

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Optiray 350 mg I/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, flerdosebeholder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 741 mg ioversol, tilsvarende 350 mg jod.

Osmolalitet: 780 mosmol/kg

Viskositet: 14,3 mPa·s (ved 25 °C)

Viskositet: 9 mPa·s (ved 37 °C)

Inneholder jod per ml: 350 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, flerdosebeholder.

Klar, fargeløs til gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemiddel er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Optiray 350 er et ikke-ionisk røntgenkontrastmiddel som er indisert for voksne for bruk ved angiografi av det kardiovaskulære systemet, som for eksempel koronar, perifer, visceral og renal angiografi, ved aortografi og venstre ventrikulografi. Optiray 350 er også indisert for voksne for computerbasert tomografi (CT) av hode og kropp, intravenøs urografi, venografi og intravenøs og intraarteriell digital subtraksjonsangiografi (i.a.-DSA og i.v.-DSA).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne: Anbefalt doseringsskjema

<u>Metode</u>	<u>Dosering</u>	<u>Maksimal totaldose</u>
Perifer angiografi	10-90 ml	250 ml
Venografi	50-100 ml	250 ml
Venstre ventrikulografi	30-50 ml	250 ml
Koronar arteriografi	1-10 ml	250 ml
Visceral angiografi	12-60 ml	250 ml
Aortografi	10-80 ml	250 ml
Renal angiografi	6-15 ml	250 ml
Urografi	50-75 ml	150 ml
Hode CT	50-150 ml	150 ml
Kropp CT	25-150 ml	150 ml
i.a.-DSA	5-80 ml	250 ml

Metode
i.v.-DSA

Dosering
30-50 ml

Maksimal totaldose
250 ml

Eldre:

Samme dosering som for voksne. Doseringen kan økes til den maksimale dosen i tilfeller hvor man kan forvente dårlig visning.

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt ved bruk av Optiray 350 til barn er ennå ikke vist. Dette legemiddelet skal derfor ikke brukes hos barn under 18 år inntil det foreligger tilgjengelige opplysninger. Men Optiray 300 kan brukes hos barn ved cerebral, perifer og visceral angiografi og ved intravenøs urografi.

Det anbefales at joderte kontrastmidler som administreres intravaskulært varmes opp til kroppstemperatur før injeksjonen. Som ved alle røntgenkontrastmidler bør man bruke lavest mulig dose som er nødvendig for å oppnå en adekvat visualisering.

Egnet gjenopplivningsutstyr bør være tilgjengelig.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor joderte kontrastmidler, virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Manifest hypertyrose.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelle kommentarer

Alvorlige eller fatale reaksjoner har blitt satt i forbindelse med administrering av joderte røntgenkontrastmidler. Det er viktig å være forberedt på å behandle enhver reaksjon på kontrastmidler.

Diagnostiske prosedyrer som involverer bruk av joderte intravaskulære kontrastmidler skal utføres under ledelse av personale som har kunnskap om og erfaring med de spesielle prosedyrer som skal utføres. En fullt utstyrt nødtralle, eller tilsvarende utstyr, og personale med kompetanse til å kunne oppdage og behandle alle typer bivirkninger bør alltid være tilgjengelig. Ettersom man vet at det har oppstått alvorlige forsinkede reaksjoner, må nødbehandlingsutstyr og kompetent personale være tilgjengelig i minst 30 til 60 minutter etter administrering.

Overfølsomhet

Pasienten bør også informeres om at allergiske reaksjoner kan utvikle seg opptil flere dager etter administrering; i slike tilfeller bør en lege konsulteres umiddelbart.

Forekomsten av alvorlige overfølsomhetsreaksjoner har ført til bruk av flere metoder for forhåndstesting. Forhåndstesting av en liten dose med det administrerte kontrastmidlet er imidlertid ikke tilstrekkelig pålitelig for å forutsi alvorlige reaksjoner og kan i seg selv være farlig for pasienten da det kan fremkalle bivirkninger. Det anbefales at en grundig vurdering av sykehistorien, med fokus på allergi og overfølsomhet, før injeksjonen av kontrastmidler, kan være mer treffsikker enn forhåndstesting når det gjelder å forutsi potensielle bivirkninger.

En sykehistorie med påviste allergier kontraindiserer ikke vilkårlig bruk av kontrastmidler når en diagnoseundersøkelse er nødvendig, men varsomhet bør utvises (se pkt. 4.3). Egnede hjelpemidler for nødhjelp skal være øyeblikkelig tilgjengelige.

Man bør overveie å gi antihistaminer og kortikosteroider på forhånd for å unngå eller redusere allergiske reaksjoner til et minimum. Rapporter viser at slik behandling på forhånd ikke forhindrer alvorlige, livstruende reaksjoner, men at hyppighet og alvorlighetsgrad kan reduseres.

Intoleranse overfor ioversol

Som alle andre røntgenkontrastmidler kan Optiray forårsake anafylaksi eller andre manifestasjoner av pseudoallergiske intoleransereaksjoner, for eksempel kvalme, oppkast, dyspné, erytem, urtikaria og hypotensjon. Det er observert hyppigere forekomster av slike reaksjoner hos pasienter med sykehistorie med bronkial astma, tidligere intoleransereaksjoner mot andre kontrastmidler eller en sykehistorie med allergi eller overfølsomhet. Hos slike pasienter bør man veie risikoene nøye opp mot fordelene (se pkt. 4.3).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)

SCAR kan utvikles fra én time til flere uker etter intravaskulær administrasjon av kontrastmiddel. Disse reaksjonene inkluderer Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Alvorlighetsgraden av reaksjonen kan øke og tiden til den inntreffer kan reduseres ved gjentatt administrasjon av et kontrastmiddel; profylaktiske legemidler vil kanskje ikke kunne forhindre eller dempe alvorlige, kutane bivirkninger. Unngå administrasjon av ioversol til pasienter med en tidligere alvorlig kutan bivirkning på ioversol.

Koaguleringsforstyrrelser

Den antikoagulerende virkningen til ikke-ioniske røntgenkontrastmidler har vist seg, *in vitro*, å være mindre enn tilsvarende virkning av konvensjonelle ioniske midler i sammenlignbare konsentrasjoner. Lignende resultater ble funnet i noen *in vivo* studier. Av denne grunn anbefales grundige angiografiske teknikker, f.eks. hyppig gjennomspyling av standard angiografiske katetre, og man bør unngå vedvarende kontakt mellom blod og kontrastmiddel i sprøyter og katetre.

Thyreoidelidelser

I rapporter om "tyreoidestorm" etter intravaskulær bruk av jodholdige røntgenkontrastmidler hos pasienter med hypertyreose eller med en autonomt fungerende skjoldbruskkjertel-knute, anbefales det at tilleggsrisiko hos disse pasientene vurderes før kontrastmidler brukes (se pkt. 4.3).

Kardiovaskulære sykdommer

Under angiografiske prosedyrer bør man ta hensyn til muligheten for omplassering av plakk eller skade på eller perforasjon av karvegger under håndtering av kateter og injisering av kontrastmiddel. Det anbefales å utføre testinjeksjoner for å sikre korrekt plassering av kateter.

Angiografi skal unngås, når dette er mulig, hos pasienter med homocystinuri på grunn av økt fare for trombose og emboli.

Pasienter med kongestiv hjertesvikt bør observeres i flere timer etter prosedyren, slik at forsinkede hemodynamiske forstyrrelser, som kan opptre i forbindelse med forbigående økning av den sirkulerende osmotiske belastningen, blir oppdaget.

Tromboemboliske lidelser

Hos pasienter med fremskredet aterosklerose, alvorlig hypertensjon, hjertedekompensasjon, senilitet, tidligere cerebral trombose eller emboli, må det utøves spesielt stor varsomhet. Kretsløpsreaksjoner, som f.eks. bradykardi, stigende eller fallende blodtrykk, kan oppstå hyppigere.

Lidelser i sentralnervesystemet

Det er observert alvorlige nevrologiske hendelser etter direkte injeksjon i cerebrale arterier eller kar som forsyner ryggmargen, eller i angiokardiografi som følge av utilsiktet oppfylling av halspulsårene. Det er ikke dokumentert noen årsakssammenheng med kontrastmiddelet, ettersom pasientens foregående tilstand og behandlingsteknikkene i seg selv er årsaksfaktorer.

Encefalopati har blitt rapportert ved bruk av ioversol (se pkt. 4.8). Kontrastindusert encefalopati kan gi symptomer og tegn på nevrologiske forstyrrelser slik som hodepine, synsforstyrrelse, kortikal blindhet, forvirring, krampeanfallet, koordinasjonsvansker, hemiparese, afasi, bevisstløshet, koma og cerebralt ødem. Symptomer oppstår som oftest i løpet av minutter til timer etter administrasjon av ioversol og opphører vanligvis i løpet av noen dager.

Faktorer som øker permeabiliteten til blod-hjernebarrieren letter passasjen av kontrastmiddelet inn i hjernevevet, noe som kan føre til reaksjoner i sentralnervesystemet, f.eks. encefalopati.

Ved mistanke om kontrastindusert encefalopati, skal egnet medisinsk behandling igangsettes og administrasjon av ioversol må ikke gjentas.

Nyresvikt

Kombinasjoner med nefrotoksiske legemidler skal unngås. Hvis dette ikke kan unngås, må overvåking av nyrefunksjonen intensiveres. Man må utøve varsomhet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, kombinert nyre- og leversykdom, diabetes mellitus, homozygot sigdcellesykdom, multiple myelomer eller annen paraproteinemi, anuri, spesielt når det administreres store doser. Alvorlige effekter på nyrene, inkl. akutt nyresvikt, kan oppstå hos disse pasientene. Risikoen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke en kontraindikasjon for prosedyren, men spesielle forholdsregler bør imidlertid tas, dette inkluderer opprettholdelse av normal hydrering og nøye overvåkning.

Effektiv hydrering før administrering av Optiray er veldig viktig, og dette kan redusere risikoen for nyreskade. Forberedende dehydrering er farlig og kan bidra til akutt nyresvikt.

Feokromocytom

Det bør utvises forsiktighet ved administrering av røntgentette kontrastmidler til pasienter hvor det er kjent eller er mistanke om feokromocytom. Dersom de mulige fordelene ved slike prosedyrer etter legens oppfatning oppveier de antatte risikoene, kan prosedyren gjennomføres. Mengden røntgentett kontrastmiddel som injiseres bør imidlertid begrenses til et absolutt minimum. Forhåndsmedisinering med α - og β -blokker er tilrådelig når mengden kontrastmiddel administreres intravaskulært, dette på grunn av risikoen for hypertensiv krise. Blodtrykket bør også måles gjennom hele prosedyren, og mulighet for behandling av en hypertensiv krise bør være tilgjengelig.

Homozygot sigdcellesykdom

Hos pasienter med homozygot sigdcellesykdom, kan hyperosmolære midler som ioversol føre til sigdcelledannelse i erytrocytter. Derfor kreves det en nøye vurdering før intraarteriell administrering av slike midler hos pasienter med homozygot sigdcellesykdom.

Ekstravasasjon

Optiray bør injiseres forsiktig så man unngår perivaskulær anvendelse. Dette er spesielt viktig hos pasienter med alvorlig arteriell eller venøs sykdom. Det kan imidlertid oppstå betydelig ekstravasering av Optiray, spesielt ved bruk av kraftinjektorer. Vanligvis tolereres dette uten vesentlig skade på vev når det anvendes konservativ behandling. Det er imidlertid rapportert isolerte tilfeller av alvorlig skade på vev (f.eks. ulcerasjon) hvor kirurgisk behandling har vært nødvendig.

Pasienter under anestesi

Generell anestesi kan være indisert for utførelsen av enkelte prosedyrer hos bestemte pasienter. Hos slike pasienter er det imidlertid rapportert hyppigere tilfeller av bivirkninger, sannsynligvis kan dette skyldes at pasienten ikke er i stand til å gjenkjenne uheldige symptomer, eller at narkosen har en blodtrykkssenkende virkning.

Venografi

Man bør utøve spesiell varsomhet hos pasienter hvor det er mistanke om flebitt, alvorlig ischemi, lokale infeksjoner eller komplett okklusjon av venesystemet.

Perifer angiografi

Røntgenkontrastmiddelet skal injiseres i en arterie der det finnes pulsasjon. Hos pasienter med thromboangiitis obliterans (Bürgers sykdom) eller stigende infeksjoner i kombinasjon med alvorlig ischemi skal angiografien utføres med spesiell varsomhet, hvis den utføres i det hele tatt.

Koronar arteriografi og venstre ventrikulografi

I forbindelse med disse undersøkelsene kan det oppstå hjertedekompensasjon, alvorlig arytmi, ischemi, og hjerteinfarkt.

Pediatrik populasjon

Hypotyreose eller forbigående suppresjon av tyreoidfunksjonen kan observeres etter eksponering for jodert kontrastmiddel.

Denne bivirkningen kan også observeres hos nyfødte hvis mødre har fått et jodert kontrastmiddel under graviditeten (se pkt. 4.6).

Forekomsten av hypotyreose hos pasienter under 3 år eksponert for joderte kontrastmidler, varierer mellom 1 % og 15 %, avhengig av alder og dosen med jodert kontrastmiddel.

Lav alder, svært lav fødselsvekt, prematur fødsel og tilstedeværelse av andre tilstander, slik som innleggelse på neonatal eller pediatrik intensivavdeling og hjertesykdommer er forbundet med økt risiko.

Pediatrike pasienter med hjertesykdommer kan ha størst risiko siden de ofte trenger høye doser kontrast under invasive hjerteprosedyrer som kateterisering og computerbasert tomografi (CT). Man bør være spesielt oppmerksom hos barn under 3 år fordi tilfeller av underaktiv skjoldbruskkjertel tidlig i livet kan være skadelig for motorisk-, hørsels- og kognitiv utvikling og kan kreve midlertidig substitusjonsbehandling med tyroksin (T4).

Skjoldbruskkjertelfunksjonen bør sjekkes hos alle pediatrike pasienter under 3 år innen 3 uker etter eksponering for jodert kontrastmiddel.

Hos nyfødte og spesielt hos premature nyfødte anbefales det å kontrollere TSH-nivået og T4, 7-10 dager samt én måned etter administrasjon av jodert kontrastmiddel.

Dersom hypotyreose påvises, skal skjoldbruskkjertelens funksjon overvåkes etter behov selv når erstatningsbehandling gis.

Innvirkning på laboratorietester

Joderte røntgenkontrastmidler, slik som ioversol, kan redusere skjoldbruskkjertelens kapasitet til å ta opp jod. Av denne grunn vil ikke resultatene av studier av PBI- (proteinbundet jod) og av opptak av radioaktiv jod, som er avhengige av jodberegning, avspeile nøyaktig skjoldbruskkjertelfunksjon før 16 dager etter administrering av joderte røntgenkontrastmidler. Tester av skjoldbruskkjertelfunksjonen som ikke er avhengige av jodberegninger, for eksempel prøver med opptak av T3 resin og total eller fritt tyroksin (T4), berøres imidlertid ikke av dette.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er rapportert følgende tilfeller av interaksjon etter administrering av andre joderte kontrastmidler. Det er allment akseptert at de kan settes i sammenheng med denne klassen av kontrastmidler.

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Metformin

Akutt nyresvikt har blitt satt i sammenheng med melkesyreacidose hos pasienter som får metformin på tidspunktet for en røntgenundersøkelse som inkluderer parenteral administrering av joderte kontrastmidler. Derfor skal inntaket av metformin stoppes før røntgenundersøkelsen hos diabetiske pasienter som tar metformin. Bruken av metformin skal ikke gjenopptas før etter 48 timer og skal bare påbegynnes igjen hvis nyrefunksjonen/serumkreatinin blir værende innenfor normalt område eller går tilbake til baseline.

Interleukin

I litteraturen finnes det eksempler på at pasienter som er behandlet med interleukin kan utvikle bivirkninger i større grad enn det som er beskrevet i pkt. 4.8 Bivirkninger. Årsaken til dette er ikke avklart ennå. I henhold til tilgjengelige opplysninger i litteraturen ble en økt eller forsinket forekomst av slike reaksjoner innen en periode på 2 uker observert etter administrering av interleukin.

Diuretika

Ved diuretikainduisert dehydrering har pasienter økt risiko for akutt nyresvikt ved bruk av jodert kontrastmiddel. Nøye overvåking er nødvendig for å sikre tilstrekkelig hydrering før administrasjon av ioversol. Den laveste nødvendige dosen med ioversol i samsvar med et diagnostisk resultat, bør brukes.

Vasopressorer

Arteriell injeksjon av røntgenkontrastmiddel bør aldri finne sted etter administrering av vasopressorer, ettersom disse forsterker nevrologiske virkninger svært mye.

Orale kolecystografiske midler

Det er rapportert tilfeller av nyretoksisitet hos enkelt pasienter med lever-dysfunksjon som ble gitt orale kolecystografiske midler og deretter intravaskulære kontrastmidler. Derfor skal administrering av alle typer intravaskulære røntgenkontrastmidler utsettes hos pasienter som nylig har fått et kolecystografisk kontrastmiddel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med henblikk på graviditet, det ufødte barnets utvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Det finnes ingen adekvate og godt kontrollerte studier hos gravide kvinner.

Det er ikke kjent om ioversol passerer morkakebarrieren eller går over i fosterets vev. Mange injiserbare kontrastmidler passerer imidlertid morkakebarrieren hos mennesker og later til å gå over i fosterets vev passivt.

Fordi teratologiske studier hos dyr ikke alltid kan forutsi menneskelig respons, må det utvises forsiktighet ved forskrivning til gravide kvinner. Ettersom røntgenundersøkelser av gravide kvinner imidlertid alltid innebærer en potensiell risiko, må man nøye veie risikoen opp mot fordelene. Hvis det finnes bedre og tryggere alternativer, bør man unngå røntgenundersøkelse med bruk av røntgenkontrastmiddel.

Ioversol inneholder jod som kan indusere føtal dystyreoidisme hvis undersøkelsen utføres mer enn 14 uker etter amenoré.

Hos nyfødte bør skjoldbruskkjertelfunksjonen overvåkes nøye den første leveuken dersom jodert kontrast ble administrert til moren under graviditeten. Det anbefales at skjoldbruskkjertelfunksjonen sjekkes igjen ved 2 ukers alder.

Amming

Man vet ikke om ioversol går over i morsmelken. Mange kontrastmidler som kan injiseres går imidlertid uendret over i morsmelken i et forhold på ca. 1 %. Selv om det ikke er påvist at det oppstår bivirkninger hos barn som ammes, må man på grunn av potensielle bivirkninger være forsiktig med å administrere intravaskulære røntgenkontrastmidler til ammende kvinner. Av hensyn til den potensielle risikoen for bivirkninger bør det vurderes å ta en dags pause i ammingen.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med henblikk på fertilitet hos mennesker. Det foreligger imidlertid ingen adekvate og godt kontrollerte kliniske studier på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det finnes ingen kjent innvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Men på grunn av faren for tidlige reaksjoner, anbefales det å vente 1 time etter injeksjonen før man kjører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Frekvensen av bivirkninger listet opp nedenfor er definert som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger som er forårsaket av bruk av Optiray-formuleringer er vanligvis uavhengig av doseringen. Vanligvis er de milde til moderate, kortvarige og forsvinner plutselig (uten behandling). Likevel kan selv milde bivirkninger være de første tegnene på en alvorlig generalisert reaksjon som kan finne sted en sjelden gang etter jodholdige kontrastmidler. Slike alvorlige reaksjoner kan være livstruende og fatale, og vil vanligvis påvirke det kardiovaskulære systemet. De fleste bivirkninger som kommer av Optiray-formuleringer oppstår innen minutter etter administrasjon, men allergiske reaksjoner mot kontrastmidler kan skje etter et opphold på noen timer eller opptil flere dager.

b. Sammendrag av bivirkninger i tabellform

Basert på kliniske studier erfarte 10 % til 50 % av pasientene mindre ubehag, herunder smerte-, varme- og kuldefølelse under injeksjonen og/eller forbigående vond smak i munnen. I en større undersøkelse etter at produktet ble godkjent for markedsføring, forekom det andre bivirkninger hos 1,1 % av pasientene. De mest hyppige var kvalme (0,4 %), hudreaksjoner som for eksempel urtikaria eller erytem (0,3 %) og oppkast (0,1 %). Alle andre reaksjoner forekom hos færre enn 0,1 % av pasientene.

Følgende bivirkninger har blitt registrert etter administrasjon av Optiray fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring, inkludert studier etter markedsføring.

Infeksiøse og parasittære sykdommer:

Sjeldne	rhinitt
---------	---------

Forstyrrelser i immunsystemet:

Svært sjeldne	anafylaktoid (overfølsomhet) reaksjon
Ikke kjent	anafylaktisk sjokk

Endokrine sykdommer:

Ikke kjent	hypotyreose*
------------	--------------

Psykiatriske lidelser:

Svært sjeldne	forvirringstilstand; agitasjon; angst
---------------	---------------------------------------

Nevrologiske sykdommer:

Mindre vanlige	svimmelhet; dysgeusi; hodepine; parestesi
Sjeldne	synkope; tremor;
Svært sjeldne	bevissthetstap; paralyse; taleforstyrrelser; somnolens; stupor; afasi; dysfasi; hypoestesi
Ikke kjent	anfall; kontrast encefalopati; amnesi; dyskinesi

Øyesykdommer:

Sjeldne	tåkesyn; hevelse i øyet; periorbitalt ødem
Svært sjeldne	allergisk konjunktivitt (inkludert øyeirritasjon, okular hyperemi, økt lakrimasjon, konjunktivalt ødem)
Ikke kjent	forbigående blindhet

Sykdommer i øre- og labyrint:

Sjeldne	vertigo
Svært sjeldne	tinnitus

Hjertesykdommer:

Sjeldne	takykardi
Svært sjeldne	hjerterblokk; arytni; angina pectoris; bradykardi; atrieflimmer; unormalt EKG
Ikke kjent	hjerrestans; ventrikkelflimmer; koronararteriespasme ekstrasystoler; palpitasjoner

Karsykdommer:

Mindre vanlige	økt blodtrykk
Sjeldne	hypotensjon; flushing
Svært sjeldne	cerebrovaskulær lidelse; flebitt; hypertensjon; vasodilatasjon
Ikke kjent	sjokk; trombose; vasospasme, cyanose, pallor

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Mindre vanlige	nysing
Sjeldne	larynksødem, laryngospasme, dyspné, larynksobstruksjon (inkl. tilsnøring i halsen, stridor); tett nese; hoste, halsirritasjon
Svært sjeldne	lungeødem; faryngitt; hypoksi
Ikke kjent	respirasjonsstans; astma; bronkospasme; dysfoni

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige	kvalme
Mindre vanlige	oppkast
Sjeldne	munntørrehet
Svært sjeldne	sialoadenitt; abdominalsmerter; tungeødem; dysfagi; økt spyttsekresjon
Ikke kjent	diaré

Hud- og underhudssykdommer:

Mindre vanlige	urtikaria, erytem, kløe
Sjeldne	utslett
Svært sjeldne	angioødem; hyperhidrose (inkl. kaldsvette)
Ikke kjent	legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS); akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP); erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) / toksisk epidermal nekrolyse (TEN)

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Svært sjeldne	muskelspasmer
---------------	---------------

Sykdommer i nyre- og urinveier:

Sjeldne	akutt vannlatingstrang
Svært sjeldne	akutt nyreskade; unormal nyrefunksjon; inkontinens; hematuri; redusert nyrekreatininclearance; økt karbamid i blodet
Ikke kjent	anuri; dysuri

Medfødte og familiære/genetiske sykdommer:

Ikke kjent

medfødt hypotyreose

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Svært vanlige	varmefølelse
Vanlige	smerte
Sjeldne	ansiktsødem; faryngealt ødem; kuldefølelse; tremor; frysninger
Svært sjeldne	brystsmerte, reaksjoner på injeksjonsstedet (inkl. smerte, erytem og blødning opptil nekrose spesielt etter ekstravasasjon); malaise; asteni; fatigue; føle seg unormal, ødem, tretthet
Ikke kjent	feber

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger kan klassifiseres som følgende:

- Overfølsomhets- eller anafylaktoide reaksjoner er vanligvis milde til moderate med symptomer som utslett, kløe, urtikaria og rhinitt.
Alvorlige reaksjoner kan imidlertid forekomme. Alvorlige anafylaktiske reaksjoner påvirker generelt det kardiovaskulære og respiratoriske systemet. Disse kan være livstruende og inkluderer anafylaktisk sjokk, hjerte- og respirasjonsstans, laryngospasme, angiødem (slik som larynksødem), larynksobstruksjon (inkl. tilsnøring i halsen, stridor) eller lungeødem. Fatale tilfeller er rapportert.
Pasienter med tidligere allergiske reaksjoner har økt risiko for å utvikle en overfølsomhetsreaksjon. Andre type 1-reaksjoner (umiddelbare) inkluderer symptomer som kvalme og oppkast, hudutslett, dyspné, hevelse i øyet, periorbitalt ødem, allergisk konjunktivitt rhinitt, nysing, tett nese, hoste, halsirritasjon, parestesi eller hypotensjon.
- Vasovagale reaksjoner, dvs. svimmelhet eller synkope som resultat av enten kontrastmiddelet eller av prosedyren.
- Kardiologiske bivirkninger under hjertekateterisering, dvs. angina pectoris, EKG - forandringer, hjertearytmi, ledningsforstyrrelser, samt koronar arteriespasme og trombose som kan være fremkalt av kontrastmiddelet eller prosedyren.
- Nefrotoksiske reaksjoner hos pasienter med eksisterende nyreskader eller skader på kar i nyrene, for eksempel nedsatt nyrefunksjon med økt kreatininnivå. Disse bivirkningene er forbigående i de fleste tilfellene. Det er observert akutt nyresvikt i enkelte tilfeller.
- Nevrotoksiske reaksjoner etter intraarteriell injeksjon av kontrastmiddelet, for eksempel visuelle forstyrrelser, forvirring, paralyse, kramper eller anfall. Disse symptomene er vanligvis forbigående og forsvinner spontant innen noen timer eller dager. Pasienter med eksisterende skade på blod/hjerne-barrieren kan ha økt risiko for å utvikle nevrotoksiske reaksjoner.
- Lokale reaksjoner ved injeksjonsstedet, for eksempel hudutslett, hevelse, vasospasme og inflammasjon. Slike reaksjoner oppstår sannsynligvis oftest på grunn av ekstravasasjon av kontrastmidlet. Forlenget paravasasjon kan nødvendiggjøre kirurgisk behandling.
- Ekstravasasjon kan forårsake alvorlige vevsreaksjoner, herunder blemmedannelse og avflassende hud, og omfanget er avhengig av mengden og konsentrasjonen av kontrastmiddelløsningen i vevene.

d. Pediatrisk populasjon

Sikkerheten og effekten av Optiray 350 hos barn er ikke vist.

*Skjoldbruskkjerteldysfunksjon ble observert hos pediatriske pasienter i alderen 0–3 år etter administrasjon av joderte midler ugjennomtrengelige for røntgenstråler.

e. Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Som for alle joderte røntgenkontrastmidler kan overdoser av Optiray potensielt være fatale og ha virkning på det respiratoriske og kardiovaskulære systemet. Behandlingen skal være symptomatisk. Dialyse kan brukes for å fjerne Optiray fra blodet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vannløselig, nefrotropisk, lav-osmolært røntgenkontrastmiddel
ATC-kode: V08AB07

Optiray 350 er et ikke-ionisk røntgenkontrastmiddel. Intravaskulær injeksjon av Optiray gjør karene i kontrastmiddelets strømningsvei ugjennomskinnelige, noe som gjør en radiografisk visualisering av de indre strukturene mulig inntil signifikant hemodilusjon oppstår.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den farmakokinetiske profilen til Optiray, sammen med produktets hydrofile egenskaper og et svært lavt bindingsnivå til serum og plasmaproteiner, indikerer at Optiray distribueres innen det ekstracellulære væskeområdet og blir eliminert raskt via nyrene ved filtrasjon i glomeruli. Den gjennomsnittlige ($\pm$ se) halveringstiden etter doser på 50 ml og 150 ml var henholdsvis $113 \pm 8,4$ og 104 ± 15 minutter. Elimineringen via feces er ubetydelig. Det er ikke observert nevneverdig metabolisme, avjodering eller biotransformasjon av Optiray.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske tester av Optiray er det ikke gjort funn som er av relevant betydning for forskriving ved vurdering av preparatets sikkerhet brukt ved godkjente indikasjoner, andre enn de som allerede er inkludert i øvrige punkter i preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Trometamol, trometamolhydroklorid,
natriumhydroksid og/eller saltsyre (for pH: 6,0 til 7,4),
natriumkalsiumedetat
vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Gjenstående oppløsning etter bruk skal kasseres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Skal ikke utsettes for røntgenstråler. Oppbevares ved høyst 30 °C. Optiray kan oppbevares i en måned ved 37 °C i en kontrastmiddelvarmer med sirkulerende luft. Kasser oppløsningen om den er misfarget eller inneholder partikler.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Optiray 350 er emballert i ufargede flasker som består av glass av type I. Flaskene er utstyrt med 32 mm gummipropp i bromobutyl, laget av lateksfri bromobutyl og beskyttelse av aluminium. Pakningsstørrelse: 1x 500 ml og henholdsvis 5x 500 ml, 6x 500 ml, og 10x 500 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser og eskestørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Instruksjoner for bruk, håndtering og destruksjon

Følgende instruksjoner skal følges under bruk av Optiray 500 ml flasker: Optiray 500 ml flasker skal bare brukes med apparater for administrering, for eksempel infusjonspumper eller doble injektorer (dual head injector) som skal være utstyrt med pålitelige koplingsslanger. Optiray 500 ml flasker har en gummipropp som bare skal gjennomstikkes en eneste gang. Apparatprodusentens instruksjoner må følges. De volumer av Optiray i 500 ml flasker som ikke er oppbrukt ved slutten av dagen, skal kasseres.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Guerbet
BP 57400
95943 Roissy CdG Cedex
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-5040

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2008-05-07

Dato for siste fornyelse: 2012-02-23

10. OPPDATERINGSDATO

08.02.2023