

1. LEGEMIDLETS NAVN

Anatera 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 100 mg fluorescein (som 113,2 mg fluoresceinnatrium)

Et 5 ml hetteglass inneholder 500 mg fluorescein (som 566 mg fluoresceinnatrium)

Inneholder natrium (fra fluoresceinnatrium og natriumhydroksid) ved mengder opptil 1,45 % (cirka 3,15 mmol) per dose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar, rød-oransje oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk for diagnostiske formål.

For fluoresceinangiografi av øyebunnen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne personer, inkludert eldre:

Injiser 5 ml Anatera 100 mg/ml injeksjonsvæske raskt inn i albuven etter at det er tatt forholdsregler for å unngå bloduttredelse. Når det brukes et høysensitivt bildesystem, f.eks. skannerlaseroftalmoskop, bør dosen reduseres til 2 ml Anatera 100 mg/ml injeksjonsvæske.

Pediatrisk populasjon:

Det er ikke blitt forsket på bruk av Anatera 100 mg/ml injeksjonsvæske hos barn, og det finnes ingen data om dosetilpasning. Derfor bør ikke Anatera 100 mg/ml injeksjonsvæske brukes av pasienter under 18 år, da produktets effekt og sikkerhet i denne gruppen ikke er fastlagt.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (glomerulusfiltrasjon under 20 ml/min):

Begrenset erfaring hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (glomerulusfiltrasjon under 20 ml/min) antyder at en justering av dosen ikke er nødvendig på generell basis, selv om det er mulig at pasienter med nedsatt nyrefunksjon har en forlenget utskillingstid (se pkt. 5.2).

Ved bruk hos dialysepasienter: Reduser dosen til 2,5 ml (et halvt hetteglass)

Administrasjonsmåte og fluoresceinangiografi

Anatera 100 mg/ml injeksjonsvæske skal kun administreres av kvalifiserte leger med teknisk ekspertise i å bruke og tolke fluoresceinangiografi.

Kun til intravenøs bruk.

Skyll IV-kanyler før og etter injisering av legemidler med steril natriumkloridoppløsning (0,9 %) for å unngå fysiske uforlikelighetsreaksjoner. Injiser dosen raskt (1 ml per sekund anbefales vanligvis) i albuvenen etter at det er tatt forholdsregler for å unngå bloduttredelse. Bruk en 23-gauge butterfly-nål for injeksjon. Luminesens oppstår vanligvis i retina og i årehinnekar etter 7 til 14 sekunder.

For instruksjoner vedrørende riktig administrasjon/bruk av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.2 og pkt. 6.6..

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Anatera 100 mg/ml injeksjonsvæske skal ikke injiseres intratekalt eller intraarterielt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fluoresceinnatrium kan forårsake alvorlige intoleransereaksjoner.

Ved alvorlige intoleransereaksjoner ved førstegangsangiografi bør en vurdere fordelene ved en eventuell ny fluoresceinangiografi opp mot risikoen for alvorlige hypersensitivetsreaksjoner (som i noen tilfeller har fatale utfall).

Slike intoleransereaksjoner er alltid uforutsigbare, men de opptrer hyppigere hos pasienter som tidligere har opplevd en bivirkning etter injeksjon av fluorescein (andre symptomer enn kvalme og oppkast), hos pasienter med allergi i historikken, som mat- eller legemiddelindusert urtikaria, astma, eksem, allergisk rhinitt eller hos pasienter med bronkial astma i historikken.

Intradermale hudtester er ikke pålitelige når det gjelder å forutsi slike intoleransereaksjoner, og de kan derfor være farlige å bruke. En konsultasjon hos allergispesialist bør foretas for å stille en slik diagnose.

Fordeler og risiko i forbindelse med angiografiprosedyren må vurderes hos pasienter med hjertesykdom, diabetes mellitus og flere konkomittante medikamentbehandlinger (spesielt betablokkere, se pkt. 4.5).

Alle allerede eksisterende systemiske tilstander som påvirker nyrefunksjonen, kan utgjøre ytterligere risiko for pasienten. Legen må utvise medisinsk skjønn basert på økt serumkreatinin, pasientens alder, sykehistorie og nåværende helsetilstand for å fastslå potensiell risiko vs. nytte før bruk av Fluorescein.

I litteraturen er det hevdet at fluorescein-angiografi (FA) kan forårsake kontrastindusert nefropati (CIN) basert på økt serumkreatinin. CIN er en mulig risikofaktor for progresjon av terminal nyresykdom.

Før angiografien må pasienten oppgi detaljert informasjon for å avdekke eventuelle sykehistorier vedrørende kardiopulmonale sykdommer, allergi eller samtidig bruk av andre legemidler (for eksempel betablokkere, inkludert øyedråper) (se pkt. 4.5). Hvis undersøkelsen er svært viktig for en pasient som er identifisert å være i risikozonen for overfølsomhetsreaksjoner og for en pasient som blir behandlet med betablokkere (inkludert øyedråper), bør denne undersøkelsen utføres under tilsyn av en lege med erfaring innen akuttmedisin (gjenopplivning). Betablokkere kan redusere vaskulære kompensasjonsreaksjoner på anafylaktisk sjokk og redusere effekten av adrenalin ved kardiovaskulær kollaps. Legen må gjøre seg kjent med samtidig behandling med betablokkere før injeksjon av fluoresceinnatrium.

Premedikasjon kan gis. Risikoen for at legemidlet gir alvorlige bivirkninger, gjelder imidlertid fortsatt. Premedikasjon omfatter hovedsaklig orale H1-antihistaminer, etterfulgt av kortikosteroider, før

injeksjon av fluorescein. På grunn av den lave forekomsten av slike bivirkninger, anbefales ikke slik premedikasjon for alle pasienter.

Risikoen for hypersensitivitetsreaksjoner med fluoresceinnatrium krever:

- nøye overvåking av pasienten av øyelegen som utfører undersøkelsen, gjennom hele undersøkelsen og minst 30 minutter etterpå;
- bevaring av intravenøs tilgang i minst 5 minutter, for å behandle en mulig alvorlig bivirkning uten forsinkelser;
- å ha riktig utstyr tilgjengelig i tilfelle behov for akutt gjenopplivning. Dette innebærer oppretting av en ekstra intravenøs tilgang som er nødvendig for eventuelt å gjenopprette plasmavolum (ved saltvannssoppløsning eller kolloidløsning) og intravenøs administrering av anbefalt dose adrenalin (se pkt 4.5).

Obs!

Påse at det ikke oppstår ekstravasasjon, da den høye pH-verdien i fluoresceinløsningen kan føre til alvorlige, lokale vevsskader (store smerter i armen i flere timer, hudavfall, overfladisk flebitt). Det må påses at nålespissen står i riktig intravenøs posisjon. Hvis ekstravasasjon oppstår, skal injiseringen avbrytes umiddelbart. Det må treffes tiltak for behandling av skadet vev og for smertelindring.

Hvis det utføres en røntgenprosedyre innen 36 timer etter injeksjonen (maksimal tid før fluoresceinet forlater kroppen), kan dette føre til økt synlighet av ekskresjonsorganene i røntgenbildet, noe som kan føre til feiltolkninger.

Dette legemidlet inneholder 72, 45 mg natrium per 5 ml hetteglass. Dette tilsvarer 3,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fluorescein er et relativt inert fargestoff, og det er ikke rapportert om spesifikke studier på legemiddelinteraksjoner. Det er rapportert noen få tilfeller av potensiell interaksjon med organiske aniontransportører og interferens med visse laboratorietester. Fluorescein kan påvirke visse blod- og urinverdier i 3 til 4 dager etter inntak. Vær oppmerksom ved overvåking av bruk av terapeutisk legemiddelovervåking for legemidler med smalt terapeutisk vindu, f.eks. digoksin og kinidin. Sammensetninger som inhiberer eller konkurrerer med den aktive transporten av organiske anioner (f.eks. probenecid) kan påvirke fluoresceinets systemiske profil.

Samtidig bruk av Anatera 100 mg/ml injeksjonsvæske med betablokkere (inkludert øyedråper) forårsaker sjelden anafylaktiske reaksjoner.

Betablokkere kan redusere vaskulære kompensasjonsreaksjoner på anafylaktisk sjokk og redusere effekten av adrenalin ved kardiovaskulær kollaps, noe som kan kreve intensivbehandling med legemidler og eventuelle gjenopplivingstiltak (se pkt. 4.4).

Samtidig intravenøs injeksjon av andre oppløsninger eller en blanding av Anatera 100 mg/ml injeksjonsvæske og andre oppløsninger skal unngås, da mulige interaksjoner ikke kan utelukkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen eller begrensede data for bruk av Anatera 100 mg/ml injeksjonsvæske hos gravide kvinner. Dyrestudier har ikke gitt indikasjoner på teratogene effekter (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak bør bruk av Anatera 100 mg/ml injeksjonsvæske unngås under graviditeten.

Amming

Fluoresceinnatrium skilles ut i morsmelk etter systemisk administrasjon i opptil 7 dager. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Etter fluoresceinangiografi skal amming stanses i 7 dager, og melken som pumpes ut i denne perioden skal kastes.

Fertilitet

Det er ikke utført studier for å vurdere hvilken effekt intravenøs administrasjon av Anatera har på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Hvis mydriase er nødvendig for undersøkelser med fluorescensangiografi, påvirkes synsskarpheten, noe som igjen påvirker evnen til å reagere i trafikken eller bruk av maskiner. Pasienten må gjøres oppmerksom på at vedkommende har forbud mot å kjøre bil eller betjene farlige maskiner til synsevnen er normal igjen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De hyppigst rapporterte bivirkningene av behandlingen var kvalme, oppkast, synkope og pruritus. Mindre hyppige, men mer alvorlige bivirkninger er blitt rapportert kort tid etter fluoresceininjeksjon, f.eks. angioødem, respiratoriske lidelser (bronkospasme, larynksødem og respirasjonsvikt), anafylaktisk sjokk, hypotensjon, bevisstløshet, krampeanfall, respirasjonsstans og hjertestans.

Liste over bivirkninger i tabellformat

Følgende bivirkninger ble vurdert som behandlingsrelaterte og er klassifiserte på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $\leq 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $\leq 1/1000$) eller svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) eller er ikke kjente bivirkninger (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organsystemklassifisering	MedDRA-terminologi (v. 16.0)
Forstyrrelser i immunsystemet:	<i>Mindre vanlige:</i> overfølsomhet <i>Sjeldne:</i> anafylaktisk reaksjon <i>Svært sjeldne:</i> anafylaktisk sjokk
Nevrologiske sykdommer:	<i>Vanlige:</i> synkope <i>Mindre vanlige:</i> dysfasi, parestesi, svimmelhet, hodepine <i>Svært sjeldne:</i> krampe <i>Ikke kjent:</i> cerbrovaskulær hendelse, vertebrobasilarinsuffisiens, bevisstløshet, tremorer, hypoestesi, tap av smak
Hjertesykdommer:	<i>Sjeldne:</i> hjertestans <i>Svært sjeldne:</i> angina pectoris, bradykardi, takykardi <i>Ikke kjent:</i> hjerteinfarkt
Karsykdommer:	<i>Mindre vanlige:</i> tromboflebitt <i>Sjeldne:</i> hypotensjon, sjokk <i>Svært sjeldne:</i> hypertensjon, vasospasme, vasodilatasjon, blekhet, hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:	<i>Mindre vanlige:</i> hoste, hoven hals <i>Sjeldne:</i> bronkospasme <i>Svært sjeldne:</i> respirasjonsstans, lungeødem, astma, larynksødem, dyspné, nasalt ødem, nysing <i>Ikke kjent:</i> halsirritasjon
Gastrointestinale sykdommer:	<i>Svært vanlige:</i> kvalme <i>Vanlige:</i> abdominalt ubehag, oppkast <i>Mindre vanlige:</i> magesmerter <i>Ikke kjent:</i> brekninger

Hud- og underhudssykdommer:	<i>Vanlige:</i> pruritus <i>Mindre vanlige:</i> urtikaria <i>Ikke kjent:</i> utslett, kaldsvette, eksem, erytmi, hyperhidrose, misfarging av huden
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	<i>Vanlige:</i> bloduttredelse <i>Mindre vanlige:</i> smerter, hetetokter <i>Ikke kjent:</i> brystmerter, ødem, ubehag, asteni, frysninger

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

En gulaktig misfarging av huden kan forekomme, men forsvinner normalt etter 6 til 12 timer. Urin, som også kan få en sterk gulfarge, vil få en normal farge etter 24 til 36 timer.

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

Det forventes ingen toksiske virkninger pga. den lave risikoen for overdosering med Anatera 100 mg/ml injeksjonsløsning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Diagnostika, fargestoffer, ATC-kode: S01JA01

Fluoresceinnatrium er et fluorokrom brukt i legemidler som et kontrastmiddel. Fluorescein brukes til å synliggjøre blodkarene i øyebunnen (angiografi av retina og årehinne).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon:

Innen 7 til 14 sekunder etter intravenøs administrasjon i albuvenen, vises fluoresceinet vanligvis i sentralarterien i øyet. I løpet av få minutter etter intravenøs administrasjon av fluorescein, oppstår det en gulaktig misfarging av huden. Fargen begynner å forsvinne 6 til 12 timer etter dosering. Flere estimater av distribusjonsvolum indikerer at fluorescein distribueres godt inn i interstitielle rom (0,5 l/kg).

Biotransformasjon:

Fluorescein omdannes raskt til fluoresceinmonoglukuronid. Etter intravenøs administrasjon av fluoresceinnatrium (14 mg/kg) i 7 friske personer, ble omtrent 80 % av fluorescein i plasma omdannet til glukuronidkonjugat etter en periode på 1 time etter dosering, noe som indikerer en relativt rask konjugering.

Eliminasjon:

Fluorescein og dets metabolitter skilles hovedsaklig ut gjennom nyrene. Etter intravenøs administrasjon er urinen lett selvlysende i 24 til 36 timer. Det er estimert en nyreclearance på 1,75 ml/min/kg og en leverclearance (grunnet konjugasjon) på 1,50 ml/min/kg. Systemisk clearance av fluorescein er for det meste fullført 48 til 72 timer etter administrasjon av 500 mg fluorescein. Selv om det er mulig at pasienter med nedsatt nyrefunksjon har en forlenget utskillingstid, antyder den

begrensede erfaringen med slike pasienter (glomerulusfiltrasjon under 20 ml/min) at en justering av dosen ikke er nødvendig på generell basis.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data for natriumfluorescein indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetsstudier av enkelt doser.

Fluorescein viste ikke reproduksjonstoksiske effekter på rotter og kaniner. Fluorescein krysser morkakebarrieren. Etter intravenøs bruk av 500 mg/kg kunne det påvises en intens fluorescens i både foster og fostervann.

Mutagene studier viste ingen indikasjon på mutagene effekter grunnet fluoresceinnatrium.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumhydroksid (for pH-justering)
Saltsyre (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

Dette produktet må ikke administreres i samme infusjonsslange som andre injeksjonsløsninger med sur pH (spesielt antihistaminer) (se pkt. 4.2 for informasjon om kanyler). Dette er for å unngå fysiske uforlikeligheter.

Når hetteglasset er åpnet, må det brukes umiddelbart.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25° C.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glasshetteglass (type I) med grå gummipropp av klorobutyl og aluminiumsforsegling med flipp-lokk av polypropylen.

Pakning med 12 hetteglass à 5 ml injeksjonsvæske

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Oppløsningen må kun brukes hvis den er klar og uten partikler.

Kun til engangsbruk. Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Anatera 100 mg/ml injeksjonsvæske må ikke brukes hvis hetteglasset er skadet på noen som helst måte.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Alcon Nordic A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4388

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

02.05.2007 / 05.09.2012

10. OPPDATERINGSDATO

21.03.2022