkulasten tapauksessa sekä ennen varjoaineen käyttöä että sen jälkeen. Nefrotoksinen lääkitys on keskeytettävä. Myös ikään liittyvä munuaiskeräsuodatuksen nopeuden alenema voi aiheuttaa imeväisillä viivettä varjoaineen erityksessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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

Oireet

Suurin suonensisäisesti annettavissa oleva joheksoliannos ei ole tiedossa. Erityisesti potilailla, joiden munuaisten tai sydämen toiminta on heikentynyt, yliannostuksen mahdollisuus on huomioitava.

Yliannostus aiheuttaa lähinnä keuhkojen ja sydämen verenkiertohäiriöiden oireita.

Joheksolin neurotoksiset vaikutukset ovat erittäin vähäiset.

Prekliiniset tiedot viittaavat Nitigrafin korkeaan turvamarginaaliin, eikä suonensisäiselle rutiinikäytölle ole määritelty kiinteää yläraja-annosta. Symptomaattinen yliannostus on epätodennäköinen potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, ellei potilaalle anneta jodia 2000 mg kilogrammaa kohti rajallisen ajan sisällä. Toimenpiteen kesto on tärkeää munuaisten sietokyvyn

kannalta suurten varjoaineannosten tapauksessa (t½ 2 tuntia). Vahingossa annettu yliannos johtuu todennäköisimmin mutkikkaista angiografisista toimenpiteistä lapsilla, erityisesti jos varjoainetta on injektoitu jo aiemmin suurina pitoisuuksina.

Hoito

Hoito on oireenmukaista.

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, hemodialyysi voi olla tarpeen.

Vesi- tai elektrolyyttitasapainon vinouma on korjattava. Munuaisten toimintaa on tarkkailtava 3 päivän ajan. Tarvittaessa voidaan käyttää hemodialyysii ylimääräisen varjoaineen poistamiseen. Erityistä vastalääkettä ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: vesiliukoinen, nefrotrooppinen, matalaosmolaalinen röntgenvarjoaine, ATC-koodi: V08AB02

Nitigraf toimii ionisoitumattomana radiologisena varjoaineena. Koska molekyylit eivät hajoa, hiukkasten lukumäärä suhteessa asianmukaiseen toimintaan vaadittavaan jodiatomimäärään on pienempi kuin ionisten varjoaineiden kohdalla. Tästä juontuvan vähäisemmän myrkyllisyyden vuoksi haittavaikutusten riski on pienempi. Ionisoitumattomilla varjoaineilla ei ole kliinisesti merkittäviä vaikutuksia veren hyytymisprosesseihin.

5.2 Farmakokineetiikka

Käytännössä 100 % laskimonsisäisesti injektoidusta joheksolista erittyy 24 tunnin kuluessa muuttumattomana virtsan mukana munuaiskeräsuodatuksen avulla. Eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia, mutta pidempi munuaisten vajaatoiminnan tapauksessa. Hydrofiilisten ominaisuuksien vuoksi lääke jakaantuu solunulkoiseen tilaan. Aineenvaihduntatuotteita ei ole osoitettu. Joheksolista ei vapaudu jodia. Sen proteiiniinsitoutumisaste on erittäin alhainen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kliinisen turvallisuuden kannalta merkittäviä prekliinisiä tietoja ei ole olemassa valmisteyhteenvedon muissa luvuissa esitettyjen tietojen lisäksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trometamoli (TRIS)
Natriumkalsiumedetaatti
Suolahappo, väkevä (pH:n säätöä varten)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Nitigrafia ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa.
Käytä erillistä neulaa.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

Juomavedellä laimennetun valmisteiden kesto-aika on 6 tuntia (säilytettävä alle 30 °C:ssa). Laimennettu lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi yksinomaan ruoansulatuskanavan tutkimuksiin ja rektaaliseen TT-tehostukseen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä. Suojaa sekundaarisäteilyltä. Valmiste säilyy lasisissa injektio-pulloissa ja pulloissa kuukauden ajan 37 °C:ssa. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteiden säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

10, 20, 50, 75 ja 100 ml:n injektio-pullot ja 200 ml:n pullo. Injektio-pullot ja pullot on valmistettu värittömästä borosilikaattilasista (Ph.Eur. Type I), suljettu bromibutylikumitulpilla (Ph. Eur., tyyppi I) ja alumiinikorkeilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Kaikkien parenteraalisten valmisteiden tavoin Nitigraf tulee tarkistaa ennen käyttöä saastumisen, värimuutosten ja pullon vaurioiden varalta. Varjoaine on vedettävä ruiskuun vasta välittömästi ennen käyttöä. Injektio-pullot ja pullot ovat kertakäyttöisiä. Heitä mahdollinen jäljelle jäänyt lääke pois.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

JUSTE S.A.Q.F
Avda.de San Pablo, 27
28823 Coslada (Madrid)
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

300 mg l/ml 34628
350 mg l/ml 34629

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.06.2017