

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ultravist 370 mg I/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektioestettä sisältää 769 mg jopromidia (vastaten 370 mg jodia).

Apuaine: 1 millilitra sisältää 0,000534 mmol (vastaten 0,0123 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Valmisteen kuvaus. Kirkas, väritön tai heikosti keltainen liuos.

Fysikaalis-kemialliset ominaisuudet:

Jodipitoisuus (mg/ml)	370
Osmolaliteetti (osm/kg H ₂ O) 37 °C	0,77
Viskositeetti (mPa·s) 20 °C 37 °C	22,0 10,0
Tiheys (g/ml) 20 °C 37 °C	1,409 1,399
pH	6,5-8,0

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön. Käytetään suonensisäisesti ja kehon onteloissa.

Varjoainetehosteinen tietokonetomografia (TT), arteriografia, suonensisäinen digitaalinen subtraktioangiografia (DSA), laskimonsisäinen urografia sekä endoskooppinen retrogradinen kolangiopankreatografia (ERCP), artrografia ja muiden kehon onteloiden tutkimus.

Erityisesti kardioangiografiaan.

Ei intratekaaliseen käyttöön.

4.2 Annostus ja antotapa

Yleistä

Lämmittäminen ennen käyttöä

Ennen annostelua kehonlämpöiseksi lämmitetty varjoaine on paremmin siedetty sekä helpompi injisoida, koska sen viskositeetti on alhaisempi. Lisäohjeet, ks. kohta 6.6..

Annostusohjeet

Suonensisäinen annostus

Annoksen suunnittelussa tulee huomioida potilaan ikä, paino, kliininen tila sekä tutkimusmenetelmä. Alla esitetyt annokset ovat suosituksia 70 kg painavalle terveelle aikuiselle. Esimerkkiannokset ovat joko kerta-annoksia tai annoksia kiloa kohti.

Yleensä annokset 1,5 g jodia/kg saakka ovat hyvin siedettyjä.

Suositteluja kerta-annoksia:

Perinteinen angiografia

Kardioangiografia

- sydämen ontelot, selektiivinen	40–60 ml	Ultravist 370 mg I/ml
- koronaariangiografia	5–8 ml	Ultravist 370 mg I/ml

Laskimonsisäiset DSA-tutkimukset

Kehon suurten verisuonien kuvauksessa suositeltava annos on 30–60 ml Ultravist 370 mg I/ml injektionestettä iv-bolusinjektiona (injisointinopeus: *vena cubitalis* 8–12 ml/s; *vena cava* 10–20 ml/s). Verisuonissa olevan varjoaineen määrää voidaan vähentää ja hyödyntää diagnostisesti antamalla 0,9 % NaCl-liuosta iv-boluksena heti varjoaineen injisoimisen jälkeen.

Intra-arteriaalit DSA-tutkimukset

Intra-arteriaalissa DSA-tutkimuksessa voidaan käyttää alhaisempia annoksia ja vahvuuksia kuin perinteisessä angiografiassa.

Kun kuvauksessa tarvitaan suurempaa kontrastia, kuten esim. pään, kaulan ja raajojen valtimoiden kuvauksessa, voidaan varjoaine antaa suonen koosta riippuen useana injektiona joko suoraan suoneen tai katetrilla.

Alaraajojen verisuonien tutkimuksissa saatetaan tarvita suurempia varjoaineannoksia esim. jos tutkitaan molemmat jalat.

Varjoainetehosteinen tietokonetomografia (TT)

Ultravist tulisi antaa laskimon sisäisenä bolusinjektiona aina kun se on mahdollista, mieluiten injektoria käyttäen. Vain hitaita laitteita käytettäessä noin puolet kokonaisannoksesta tulisi antaa bolusinjektiona ja loput 2–6 minuutin kuluessa jotta taataan suhteellisen tasainen - muttei maksimaalinen - pitoisuus veressä.

Spiraali-TT:n ja erityisesti monileike-TT:n avulla saadaan nopeasti suuri määrä tietoa yhden hengenpidätyksen aikana. Annetun bolusinjektion tutkimuksen kannalta keskeisiin alueisiin kohdistuvan vaikutuksen optimoimiseksi suositellaan automaattisen injektorin käyttöä sekä annoslaskurin käyttöä.

- Koko kehon TT

TT:ssa tarvittava varjoaineannos ja annostelunopeus riippuvat tutkittavasta elimestä, diagnostisesta kysymyksenasettelusta ja erityisesti käytettävän laitteen kuvausajasta ja kuvan jälkikäsittelyajasta.

- Pään TT

Aikuiset: 1,0–1,5 ml/kg Ultravist 370 mg I/ml

Laskimonsisäinen urografia

Annokset:

Lapsilla on käytettävä suhteellisesti suurempia varjoaineannoksia, koska lapsen munuaisten nefronien konsentraatiokyky on vielä fysiologisesti huono.

Seuraavia annoksia suositellaan:

Vastasyntyneet (< 1 kk)	1,2 g jodia/kg	= 3,2 ml/kg (Ultravist 370 mg I/ml)
Imeväiset ja pikkulapset (1 kk - 2 v)	1,0 g jodia/kg	= 2,7 ml/kg (Ultravist 370 mg I/ml)
Lapset (2 - 11 v)	0,5 g jodia/kg	= 1,4 ml/kg (Ultravist 370 mg I/ml)
Nuoret ja aikuiset	0,3 g jodia/kg	= 0,8 ml/kg (Ultravist 370 mg I/ml)

Annosta voi suurentaa, jos se joissakin indikaatioissa katsotaan tarpeelliseksi.

Kuvausajat:

Edellä esitettyjä annoksia käytettäessä, ja injisointiajan ollessa 1–2 minuuttia, munuaiskudos on yleensä hyvin nähtävissä 3–5 minuutin kuluttua injektion aloittamisesta. Munuaisallas ja virtsatiet kuvantuvat hyvin 8–15 minuutin kuluttua injektion aloittamisesta.

Nuorilla potilailla käytetään edellä esitettyjä lyhyempiä ja vanhemmilla potilailla pidempiä aikoja.

Ensimmäinen kuvaus suositellaan tehtäväksi noin 2–3 minuutin kuluttua varjoaineen antamisesta.

Myöhemmin saatavat kuvat saattavat parantaa virtsateiden visualisointia vastasyntyneillä, imeväisillä sekä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Dialyysisuntti

Ultravist injektioneste soveltuu hyvin dialyysisuntin toiminnan tarkistukseen.

Annostus tutkittaessa muita kehon onteloita

Artrografian, hysterosalpingografian ja ERCP:n (endoskooppinen retrogradinen kolangiopankreatografia) yhteydessä varjoaineen injisointia tulee seurata fluoroskopian avulla.

Suositteluja annoksia yhtä tutkimusta varten:

Annoksen suurus vaihtelee potilaan iästä, painosta ja yleiskunnosta riippuen sekä myös kysymyksenasettelusta, tutkimusmenetelmästä ja tutkittavasta alueesta riippuen. Alla mainitut annokset ovat vain suosituksia ja ne ovat normaalin aikuisen keskimääräisiä annoksia.

Artrografia: 5–15 ml Ultravist 370 mg I/ml

ERCP: Annostus yleensä riippuu kliinisestä kysymyksenasettelusta ja kuvauksen kohteen koosta.

Muut: Annostus yleensä riippuu kliinisestä kysymyksenasettelusta ja kuvauksen kohteen koosta.

Lisäohjeet erityispotilasryhmille

Vastasyntyneet (< 1 kk) sekä imeväiset ja pikkulapset (1 kk-2 vuotta)

Nuoret imeväiset (< 1 vuotiaat) ja erityisesti vastasyntyneet ovat herkkiä elektrolyyttitasapainon häiriöille ja hemodynaamisille muutoksille. Erityistä huomiota tulisi kiinnittää annosteltavan varjoaineen määrään, röntgentutkimuksen suoritukseen ja potilaan tilaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Jopromidin eliminaatio voi hidastua potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, koska jopromidi poistuu lähes kokonaan muuttumattomana munuaisten kautta. Potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, on käytettävä pienintä mahdollista annosta, varjoaineista aiheutuvan munuaisten toiminnan heikkenemisen riskin välttämiseksi (ks. myös kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Ultravist-valmisteen käytölle ei ole ehdottomia vasta-aiheita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikkiin käyttöaiheisiin liittyvät varoitukset ja varotoimet

- Yliherkkyysoireet

Ultravist-valmisteen käyttöön voi liittyä anafylaktisia/yliherkkyysoire- tai muita idiosynkraattisia reaktioita, jotka ilmenevät sydän-, hengitystie- ja ihoreaktioina.

Allergian kaltaiset reaktiot, jotka vaihtelevat lievistä vakaviin reaktioihin, sokki mukaan lukien, ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8). Useimmat reaktiot ilmenevät 30 minuutin kuluessa annostelusta. Viivästyneet reaktiot (tuntien tai päivien kuluttua) ovat kuitenkin mahdollisia.

Yliherkkyysoireiden riski on suurempi, jos

- potilas on aiemmin saanut reaktioita varjoaineista
- potilaalla on astma tai muu allergia.

Erityisen tarkka riski-hyötysuhteen arviointi on tarpeen, jos tiedetään, että potilaan yliherkkyysoireriski on kohonnut. Näin voi olla, jos potilas on yliherkkä Ultravist-valmistelle tai sen aineosille tai jos potilas on saanut yliherkkyysoireiden (mukaan lukien vaikeat reaktiot) käytettäessä toisia jodivarjoaineita.

Tällaiset reaktiot ovat kuitenkin luonteeltaan epätavallisia eikä niitä voida ennakoita.

Beetasalpaajia käyttävät potilaat, jotka saavat yliherkkyysoireiden, eivät välttämättä reagoi beetasymptomimeettihoidon (ks. myös kohta 4.5).

Vakavien yliherkkyysoireiden yhteydessä sydänpotilaat ovat alttiimpia vakaville tai jopa kuolemaan johtaville reaktioille.

Annostelun jälkeisten vakavien yliherkkyysoireiden mahdollisuuden vuoksi suositellaan, että potilaita tarkkaillaan toimenpiteen jälkeen.

Kaikkien potilaiden kohdalla on oltava valmius hätätoimenpiteiden aloittamiseen.

Kortikosteroidi-esilääkityksen antamista seuraaville potilasryhmille on harkittava:

- Potilaat, joilla on suurentunut riski saada akuutti allerginen reaktio.
- Potilaat, joille jodivarjoaine on aiemmin aiheuttanut kohtalaisen tai vaikean yliherkkyysoireiden.
- Potilaat, joilla on lääkitystä vaativa astma tai allergia.
- Kilpirauhasen toimintahäiriö

Erityisen tarkka riski-hyötysuhteen arviointi on tarpeen, jos tiedetään, että potilaalla on tai epäillään olevan hypertyreosi tai struuma, sillä jodivarjoaineet saattavat aiheuttaa kyseisille potilaille hypertyreosin ja tyreotoksikoosin. Kilpirauhasen toiminnan tutkimista ja/tai ennaltaehkäisevää tyreostaattista lääkitystä voi harkita, jos potilaalla on tai epäillään olevan hypertyreosi.

Raskauden aikana tai neonataalikaudella Ultravist-valmisteelle altistuneiden vastasyntyneiden, erityisesti ennenaikaisesti syntyneiden, kilpirauhasen toimintaa on suositeltavaa seurata. Altistuminen suurelle jodimäärälle voi aiheuttaa hoitoa vaativan hypotyroosin.

- Keskushermostohäiriöt

Potilailla, joilla on keskushermostohäiriöitä, on Ultravist-valmisteen annon yhteydessä kohonnut neurologisten komplikaatioiden riski. Neurologiset komplikaatiot ovat yleisempiä aivoangiografioiden ja vastaavien toimenpiteiden yhteydessä.

Tilanteissa, joissa kouristelukynnys on alentunut, on noudatettava varovaisuutta. Tällaisia tilanteita ovat aiemmin esiintyneet kouristukset ja tietyt samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet.

Tekijät, jotka lisäävät veri-aivoesteen läpäisevyyttä, helpottavat varjoaineen kulkeutumista aivokudokseen, joka voi johtaa keskushermostoreaktioihin.

- Nestetasapaino

Riittävä nestetasapaino on varmistettava sekä ennen että jälkeen intravaskulaarisen ja intratekaalisen varjoaineen annostelun, varjoaineen aiheuttaman nefrotoksisuuden vähentämiseksi (ks. myös kohta Suonensisäinen käyttö/Munuaisten vajaatoiminta). Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on multippeli myelooma, diabetes mellitus, polyuria, oliguria ja hyperurikemia sekä myös vastasyntyneitä, imeväisiä, pikkulapsia ja iäkkäitä potilaita.

- Ahdistuneisuus

Voimakkaat kiihtymys-, ahdistus- ja kiputilat voivat lisätä haittavaikutusriskiä tai vahvistaa varjoaineisiin liittyviä reaktioita. Varovaisuutta on noudatettava näillä potilailla ahdistuneisuustilan minimoimiseksi.

- Valmisteen kokeileminen

Herkkyystutkimuksen tekemistä pienellä varjoaineannoksella ei suositella, koska sillä ei ole ennustavuusarvoa. Lisäksi herkkyystutkimukset ovat joissakin tapauksissa johtaneet vakaviin ja jopa kuolemaan johtaneisiin yliherkkyysoireisiin.

Suonensisäinen käyttö

- Munuaisten vajaatoiminta

Ultravist-valmisteen laskimonsisäisen annon jälkeen saattaa esiintyä varjoaineista aiheutuvaa munuaistoksisuutta, joka ilmenee munuaisten toiminnan ohimenevänä heikentymisenä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa voi esiintyä joissakin tapauksissa.

Riskitekijöitä ovat esim.:

- munuaisten vajaatoiminta
- nestevajaus
- diabetes mellitus
- multippeli myelooma/paraproteinemia
- toistuvat ja/tai suuret Ultravist-annokset.

Kaikkien Ultravist-valmistetta saavien potilaiden riittävä nesteytys on varmistettava.

Radiologisten toimenpiteiden yhteydessä voidaan Ultravist-valmistetta antaa dialyysipotilaille, joilla ei ole jäännösmunuaistoimintaa, koska jodipitoiset varjoaineet dialysoituvat.

- Sydän- ja verisuonisairaudet

Kliinisesti merkittävien hemodynaamisten muutosten ja arytmiian kehittymisen riski kasvaa potilailla, joilla on merkittävä sydänsairaus tai joilla on vaikea sepelvaltimotauti.

Ultravist-valmisteen injisointi laskimoon saattaa aiheuttaa keuhkopöhön potilaille, jotka sairastavat sydämen vajaatoimintaa.

- Feokromosytooma

Potilailla, joilla on feokromosytooma, on kohonnut riski verenpainekriisin kehittymiselle.

- Myastenia gravis

Ultravist-valmisteen anto saattaa pahentaa myastenia graviksen oireita.

- Tromboemboliset tapahtumat

Ionisoimattomien varjoaineiden yksi ominaisuus on niiden vähäinen vaikutus fysiologisiin toimintoihin ja siksi niillä on *in vitro* vähäisempi antikoagulanttivaikutus kuin ionisilla varjoaineilla. Varjoaineen lisäksi monet muut asiat mukaan lukien toimenpiteen kesto, annettujen injektoiden määrä, katettrin ja ruiskun materiaali, sairauden tila sekä samanaikainen muu lääkitys saattavat vaikuttaa tromboemboolian kehittymiseen. Suonta katetroidessa on nämä asiat muistettava ja kiinnitettävä erityistä huomiota angiografian tekniikkaan ja huuhdeltava katetri usein keittosuolaliuoksella (johon, jos mahdollista, on lisätty hepariinia), sekä minimoida tutkimuksen kesto mikä puolestaan minimoi tutkimukseen liittyvän tromboosin ja embolian riskin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Biguanidit (metformiini): Potilailla, joilla on akuutti munuaisten vajaatoiminta tai vaikea krooninen munuaissairaus, voi biguanidien eliminaatio olla heikentynyt, joka johtaa biguanidien kertymiseen ja maitohappoasidoosin kehittymiseen. Koska Ultravist-valmisteen anto voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan tai sen pahenemiseen, on metformiinia saavilla potilailla kohonnut riski maitohappoasidoosin kehittymiselle erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4– Suonensisäinen käyttö/Munuaisten vajaatoiminta). Metformiinin käytön keskeyttämistä tulee harkita, jos munuaisten toiminta on heikentynyt.

Interleukiini-2: Interleukiini-2 –hoitoon (jopa useita viikkoja ennen annettuun) liittyy Ultravist-valmistetta käytettäessä viivästyneiden reaktioiden kohonnut riski.

Radioaktiiviset isotoopit: Kilpirauhashäiriöiden diagnosointi ja hoito radioaktiivisilla isotoopeilla saattaa vaikeutua useiden viikkojen ajaksi Ultravist-valmisteen annon jälkeen, koska kudoksen radioaktiivinen isotoopinotto alenee.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Riittäviä ja riittävän kontrolloituja tutkimuksia raskaana olevilla naisilla ei ole tehty.

Eläintutkimusten perusteella diagnoosin tekoa varten ihmiselle annettu jopromidi ei haittaa raskautta, alkion/sikiön kehitystä, synnytystä eikä syntymän jälkeisestä kehitystä.

Imetys

Ultravist-valmisteen turvallisuutta imetettävillä lapsilla ei ole tutkittu. Varjoaineiden erittyminen äidinmaitoon on vähäistä. Haitta imetettävälle lapselle on epätodennäköinen (ks. myös kohta 4.4 /Kilpirauhasen toimintahäiriö).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tietoja ei ole saatavilla.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ultravist-valmisteen kokonaishaittavaikutusprofiili perustuu tietoihin, jotka on saatu ennen markkinoille tuloa yli 3900 potilaalla tehdyistä tutkimuksista sekä markkinoille tulon jälkeisistä yli 74 000 potilaalla tehdyistä tutkimuksista mukaan lukien tiedot spontaaneista haittavaikutusraporteista ja kirjallisuudesta.

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset ($\geq 4\%$) Ultravist-valmistetta saavilla potilailla ovat päänsärky, pahoinvointi ja vasodilataatio.

Vakavimmat haittavaikutukset Ultravist-valmistetta saavilla potilailla ovat anafylaktinen sokki, hengityspysähdys, bronkospasmi, kurkunpään ja nielun turvotus, astma, kooma, aivoinfarkti, aivohalvaus, aivojen turvotus, kouristus, arytmia, sydänpysähdys, sydänlihaskemia, sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, bradykardia, syanoosi, hypotensio, sokki, hengenahdistus, keuhkoedeema, hengitysvaje ja aspiraatio.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Seuraavia taulukossa esitettäviä haittavaikutuksia on havaittu Ultravist-valmisteen käytön aikana. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmien mukaisesti. Soveliointi MedDRA:n termiä on käytetty kuvaamaan tiettyjä reaktioita, sen synonyymejä ja vastaavia tiloja.

Kliinisistä tutkimuksista saadut haittavaikutukset on luokiteltu niiden yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat on määritetty seuraavien käytäntöjen mukaan:

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Haittavaikutukset, joita havaittiin vain markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ja joiden yleisyyttä ei voitu arvioida on lueteltu kohdassa ”Tuntematon”.

Taulukko 1. Haittavaikutukset, joita on raportoitu Ultravist-valmistetta saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Immuuni-järjestelmä		Yliherkkyys- /anafylaktiset reaktiot (anafylaktinen sokki ^{§*} , hengityspysähdys ^{§*} , bronkospasmi*, kurkunpään*/nielun*/ kasvojen turvotus, kielen turvotus [§] , kurkunpään/nielun spasmi [§] , astma ^{§*} , konjunktiviitti [§] , kyynelvuoto [§] , aivastelu, yskä, limakalvoturvotus, nuha [§] , käheys [§] , kurkun		

		ärtyneisyys [§] , urtikaria, kutina, angioedeema)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Tyreotoksinen kriisi, kilpirauhasen toimintahäiriöt
Psyykkiset häiriöt			Ahdistuneisuus	
Hermosto	Huimaus, päänsärky, makuhäiriö	Vasovagaaliset reaktiot, sekavuus, levottomuus, parestesia/hypestesia, unettomuus.		Kooma*, aivoiskemia/-infarkti*, aivohalvaus*, aivoedeema ^{a*} , kouristus*, ohimenevä kortikaalinen sokeus ^a , tajunnan menetys, agitaatio, amnesia, vapina, puhehäiriöt, osittainen halvaus/halvaus
Silmät	Näön sumentuminen / näköhäiriö.			
Kuulo- ja tasapainoelin				Kuulohäiriöt
Sydän	Rintakipu / rintatuntemus	Rytmihäiriö*	Sydämenpysähdys*, sydänlihaskemia*, sydämentykytys	Sydäninfarkti*, sydämen vajaatoiminta*, bradykardia*, takykardia, syanoosi*
Verisuonisto	Hypertensio, vasodilataatio	Hypotensio*		Sokki*, tromboemboliset tapahtumat ^a , vasospasmi ^a ,
Hengityselimet, rintakehä- ja välikarsina		Hengenahdistus*		Keuhkoedeema*, hengitysvajaus*, aspiraatio*
Ruoansulatus-elimistö	Oksentelu, pahoinvointi	Mahakipu		Nielemishäiriö, sylkirauhasten suurentuminen, ripuli
Iho ja ihonalainen kudokset				Bulloosinen tila (esim. Stevens-Johnsonin tai Lyellin oireyhtymä), ihottuma, eryteema, hyperhydraatio
Luusto, lihakset ja				Aitio-oireyhtymä

sidekudos				esktravasaation yhteydessä
Munuaiset ja virtsatiet				Munuaisten vajaatoiminta ^a , akuutti munuaisvaurio ^a
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu, pistoskohdan reaktiot (erityyppisiä esim. kipu, kuumotus [§] , turvotus [§] , tulehdus [§] ja pehmytkudosvaurio [§] ekstravasaation yhteydessä), lämmöntunne	Turvotus		Huonovointisuus, vilunväristykset, kalpeus
Tutkimukset				Ruumiinlämmön vaihtelut

* henkeä uhkaavia ja/tai kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu

^a vain laskimonsisäinen käyttö

[§] havaittu vain markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa (yleisyys tuntematon)

Yllämainittujen haittavaikutusten lisäksi seuraavia on raportoitu intratekaalisen käytön yhteydessä: kemiallinen aivokalvontulehdus ja aivokalvo-oireisto (yleisyys tuntematon).

Yllämainittujen haittavaikutusten lisäksi seuraavia on raportoitu ERCP:n yhteydessä: haimaentsyymiarvojen nousu, haimatulehdus (yleisyys tuntematon).

Myelografian jälkeen ja tutkittaessa kehon onteloita suurin osa reaktioista ilmenee joitakin tunteja annostelun jälkeen.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Muista ionittomista varjoaineista saatujen kokemusten perusteella yllä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi intratekaalisen käytön yhteydessä saattaa esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Psykoosi, hermosärky, alaraajahalvaus, aseptinen aivokalvontulehdus, selkäkipu, raajakipu, virtsaamisongelmat, EEG-muutokset

4.9 Yliannostus

Eläimillä tehdyissä akuuttia toksisuutta koskevissa tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä siitä, että Ultravist-valmisteen käyttöön liittyy akuutin intoksikaation vaara.

- Yliannostus suonensisäisessä annossa

Oireita saattavat olla neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, sydän- ja verisuonisekä keuhkokomplikaatiot.

Tahattoman suonensisäisen yliannostuksen yhteydessä on suositeltavaa seurata neste- ja elektrolyyttitasapainoa sekä munuaisten toimintaa. Yliannostuksen hoidossa on keskityttävä elintoimintojen ylläpitoon.

Ultravist-valmiste voidaan dialysoida (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Vesiliukoiset munuaishakuiset matalaosmolaaliset varjoaineet, ATC-koodi V08AB05

Ultravist-valmisteen kontrastiaine on jopromidi, joka on ionisoitumaton, vesiliukoinen trijodiodun isoftaalihapon johdannainen (molekyylipaino 791,12) ja jonka lujasidoksinen jodi absorboi röntgensäteitä.

Jopromidi-injektiolla saadaan näkyville verisuonia tai kehon onteloita varjoaineen edetessä kulkureitillä mahdollistaen sisäisten rakenteiden radiografisen kuvantamisen kunnes varjoaine laimenee huomattavasti.

5.2 Farmakokinetiikka

- Yleistä

Jopromidi käyttäytyy muiden hyvin hydrofiilisten, biologisesti inerttien, munuaisten kautta erittyvien yhdisteiden tapaan (esim. mannitoli tai inuliini).

- Imeytyminen ja jakautuminen

Suonensisäisen annon jälkeen jopromidin pitoisuus plasmassa pienenee nopeasti johtuen jakautumisesta ekstraseellulaaritalaan ja sen jälkeisestä eliminaatiosta. Kokonaisjakautumistilavuus vakaassa tilassa on noin 16 l vastaten karkeasti ekstraseellulaaritalan tilavuutta.

Proteiineihin sitoutuminen on merkityksetöntä (noin 1 %). Ei ole olemassa viitteitä siitä, että jopromidi läpäisee terveän veri-aivoesteen. Eläintutkimuksissa pieni määrä läpäisi istukan ($\leq 0,3$ % annoksesta oli havaittavissa kanin sikiöissä). Intratekaalisen annon jälkeen jopromidin huippupitoisuus plasmassa (4,5 % annetusta annoksesta) havaittiin 3,8 tunnin kuluttua annoksen antamisesta.

ERCP-tutkimuksen aikana sappi- ja/tai haimateihin annostelun jälkeen, jodivarjoaineet imeytyvät systeemisesti ja saavuttavat huippupitoisuuden plasmassa 1-4 tuntia annostelun jälkeen. Jodin (annos keskimäärin 7,3 g jodia) huippupitoisuus seerumissa annostelun jälkeen oli noin 40 kertaa matalampi verrattuna seerumin huippupitoisuuteen, joka saavutettiin vastaavien suonensisäisten annosten jälkeen.

- Metabolia

Jopromidi ei metaboloitu.

- Eliminaatio

Eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia annoksesta riippumatta.

Tutkitun annosalueen joprimidin keskimääräinen kokonaispuhdistuma on suuruudeltaan 106 ± 12 ml/min ja on samanlainen kuin munuaispuhdistuma, joka on 102 ± 15 ml/min. Jopromidi erittyykin lähes ainoastaan munuaisten kautta. Vain noin 2 % annetusta annoksesta erittyy ulosteessa 3 päivän kuluessa.

Noin 60 % annoksesta on erittyy virtsaan 3 tunnin kuluessa suonensisäisestä annosta. Keskimäärin 93 % annoksesta oli poistunut 12 tunnin kuluessa. Erittyminen oli lähes täydellistä 24 tunnin kuluessa.

Lumbaalialueen myelografiassa intratekaalisen annon jälkeen jopromidin eliminaatio plasmasta hidastuu ja eliminaation puoliintumisaika on $14,9 \pm 17$ tuntia. Noin 80 % jopromidista erittyy munuaisten kautta 72 tunnin kuluessa.

ERCP-tutkimuksen aikana sappi- ja/tai haimateihin annostelun jälkeen jodin pitoisuudet seerumissa palautuivat ennen antoa olevalle tasolle 7 vuorokauden kuluessa.

- Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Jopromidin farmakokineettiset parametrit ihmisillä muuttuvat suhteessa annokseen (esim. C_{max} , AUC) tai ovat annoksesta riippumattomia (esim. V_{ss} , $t_{1/2}$).

- Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Keski-ikäisillä (49-64-vuotiaat) ja iäkkäillä potilailla (65-70-vuotiaat), joiden munuaisten toiminta ei ole merkittävästi heikentynyt, plasman kokonaispuhdistuma keski-ikäisten potilasryhmässä oli 74-114 ml/min (keskiarvo 102 ml/min) ja iäkkäiden potilasryhmässä 72-110 ml/min (keskiarvo 89 ml/min). Tämä on vain marginaalisesti vähemmän kuin nuorilla terveillä koehenkilöillä (88-138 ml/min, keski-arvo 106 ml/min). Yksillölliset eliminaation puoliintumisajat olivat välillä 1,9-2,9 tuntia ja vastaavasti 1,5-2,7 tuntia. Verrattaessa edellä mainittuja arvoja terveiden nuorten vapaaehtoisten koehenkilöiden arvoihin, jotka vaihtelivat välillä 1,4-2,1 tuntia, terminaaliset puoliintumisajat ovat samanlaisia. Pienet erot johtuvat fysiologisesti iän myötä heikkenevästä glomerulusfiltraatitasosta.

Pediatriset potilaat

Jopromidin farmakokinetiikkaa lapsipotilailla ei ole tutkittu (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, jopromidin puoliintumisaika plasmassa on pitkittynyt heikentyneen glomerulusfiltraatitason mukaisesti.

Plasmapuhdistuma pieneni tasolle $49,4 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (CV = 53 %) potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $[CL_{CR}] > 30-80 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ja tasolle $18,1 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (CV = 30 %) dialyysistä riippumattomilla potilailla, joilla oli vaikea vajaatoiminta ($CL_{CR} 10-30 \text{ /min/1,73m}^2$).

Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 6,1 tuntia (CV = 43 %) potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen vajaatoiminta ($CL_{CR} > 30-80 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ja 11,6 tuntia (CV = 49 %) dialyysistä riippumattomilla potilailla, joilla oli vaikea vajaatoiminta ($CL_{CR} 10-30 \text{ /min/1,73m}^2$).

Virtsaan poistunut määrä 6 tuntia annoksen jälkeen oli 38 % potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen vajaatoiminta ja 26 % potilailla, joilla oli vaikea vajaatoiminta verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin, joilla yli 83 % annoksesta poistui. 24 tunnin kuluttua annoksen jälkeen poistuma oli 60 % potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen vajaatoiminta ja 51 % potilailla, joilla oli vaikea vajaatoiminta verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin, joilla yli 95 % annoksesta poistui.

Jopromidi voidaan poistaa hemodialyysin avulla. Noin 60 % jopromidiannoksesta poistuu 3 tuntia kestävässä dialyysin aikana.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta jopromidin eliminaatioon, koska se ei metaboloitu ja vain noin 2 % annoksesta erittyy ulosteiden kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten turvallisuusfarmakologiaa, toistuvan annon toksisuutta, genotoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta selvittäneiden tutkimusten tietojen perusteella valmistesta ei ole haittaa ihmiselle.

- **Systeeminen toksisuus**

Systeemisissä siedettävyytystutkimuksissa on selvitetty toistuvan päivittäisen iv-annostelun sekä viikoittaisen intratekaalisen annostelun systeemistä siedettävyyttä. Tutkimuksissa ei tullut esille sellaisia löydöksiä, jotka estäisivät tavanomaisen kerta-annoksen annon ihmiselle diagnostisessa tutkimuksessa.

- **Genotoksisuus, tuumorigeenisuus**

Genotoksisuustutkimuksissa (geeni-, kromosomi- ja perinnöllisyyskokeissa) *in vivo* ja *in vitro* ei osoitettu Ultravist-valmisteella olevan mutageenista vaikutusta.

Koska valmiste ei ole genotoksinen, ottaen huomioon sen metabolinen stabiilisuus, farmakokinetiikka ja sellaisten käyttöaiheiden puuttuminen, joilla on toksisia vaikutuksia nopeasti kasvaviin kudoksiin sekä Ultravist-valmisteen annostelu vain kerta-annoksena, ei ihmiselle ole olemassa todennäköistä tuumorigeenista riskiä.

- **Paikallinen siedettävyys ja kosketusherkestävyys**

Paikallista siedettävyyttä on selvitetty koe-eläintutkimuksissa, joissa on annettu sekä kerta-annos että toistuvia annoksia laskimonsisäisesti ja kerta-annos intra-arteriaalisti, intramuskulaaristi, suonen viereen, intraperitoneaalisesti, intratekaalisesti ja sidekalvolle. Näiden tutkimusten perusteella Ultravist-valmisteella ei ole tai on vain vähäisiä paikallisia vaikutuksia verisuoniin, verisuonia ympäröivään kudokseen, subraknoidaalitilaan tai ihmisen limakalvoon.

Kosketusherkestävyytystutkimuksissa ei ilmennyt herkistäviä ominaisuuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumkalsiumedetaatti,
kloorivetyhappo (pH:n säätöön),
trometamoli,
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Mahdollisten yhteensopimattomuuksien välttämiseksi Ultravist-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Kesto aika injektiopullon käyttöönoton jälkeen: 10 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytetään valolta ja röntgensäteiltä suojattuna, alle +30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

50 ml, 10 x 50 ml, 100 ml, 8 x 500 ml, 1 x 1000 ml, 4 x 1000 ml pulloa

Lasinen injektiopullo, jossa harmaa kumitulppa (klooributyylilastomeeri), alumiinikaulus sekä muovinen päällys (polypropyleeni).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ultravist-valmiste tulisi lämmittää kehonlämpöiseksi ennen käyttöä.

- Silmämääräinen tarkastus

Varjoaine tulee tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä, eikä sitä pidä käyttää, jos sen väri on voimakkaasti muuttunut, jos siinä näkyy hiukkasia (kiteet mukaan lukien) tai jos pakkaus on vahingoittunut. Ultravist-valmisteen lääkeainepitoisuus on korkea ja siksi kiteytymistä (valkoisia, pilvimäisiä esiintymiä ja/tai sedimenttiä pohjassa tai leijuvia kiteitä) saattaa esiintyä, mutta erittäin harvoin.

- Pullot

Ultravist injektioneste vedetään ruiskuun tai injektiopullo kiinnitetään infuusioletkuun juuri ennen käyttöä.

Injektiopullon kumitulpan saa lävistää vain yhden kerran, jotta vältetään kumitulpasta mahdollisesti irtoavien mikropartikkelien joutuminen varjoaineliuokseen. Kumitulpan lävistyksessä ja varjoaineen ruiskuun vetämisessä suositellaan käytettäväksi pitkää neulaa, jonka läpimitta on enintään 18 G (ja jossa reikä on neulan sivussa esim. Nocore-Admix neulat soveltuvat erityisen hyvin tähän käyttöön).

Tutkimuksessa potilaalle antamatta jäänyt varjoaineliuos hävitetään.

- Isot injektiopullot (vain suonensisäisessä annostelussa)

Seuraava koskee 500 ml:n ja 1000 ml:n pullojen käyttöä:

Varjoaine tulee annostella laitteella, joka on hyväksytty useiden annosten antoa varten.

Injektiopullon kumitulpan saa lävistää vain yhden kerran, jotta vältetään kumitulpasta mahdollisesti irtoavien mikropartikkelien joutuminen varjoaineliuokseen.

Varjoaine annetaan autoinjektorilla tai muilla menetelmillä, joilla varmistetaan varjoaineiden steriilitä.

Injektorista potilaaseen tuleva letku (potilaan letku) tulee vaihtaa jokaisen tutkimuksen jälkeen, sillä se on kontaminoitunut verellä.

Yhdisteletkut sekä kaikki injektiojärjestelmän kertakäyttöiset osat tulee hävittää infuusiopullon tyhjennyttyä tai viimeistään 10 tunnin kuluttua injektiopullon käyttöönotosta.

Kaikkia tarvikevalmistajan ohjeita tulee noudattaa.

Pulloon jäänyt käyttämätön varjoaine tulee hävittää 10 tunnin kuluttua injektiopullon käyttöönotosta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Schering Pharma Oy
Pansiontie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9688

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.6.1988/12.5.1999/1.11.2004/26.2.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.2.2012