KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
UROGRAFIN® % 76 IV Enjeksiyon ve İnfüzyon İçin Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin maddeler: 1 mL çözeltide 100 mg sodyum amidotrizoat ve 660 mg meglumin amidotrizoat içerir.
Yardımcı maddeler: Herbir mL çözelti 0,1 mg sodyum kalsiyum edetat içerir.
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Çözelti (enjeksiyon ve infüzyon için)
Berrak, partikül içermeyen çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
- İntravenöz *(i.v.)* ve retrograd urografi
- Ayrıca tüm anjiografik tetkikler ve artrografi dahil olmak üzere intraoperatif kolanjiografi, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi (ERCP), siyalografi, fistulografi, histerosalpingografi ve diğer muayene yöntemleri için de uygundur.

UROGRAFIN , miyelografi, ventrikülografi ya da sisternografi'de olası nörotoksik yan etkilerden dolayı kullanılmaz.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi :
İntravasküler kullanım için dozaj
Kontrast maddenin intravasküler uygulanması mümkünse hasta yatar durumdayken yapılmalıdır. Uygulamadan sonra hasta en az yarım saat gözlem altında tutulmalıdır çünkü reaksiyonların çoğu bu süre içinde ortaya çıkar.
Doz, hastanın yaşına, ağırlığına, kalp debisine ve genel durumuna bağlı olarak değişebilir. Belirgin kardiyovasküler veya renal yetmezlik şikayetleri olan ve genel durumu kötü olan hastalarda, kontrast madde dozu mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır. Bu hastaların renal fonksiyonlarının incelemeden sonraki en az 3 gün süresince izlenmesi tavsiye edilir.
Ayrı enjeksiyonlar arasında, interstisyel sıvının damar yatağına geçmesi sonucu yükselmiş olan serum ozmolalitesini normale getirmesi için organizmaya yeterli zaman tanınmalıdır. Bunun için, uygun hidrasyon yapılmış hastalar için 10-15 dakikalık bir süre gereklidir. Erişkinlerde total dozun 300-350 mL'yi aşmasını gerektiren özel durumlar olduğunda ilave su ve gerekiyor ise elektrolitler de verilmelidir.

Önerilen dozlar
İntravenöz Ürografi
Enjeksiyon: UROGRAFIN *i.v.* ürografi için uygundur.
Genellikle 20 mL/dak.'lık bir enjeksiyon hızı ile uygulanır. Kalp yetmezliği olan hastalara, eğer 100 mL veya daha fazla hacimde uygulanacak ise, uygulamanın en az 20-30 dakikada yapılması önerilir.

Yetişkinler
UROGRAFIN'in dozu 20 mL'dir. Dozun 50 mL'ye yükseltilmesi, tanısal verimi orantılı olarak artırmaktadır. Özel endikasyonlar için gerek duyulduğunda, dozu daha da artırmak mümkündür.

Film çekme zamanları
En iyi böbrek parenkimi görüntüsü, kontrast maddenin uygulanmasının hemen sonunda çekilen filmlerle sağlanmaktadır. Böbrek pelvisi ve üriner yolun görüntülenmesi için ilk film, kontrast madde enjeksiyondan 3-5 dak. sonra, ikinci film ise 10 - 12 dak. sonra çekilir. Genç hastalar için erken, yaşlı hastalar için ise geç zamanlı film çekimi seçilmelidir.
Yeni doğanlarda, süt çocukları ile küçük çocuklarda ilk filmin enjeksiyondan hemen sonra 2 dakika içinde çekilmesi önerilir. Yeterince kontrast alınamaması, daha geç zamanlı filmleri gerekli kılabilir.

İnfüzyon
Yetişkinler ve adölesanlar: UROGRAFIN 100 mL'lik şişe. Genel olarak infüzyon zamanının 5 dakikanın altında ve 10 dakikanın üzerinde olmaması gerekir.
Kalp yetmezliği olan hastalar için 20-30 dakikalık infüzyon süresi gereklidir.
Kompresyon, yenidoğanlarda ve infantlarda her zaman; çocuklarda, adölesanlarda ve erişkinlerde ise yüksek miktarda kontrast madde verilmesi durumlarında, artmış diürez drenajın obstrükte olması halinde yüksek basınç ile fornikslerde rüptüre yol açabileceği için, kontrendikedir. Bununla birlikte, organik dolum defektlerinin fonksiyonel olanlardan ayırt edilebilmesi amacı ile infüzyonun bitmesinden 10 dakika sonra kompresyon uygulanabilir.

Film çekme zamanları
İlk film infüzyonun bitimine doğru çekilmelidir. Sonraki filmler, takip eden 20 dakika içinde veya ekskretuvar bozukluk durumlarında daha sonra da çekilebilirler.

Anjiyografi
UROGRAFIN anjiyografik tetkikler için de uygundur. UROGRAFIN, aortografi, anjiyokardiyografi, koroner arteriyografi gibi özellikle, yüksek iyot konsantrasyonu gerektiren anjiyografik tetkikler için tercih edilir. Doz, klinik probleme, inceleme tekniğine ve incelenen vasküler bölgenin özelliğine ve hacmine bağlıdır.

Vücut boşluklarına uygulanması
Kontrast maddenin, artrografi, histerosalpingografi ve özellikle ERCP enjeksiyonları esnasında floroskopi ile monitorize edilmesi gerekir.

Retrograd ürografi
Yaklaşık %30'luk çözelti (***spesifik klinik sorun ve hastaya bağlı olarak 5-20 mL 1:1 oranında serum fizyolojik ile seyreltilmiş UROGRAFIN %76)*** retrograd ürografi için genellikle yeterlidir.
Düşük sıcaklık uyarımına bağlı üreteral spazmlardan kaçınmak için kontrast ortamının vücut sıcaklığına ulaşana kadar ısıtılması tavsiye edilir.

Uygulama şekli:
Beslenme önerileri
Abdominal anjiografi ve ürografide, bağırsakların fekal materyalden ve gazdan arındırılması diagnostik verimi artırır. İncelemeden önceki iki gün, hasta, özellikle fasulye, nohut, mercimek gibi gaz yapan besinlerden, salatalardan, meyvelerden, siyah ve taze ekmekten ve her türlü pişmemiş sebzeden uzak durmalıdır. İncelemeden önceki gün saat 18.00'den itibaren hasta hiç bir şey yememelidir. Ayrıca, gece bir laksatif uygulamak uygun olabilir. Buna rağmen yeni doğanlarda, süt çocuklarında ve küçük çocuklarda incelemeden önce uzun süre aç bırakılma ve laksatif uygulanması kontrendikedir.

Hidrasyon
İntravasküler kontrast madde verilmeden önce ve sonra yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Bu özellikle multipl miyelomlu, nefropatisi olan diabetes mellituslu, poliürili, oligürili, hiperürisemili hastalar için olduğu gibi, yeni doğanlar, süt çocukları, küçük çocuklar ve yaşlı hastalar için de geçerlidir. Su ve elektrolit dengesi bozuklukları incelemeden önce düzeltilmelidir.

Anksiyete
Belirgin heyecan durumu, anksiyete ve ağrı, yan etki riskini arttırabilir veya kontrast maddeye bağlı reaksiyonları şiddetlendirebilir. Bu hastalara bir sedatif verilebilir.

Ön test
Herhangi bir öngörü değeri olmadığından, az miktarda kontrast maddenin test dozu kullanılarak sensitivite testi yapılması önerilmez. Ayrıca, test dozu da kendi başına ciddi ve hatta fatal hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilir.

Kullanımdan önce ısıtma
Kullanımdan önce vücut sıcaklığına ısıtılan kontrast madde daha iyi tolere edilir ve azalan viskozite nedeniyle daha kolay enjekte edilir. Bir ısıtıcı kullanılarak, inceleme gününde gerekli olacağı hesaplanan miktar kadar şişe 37°C'ye kadar ısıtılmalıdır. Güneş ışınından korunduğunda, daha uzun süreli ısıtmaların da kimyasal saflığı değiştirmediği gösterilmiştir. Ancak bu süre üç ayı aşmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği: Veri yoktur. Böbrek fonksiyon değerleri normale dönene dek kontrast madde uygulaması ertelenmelidir.
Karaciğer yetmezliği: Ciddi böbrek yetmezliğinin yanısıra aynı zamanda ciddi karaciğer yetmezliği durumu da varsa, kontrast maddenin vücuttan atılması ciddi anlamda gecikebilir ve hemodiyaliz gerekli olabilir.
Pediyatrik popülasyon:
1 yaşın altındaki çocuklar ve özellikle yenidoğanlar elektrolit dengesizliğine ve hemodinamik değişikliklere çok hassastır. Verilen kontrast madde miktarı, radyolojik işlemin teknik performansı ve hastanın durumu hususunda dikkatli olunmalıdır.

Tam olgunlaşmamış nefronun ultrafiltratı fizyolojik olarak konsantre etme yeteneğinin henüz zayıf olması, UROGRAFIN 'in relatif olarak yüksek dozlarına gereksinim doğurmaktadır.

1 yaşa kadar	7 - 10 mL
1 - 2 yaş	10 - 12 mL
2 - 6 yaş	12 - 15 mL
6 - 12 yaş	15 - 20 mL
12 yaş üzerinde	erişkin dozu

Geriyatrik popülasyon: Yaşlılarda yapılmış klinik çalışma bulunmaması nedeniyle, doz ayarlamasının gerekli olup olmadığına dair veri yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Manifest hipertiroidizm,
- Dekompanse kalp yetmezliği,
- Histerosalpingografi için gebelik veya pelvis boşluğunun akut iltihabi süreçleri,
- ERCP için akut pankreatit,
- İyot içeren kontrast maddeye karşı kanıtlanmış ya da muhtemel hipersensitivitede

kontrendikedir.

UROGRAFIN, nörotoksik semptomları (ağrı, konvülsiyonlar ve sıklıkla ölüm ile sonlanan koma) provoke edebileceği için miyelografi, ventrikülografi ve sisternografi tetkiklerinde kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Takip eden uyarı ve önlemler her türlü uygulama için geçerli olmasına rağmen, bahsedilen riskler intravasküler uygulamalarda daha yüksektir.

Aşırı duyarlılık

UROGRAFIN gibi radyo-kontrast maddelerin kullanımından sonra bazen alerjiye benzer hipersensitivite reaksiyonları gözlemlenmiştir (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu reaksiyonlar genellikle hafif solunum zorluğu, cilt kızarması (eritem), ürtiker, kaşıntı veya fasiyal ödem gibi belirgin ve ciddi olmayan respiratuvar ya da kutanöz semptomlar şeklinde belirir. Anjio – ödem, subglottik ödem, bronkospazm ve alerjik şok gibi ciddi olaylar olasıdır. Genellikle bu reaksiyonlar kontrast maddenin verilmesinden sonraki bir saat içinde meydana gelirler. Fakat seyrek olguda gecikmiş reaksiyonlar da görülebilir (saatler – günler sonra).

Aşırı duyarlı hastalar veya iyotlu kontrast maddelere karşı önceden reaksiyon gösterenlerin ciddi bir reaksiyon ile karşılaşma olasılıkları daha fazladır.

Kontrast madde enjeksiyonundan önce, hastaya alerji (deniz ürünleri alerjisi, saman nezlesi, ürtiker gibi), radyografik maddelere veya iyoda duyarlılık ile bronşiyal astım öyküsü sorulmalıdır; bu durumdaki hastalarda bildirilen advers ilaç reaksiyon insidansı daha yüksek olduğundan, antihistaminikler ve/veya glukokortikoidler ile premedikasyon düşünülmelidir.

Bronşiyal astımlı hastalar, bronkospazm veya hipersensitivite reaksiyonu açısından özellikle risk altındadır.

Hipersensitivite reaksiyonları, beta bloker kullanan hastalarda özellikle bronşiyal astım varlığında ağırlaşabilir. Bundan başka, beta bloker kullanan hastaların, hipersensitivite reaksiyonlarının beta agonistler ile standart tedavisine dirençli olabileceği göz önüne alınmalıdır.

Şayet hipersensitivite reaksiyonları görülürse (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler) hemen kontrast madde uygulaması kesilir ve –şayet gerekliyse– venöz yoldan spesifik tedaviye başlanmalıdır.

Bu nedenle intravenöz kontrast madde uygulamaları için damar içine yerleştirilen fleksibl

kanüllerin kullanılması önerilir. Acil durumlarda hemen karşı müdahalede bulunabilmek için, uygun ilaçlar, endotrakeal tüp ve bir respiratör el altında bulundurulmalıdır.

Tiroid disfonksiyonu
İyotlu kontrast maddeler tiroid fonksiyonunu engelleyebilir, şiddetlendirebilir veya hipertiroidi ve tireotoksik krizi indükleyebilir; bu nedenle, özellikle bilinen veya şüphelenilen hipertiroidi ya da guatr bulunan hastalarda dikkatli bir risk-yarar değerlendirmesi yapılmalıdır.

Bilinen veya şüphelenilen hipertiroidi bulunan hastalara UROGRAFIN uygulanmadan önce tiroid fonksiyonlarıyla ilgili test yapılması ve/veya önleyici tireostatik ilaç kullanımı düşünülebilir.

Aşırı iyot maruziyeti tedavi gerektirebilen hipotiroidiye yol açabileceği için, gebelik sırasında anne üzerinden veya neonatal dönemde UROGRAFIN maruziyeti olan yenidoğanlarda, özellikle erken doğan bebeklerde, tiroid fonksiyonlarının izlenmesi önerilir.

Kardiyovasküler hastalıklar
Özellikle kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı gibi ciddi kalp hastalığı olan hastalarda şiddetli reaksiyon riski daha fazladır.

Yaşlılar
Yaşlılarda sık görülen vasküler patoloji ve nörolojik bozukluklar nedeni ile iyotlu kontrast maddelere karşı aşırı reaksiyon riski artmaktadır.

Sağlık durumunun çok kötü olması
Genel durumu çok kötü olan hastalarda tetkik gereksiniminin dikkatle gözden geçirilmesi gerekebilir.

İntravasküler Kullanım
Böbrek yetmezliği
Geçici böbrek yetmezliği çok seyrek olguda görülebilir. Kontrast madde uygulamasını takip eden akut böbrek yetmezliğine karşı koruyucu önlemler şunları içerir:
Renal hastalık anamnezi, önceden var olan böbrek yetmezliği, daha önce de kontrast madde uygulamasından sonra böbrek yetmezliği, diabetik nefropati, volüm kaybı, multipl miyelom, yaşın 60'dan büyük olması, ilerlemiş vasküler hastalık, paraproteinemi, şiddetli ve kronik hipertansiyon, gut, tekrarlayan ve yüksek dozlar almak zorunda olan hastalar gibi yüksek riskli hastaların tanınması.
Kontrast madde verilmeden önce risk altındaki hastalarda yeterli hidrasyon sağlanmalı, tercihen intravasküler infüzyon, tetkik öncesi ve sonrasında ve kontrast madde böbrekler tarafından temizlenene kadar devam etmelidir.
Kontrast madde temizlenene kadar böbrekler üzerinde ilave yük yaratacak nefrotoksik ilaçlar, oral kolesistografik ajanlar, arteryel klempler, renal arter anjioplastisi ve majör cerrahi gibi girişimlerden kaçınmak gerekmektedir.
Yeni bir kontrastlı inceleme, renal fonksiyon, inceleme öncesi değerlere dönene kadar ertelenmelidir.
İyotlu kontrast madde, dializ işlemi sırasında temizlendiğinden, dializdeki hastalar radyolojik girişimler için kontrast madde alabilirler.

Metformin tedavisi
Renal olarak atılan intravasküler radyo-kontrast maddelerin kullanımı böbrek fonksiyonlarında

geçici bozulmalara neden olabilir. Bu da biguanid kullanan hastalarda laktik asidozla sonuçlanabilir.
Bir önlem olarak, biguanidler uygulamadan 48 saat önce kesilmeli, uygulamadan sonra da en az 48 saat kullanılmamalıdır ve ancak normal renal fonksiyon yerine geldikten sonra yeniden başlanmalıdır.

Kardiyovasküler hastalıklar
Kapak hastalıkları ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda kontrast madde verilmesi belirgin hemodinamik değişikliklere yol açabilir. Daha önceden kalp hastalığı olanlarda ve yaşlı hastalarda, iskemik EKG değişikliklerini ve majör aritmileri de içeren reaksiyonlar daha sıktır.
Kalp yetmezliği olan hastalarda kontrast maddenin intravasküler enjeksiyonu pulmoner ödeme neden olabilir.

Merkezi sinir sistemi (MSS) bozuklukları
Akut serebral enfarktı, akut intrakraniyal hemoraji ve kan beyin bariyeri hasarı oluşturan başka hastalıkları, serebral ödemi veya akut demiyelinizasyonu olan hastalarda kontrast maddenin intravasküler tatbikinde özellikle dikkatli olunması gerekmektedir. İntrakranial tümörler veya metastazlar ve epilepsi öyküsü iyotlu kontrast madde verilmesinden sonra konvülsif atak insidansını arttırabilir. Kontrast madde uygulanması serebrovasküler hastalıklara, intrakranial tümörlere veya metastazlara, dejeneratif ve enflamatuvar patolojilere bağlı nörolojik semptomları arttırabilir. Kontrast maddenin intraarteryel enjeksiyonu vazospazma ve serebral iskemik fenomenlere neden olabilir. Semptomatik serebrovasküler hastalıkları olanların, yeni felçlilerin ve sık geçici iskemik atak geçiren hastaların nörolojik komplikasyon riski daha fazladır.

Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu
Şiddetli renal yetmezlikte, şiddetli hepatik fonksiyon bozukluğu da mevcut ise kontrast maddenin vücuttan atılması ciddi olarak gecikebilir ve bu durum muhtemelen hemodiyaliz gerektirir.

Miyelom ve paraproteinemi
Miyelom ve paraproteinemi kontrast madde uygulanmasını takip eden böbrek bozuklukları oluşmasını kolaylaştırabilir. Yeterli hidrasyon zorunludur.

Feokromositoma
Feokromositomalı hastalarda intravasküler kontrast madde uygulamasını takiben ciddi (bazen kontrol edilemez derecede) hipertansif krizler gelişebilir. Bu hastalarda alfa adrenerjik reseptör blokerleri ile premedikasyon önerilir.

Otoimmun bozukluğu olan hastalar
Önceden otoimmun bozukluğu olan hastalarda şiddetli vaskülit veya Stevens-Johnson benzeri sendrom olguları bildirilmiştir.

Miyastenia Gravis
İyotlu kontrast madde uygulanması miyastenia gravis semptomlarını arttırabilir.

Alkolizm
Akut veya kronik alkolizm kan-beyin bariyeri permeabilitesini arttırabilir. Bu da kontrast maddenin serebral dokuya geçişini kolaylaştırarak, muhtemel MSS reaksiyonlarına yol açar. Nöbet eşiğinin düşmüş olma olasılığı nedeniyle de alkoliklerde ve ilaç bağımlılarında da

dikkatli davranılmalıdır.

Koagülasyon
İyonik iyotlu kontrast maddeler, kan koagülasyonunu *in vitro* olarak noniyonik kontrast maddelerden daha güçlü inhibe ederler. Bununla birlikte vasküler kateterizasyon uygulayan tıbbi personelin tromboembolik olayların gelişimi için kontrast maddelerin yanısıra işlemin süresi, enjeksiyon sayısı, kateter ve şırınga materyali, altta yatan hastalık durumu ve birlikte uygulanan diğer medikasyon gibi birçok faktörün etkili olduğunu akılda tutmaları gerekir. Bu nedenle vasküler kateterizasyon uygulayan kişinin belirtilen faktörlere dikkat etmesi ve uygulamaya bağlı tromboz ve embolizm riskini minimize etmek için anjiyografi tekniğine, kateterin işlem süresince sık olarak serum fizyolojik ile irrige edilmesine (mümkün ise heparinli olarak) ve işlemin süresinin mümkün olduğunca kısa tutulmasına azami özen göstermesi gerekir.
Plastik şırıngaların cam şırıngaların yerine kullanılmasının *in vitro* koagülasyon olasılığını azalttığı ancak tamamen gidermediği bildirilmiştir.
Homosistinürili hastalarda tromboz ve embolizm riskinin artmış olması nedeniyle dikkatli olunması önerilir.

Vücut boşluklarında kullanım
Histerosalpingografi uygulamadan önce gebeliğin ekarte edilmiş olması gerekir. Safra kanalının veya salpinkslerin enflamasyonu, kolanjiyografi, ERCP veya histerosalpingografi uygulamalarını takiben reaksiyon riskini artırır.

UROGRAFIN her dozunda (20 mL'lik) 72,58 mg (veya 3,16 mmol) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
İnterlökin kullanan hastalarda kontrast maddelere karşı gecikmiş reaksiyonların (ateş, kızarıklık, grip benzeri semptomlar, eklem ağrısı ve kaşıntı gibi) prevalansı daha yüksektir.

Diagnostik testler ile etkileşim
Böbrek yolu ile itrah edilen iyot içerikli radyo-kontrast ilaçların uygulanmasından sonra, tiroid hastalıklarının tanısı için kullanılan radyoizotopların tiroid dokusu tarafından tutulumunun iki hafta ve bazen daha uzun süre azalacağı göz önünde tutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon: Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
UROGRAFIN'in doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:
UROGRAFIN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Meglumin veya sodyum amidotrizoat ile yapılan reprodüktif toksikolojik çalışmalar, UROGRAFIN'in gebelik

sırasında yanlışlıkla kullanımını takiben teratojenik veya başka embriyotoksik potansiyeline yönelik belirti ortaya koymamaktadır.

Gebe hastalarda kontrast maddelerin kullanımının güvenli olduğu yeteri kadar gösterilmemiştir. Bu neden ile mümkünse gebelik sırasında radyasyon uygulamasından kaçınılmalı ve kontrast maddeli veya kontrastsız X–ışını incelemesinin faydaları, olası riskleri ile dikkatle karşılaştırılmalıdır.

Laktasyon dönemi:
UROGRAFIN gibi renal olarak elimine edilen kontrast maddeler, anne sütüne çok az miktarlarda geçerler. Sınırlı veriler, anneye diatrizoik asid tuzları uygulanmasının, emzirilen çocuğa risk oluşturma olasılığının düşük olduğunu göstermektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite:
Veri yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Bütün iyotlu kontrast maddelerde olduğu gibi, intravasküler uygulamadan sonra seyrek vakada araç ve makine kullanımını bozması muhtemel olan gecikmiş reaksiyon olasılığı vardır.

4.8 İstenmeyen etkiler
Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100, <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İntravasküler kullanım
İyotlu kontrast madde kullanımı ile bağlantılı yan etkiler genellikle hafif–orta şiddetli ve geçici karakterlidir. Bununla birlikte, şiddetli ve hayatı tehdit edici reaksiyonlar, hatta ölüm bildirilmiştir. İyonik kontrast madde alan hastalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonu görülme prevalansı % 12'den, buna karşılık non-iyonik kontrast madde uygulanan hastalarda % 3'den fazladır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın: Hafif anjioödem, konjunktivit, öksürme, kaşıntı, rinit, hapşırma ve ürtiker
Kullanılan miktardan ve kullanım yolundan bağımsız olarak ortaya çıkan bu reaksiyonlar, şokun başlangıç aşamasının ilk belirtileri olabilir. Kontrast madde uygulaması hemen kesilmeli ve -şayet gerekliyse- venöz yolla spesifik tedaviye başlanmalıdır (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, bronkospazm, larinks spazmı veya ödemi sık olmayarak görülebilir. Acil tedavi gerektiren şiddetli reaksiyonlar, bilinç kaybına varması mümkün periferik vazodilatasyon ve bunu takip eden hipotansiyon, refleks taşikardi, dispne, ajitasyon, konfüzyon ve siyanozun eşlik ettiği dolaşım reaksiyonu olarak ortaya çıkabilir.

Seyrek: Gecikmiş kontrast madde reaksiyonları (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri), çoğunlukla hafif ve genellikle deri reaksiyonları şeklinde ortaya çıkan sistemik hipersensitivite.
Bununla birlikte şiddetli hipersensitivite reaksiyonu olasılığı tamamen göz ardı edilemez.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Ağrı
Yaygın olmayan: Serebral anjiyografide ve arteriyel dolaşım ile kontrast maddenin beyine yüksek konsantrasyonlarda ulaştığı diğer işlemlerde baş dönmesi, sersemlik hali ve baş ağrısı, ajitasyon veya konfüzyon, amnezi, konuşma, görme ve işitme bozukluğu, konvülsiyonlar, tremor, parezi/parestezi, fotofobi, geçici körlük, koma ve somnolans gibi geçici nörolojik komplikasyonlar eşlik edebilir. İnmeye neden olan ciddi, izole vakalarda ölümcül tromboembolik olaylar nadir durumlarda bildirilmiştir.

Kardiyak hastalıkları
Yaygın olmayan: Kalp hızı, kan basıncı, kalp ritmi ve fonksiyonunda klinik açıdan anlamlı geçici bozukluklar, kardiyak arrest
Seyrek: Acil tedavi gerektiren şiddetli reaksiyonlar, bilinç kaybına varması mümkün periferik vazodilatasyon ve bunu takip eden hipotansiyon, refleks taşikardi, dispne, ajitasyon, konfüzyon ve siyanozun eşlik ettiği dolaşım reaksiyonu, miyokard enfarktüsüne neden olan ciddi tromboembolik olaylar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın: Solunum hızında geçici düzensizlik, dispne, solunum güçlüğü ve öksürük
Seyrek: Solunum arresti ve pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıkları
Yaygın: Mide bulantısı, kusma
Yaygın olmayan: Abdominal ağrı

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Hafif anjioödem, vazodilatasyonun eşlik ettiği ani kızarıklık reaksiyonları, ürtiker, kaşıntı ve eritem
Seyrek: Mukokutanöz sendromlar (ör: Stevens–Johnson veya Lyell sendromu)

UROGRAFIN de dahil kontrast maddelerin damar dışına çıkması lokal ağrıya ve ödeme neden olur fakat genellikle sekel bırakmadan düzelir.

Böbrek ve idrar hastalıkları
Seyrek: Böbrek hasarı, renal yetmezlik

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Yaygın: Isınma hissi, baş ağrısı, lokal ağrı (periferik anjiyografi uygulanmasında)
Yaygın olmayan: Fenalık hissi, üşüme veya terleme, vazovagal reaksiyonlar, tromboflebit, venöz tromboz
Seyrek: Vücut sıcaklığı değişimleri ve tükürük bezlerinin şişmesi
Çok seyrek: Enflamasyon ve doku nekrozu

Vücut boşluklarında kullanım
Vücut boşluklarına uygulanmasıyla ortaya çıkabilecek reaksiyonlar seyrektir. Uygulama alanından yavaş emilime ve öncelikle difüzyon kontrollü süreçlerle bütün organizmaya dağılımına bağlı olarak bu reaksiyonların çoğunluğu uygulamadan saatler sonra ortaya çıkar.
ERCP'yi takiben amilaz düzeylerinde bir miktar artış görülmesi sıktır. ERCP'yi takip eden asiner opaklaşmanın ERCP sonrası gelişen pankreatit riski ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Nadir olguda nekrotizan pankreatit bildirilmiştir.

Histerosalpingografi ile bağlantılı vazovagal reaksiyonlar sık değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; fax: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
İnsanlarda kaza sonucu intravasküler aşırı doz hallerinde infüzyon ile su ve elektrolit kayıpları karşılanmalıdır. Renal fonksiyon takip eden en az 3 gün boyunca izlenmelidir.
Gerekli olduğunda, hastanın sistemlerinden kontrast madde yükünü elimine etmek için hemodiyaliz kullanılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: İyotlu, suda çözülebilir, nefrotropik, yüksek osmolar X-ray kontrast madde
ATC kodu: V08AA01

UROGRAFIN'in kontrast veren etken maddeleri, X-ışınlarını absorbe eden iyodun kimyasal stabil bağlı bulunduğu amido (dia-) trizoik asidin tuzlarıdır. UROGRAFIN'in enjektabl solüsyonunun fiziksel ve kimyasal özellikleri aşağıdaki gibidir:

UROGRAFIN	
Iyot konsantrasyonu (mg/mL)	370
Osmolalite (osm/kg H_2O) 37°C de	2,10
Viskosite (mPa·s)	
20°C de	18,5
37°C de	8,9
Dansite (g/mL)	
20°C de	1,418
37°C de	1,411
pH değeri	6-7

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler
Emilim:
Uygulanabilir değildir.

Dağılım:
İntravenöz enjeksiyondan sonra plazma proteinlerine bağlanma oranı % 10'dan azdır.
1 mL UROGRAFIN %60 / kg/ vücut ağırlığı intravenöz bolus enjeksiyonundan 5 dakika sonra 2- 3 g iyot / litre plazmaya karşılık gelen bir konsantrasyon beklenebilir. 3 saatlik sürede, kan seviyeleri ilk 30 dakika içinde görece hızlı bir şekilde düşer, takiben yarılanma ömrü 1-2 saattir. Amidotrizoik asit eritrositlere penetre olmaz ve intravasküler uygulama sonrasında hücre dışı alanda çok çabuk dağılır. Bunun yanında sağlam kan-beyin engelini aşamamaktadır ve ancak minimal bir miktarda anne sütüne geçmektedir.

Biyotransformasyon:
Herhangi bir metabolit gösterilememiştir.

Eliminasyon:
Diagnostik amaçlar için tavsiye edilen dozlarda amidotrizoik asit glomerüler filtrasyona uğrar. Enjeksiyonu takiben verilen dozun %15'i kimyasal bir değişikliğe uğramadan 30 dakika içinde, %50'yi aşan miktarı ise 3 saat içinde idrar ile itrah edilir.
Klinik kullanımda geçerli olan dozaj sahası dahilindeki dozlarda UROGRAFIN'in dağılımı ve eliminasyonuna yönelik kinetik veriler değişmemektedir. Dozun iki misline yükseltilmesi ya da yarı yarıya düşürülmesi, belirli bir zaman dilimi içinde meydana gelen kan seviyesine ve elimine edilen kontrast madde miktarına aynı oranlarda yansımaktadır. Ancak 2 misli bir dozun kullanımında ozmotik diürez de artacağından, kontrast maddenin idrardaki konsantrasyonu aynı oranda artmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Renal fonksiyon bozukluğunda amidotrizoat ekstrarenal olarak karaciğer yolu ile, ancak belirgin şekilde daha az oranda olmak üzere elimine edilir. Renal kontrast madde ekstrakorporal hemodializ yoluyla kolayca vücuttan uzaklaştırılabilir. Dokulardan eliminasyon uygulama yerinden bağımsız olarak kısa bir sürede tamamlanır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Sistemik toksisite
Hayvanlardaki akut toksisite çalışmalarından elde edilen sonuçlar UROGRAFIN kullanımını takiben akut intoksikasyon riskinin olmadığını göstermektedir.
Tekrarlanan günlük intravenöz uygulamayı takiben meglumin- veya sodyum amidotrizoat ile yapılan deneysel sistemik tolerans çalışmalarında, insanlarda tek bir diagnostik uygulamaya ters hiçbir bulgu bulunmamıştır.

Genotoksik potansiyel, tümorigenisite
Genotoksisite ile ilgili çalışmalarda amidotrizoatların ne *in vivo* ne de *in vitro*'da mutagenik etkileri gözlenmemiştir. Tümorigenisite çalışmaları yapılmamıştır.
Genotoksik etkilerinin olmaması, metabolik stabilitesi, farmakokinetiği, amidotrizoatın hızlı büyüyen dokularda toksik etkisinin olmaması ve sadece tek doz uygulandığı göz önüne alınırsa, insanlarda belirgin tümörijenik etki riski bulunmamaktadır.

Lokal tolerans ve kontakt-hassaslaştırıcı etki potansiyeli
UROGRAFIN kullanılarak yapılan lokal intramüsküler irritasyon çalışması dışında, UROGRAFIN'in lokal toleransına ilişkin hayvanlar üzerinde hiçbir deneysel çalışma yapılmamıştır. Ancak, meglumin amidotrizoat ile, paravenöz, intraperitonal, intravenöz ve Fallop tüplerine uygulamayı takiben lokal tolerans çalışmaları yürütülmüştür. Dahası, sistemik tolerans çalışmalarında, meglumin amidotrizoat ve sodyum amidotrizoatın mükerrer intravenöz uygulamayı takiben uygulamanın yapıldığı bölgeler incelenmiştir.
Bu çalışmalar, insanlarda kan damarlarında, mukoza ve seröz membranlarda advers lokal etki beklenmesi hakkında hiçbir bulgu vermemektedir. İnadvertan paravasküler uygulamadan sonra hafif şiddette lokal intolerans reaksiyonları oluşabilir.
Hayvanlarda yapılan kontakt-hassaslaştırıcı etki ile ilgili çalışmalar, amidotrizoatın hassaslaştırıcılık potansiyeli olduğuna dair bir bulgu vermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum kalsiyum edetat

Enjeksiyon için su

6.2. Geçimsizlikler

Kontrast madde olası geçimsizliğe engel olmak için başka bir ilaç ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf Ömrü

60 ay.
Ambalajın ilk açılışından sonra bir gün içinde tüketilmeli ve artık kalan madde atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Işıktan ve iyonize radyasyondan korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Plastik muhafazlı, plastik kapaklı metal kapişonlu renksiz cam şişe, 50 mL ve 100 mL

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Gözlem
UROGRAFIN berrak, renksiz – solgun sarı kullanıma hazır bir solüsyon olarak hazırlanmıştır. Ciddi renk bozukluklarında, içerisinde partiküllü materyel bulunduğunda ve taşıyıcı kap hasarlarında kontrast madde kullanılmamalıdır.

İşlem
İnceleme öncesine kadar kontrast madde şırıngaya çekilmemeli veya infüzyon şişesine infüzyon seti takılmamalıdır.
Solüsyonun içine kapaktan büyük miktarda mikropartikül geçişini önlemek için, lastik kapak bir kereden fazla delinmemelidir. Kapağı delmek ve kontrast maddeyi çekmek için uzun uçlu ve en çok 18 G çaplı kanüllerin kullanılması önerilir (Nocore – Admix gibi yandan delikli çekme için yapılmış kanüller özellikle uygundur).
Bir inceleme seansında kullanılmayan kontrast madde solüsyonları atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No:53
34770 Ümraniye – İstanbul
Tel: (0216) 528 36 00
Faks: (0216) 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

94/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.03.1994
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.....