KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAMİRAY 370 mg/ml iv/intraartiküler/intratekal enjeksiyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

1 ml'de 370 mg iyoda eşdeğer 755,2 mg iopamidol bulunmaktadır.

Yardımcı madde(ler):

Kalsiyum disodyum edetat (0,39 mg) içermektedir.
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjektabl Çözelti
Berrak, renksiz ya da hafif sarı çözelti, gözle görülür partikül içermez.

4. KLİNİK BİLGİLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Non-iyonik, suda çözünen ve yalnızca tanısal kullanım amaçlı radyografik kontrast madde.

Nöroradyoloji
- Myeloradikülografi
- Sisternografi
- Ventrikülografi

Anjiyografi
- Serebral arteriografi
- Koroner arteriografi
- Torasik aortografi
- Abdominal aortografi
- Anjiyokardiografi
- Selektif visseral arteriografi
- Periferik arteriografi
- Venografi

Dijital substraksiyon anjiyografi (DSA)
- Serebral arterlerin DSA'sı
- Periferik arterlerin DSA'sı
- Abdominal arterlerin DSA'sı

Ürografi
- İntravenöz ürografi

Diğer endikasyonlar

- BT'de kontrast artırma
- Artrografi
- Fistülografi
- Histerosalpingografi

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi: Dozaj ve uygulama hızı; uygulama yolu, klinik sorun, teknik, görüntülenecek bölge ve donanımın yanısıra hastanın yaşı, vücut ağırlığı ve durumuna (böbrek fonksiyonu, kalp fonksiyonu, v.b.) bağlı olarak değişebilir. Dozlar volüm (ml) cinsinden; kilogram (kg) başına, tek enjeksiyon miktarı başına ya da özellikle pediatrik kullanımda kilogram (kg) vücut ağırlığı başına olacak şekilde tanımlanabilir. Etkili olan en düşük doz kullanılmalıdır.

Nöroradyoloji

	Konsantrasyon (mg I/ml)	Önerilen Doz (ml)
Myeloradikülografi	300	5-15
Sisternografi ve ventrikülografi	300	3-15

Anjiyografi

	Konsantrasyon (mg I/ml)	Önerilen Dozaj (ml)
Serebral arteriyografi	300	bolus başına 5-10
Koroner arteriyografi	370	bolus başına 8-15
Anjiyokardiyografi	370	1,0-1,2/kg
Torasik aortografi	370	1,0-1,2/kg
Abdominal aortografi	370	1,0-1,2/kg
Selektif viseral arteriyografi	300-370	incelenecek damar bölgesine bağlıdır
Periferik arteriyografi	300-370	40-50
Dijital substraksiyon anjiyografi	370	incelenecek damar bölgesine bağlıdır
Venografi (flebografi)	300	30-50

Ürografi

Bu tip inceleme için önerilen dozaj erişkinler için 30-50 ml'dir. Non-iyonik ajanla daha az belirgin osmotik diürez oluşumu, PAMİRAY 370'i özellikle hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar ve yenidoğanlar için uygun hale getirmektedir. Bu yeni kontrast madde majör böbrek yetmezliği olan hastalarda dahi tanısal olarak yararlı nefrografi yapılmasını sağlamaktadır.

Diğer tanısal işlemler

	Konsantrasyon (mg I/ml)	Önerilen Dozaj (ml)
BT taramasında kontrastın arttırılması	300-370	0,5-2/kg
Artrografi	300	
Fistülografi	300	
Histerosalpingografi	300-370	5-20

BT taramalarında kontrastın arttırılması için PAMİRAY intravenöz yolla bolus şeklinde, damla infüzyonu şeklinde ya da bu iki yöntemin kombinasyonu şeklinde enjekte edilebilir.
İnfüzyon şeklinde uygulama eski jenerasyon BT donanımına sınırlı iken spiral BT ve yeni multislice (çok kesitli) BT ile özellikle arteriyel fazda kontrast artışının hedeflendiği incelemelerde bolus uygulanması önerilmektedir.
Yavaş donanımda infüzyon önerilirken hızlı donanımda bolus enjeksiyonu tercih edilir. Histerosalpingografide, artrografi ve fistülografide olduğu gibi enjekte edilecek total doz hastanın yaşına, vücut ağırlığına ve klinik durumuna bağlıdır.

Uygulama şekli: İntravasküler ve intratekal kullanım için kontrast madde solüsyonu vücut ısısına kadar ısıtılmalıdır.
Kullanımdan önce kabın ve kapağın hasar görmemiş olduğundan emin olmak için ürünü inceleyiniz.
Kontrast solüsyonu aseptik koşullar altında ve steril şırıngalar kullanılarak çekilmelidir. Kateterler ve kanüller ile ya da bunlar olmaksızın yapılan intravasküler ya da intratekal uygulama maksimum aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir. Şişe açıldığı zaman derhal kullanılmalıdır. Kontrast maddenin herhangi bir artığı atılmalıdır.
Tekrar kullanılabilir donanım kullanıldığı takdirde, geriye kalan arıtıcı ile kontaminasyon kalıntısı olmadığından emin olmak için özel bir dikkat gösterilmelidir. Diğer iyotlu kontrast maddelerde olduğu gibi PAMİRAY da bakır içeren metal yüzeylerle (örneğin; pirinç) reaksiyona girebilir ve dolayısıyla kontrast maddeyle bakır içeren donanımın kullanımından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği: "Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi" başlığı altındaki **"Ürografi"** bölümüne bakınız.
Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliğinde kullanımına ilişkin özel bir durum bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon: PAMİRAY 370 enjeksiyonluk solüsyon, pediyatrik ürografide özellikle yenidoğanlarda ve böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilmektedir.
Geriyatrik popülasyon: Doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye ve suda çözünür kontrast maddeye ve/veya iyota ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlık.
- İntratekal uygulama: Kortikosteroidlerin iopamidol ile birlikte intratekal uygulanması kontrendikedir **("4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri"** bölümüne bakınız).
- Doz aşımı riski nedeniyle teknik yetersizlik durumunda acil myelografi tekrarı kontrendikedir.
- Histerosalpingografi: Gebelerde veya gebelik şüphesi olanlarda ya da akut inflamasyon durumunda kadın üreme sisteminin incelenmesi kontrendikedir **("4.6. Gebelik ve laktasyon"** bölümüne bakınız).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nadiren iopamidol solüsyonlarında kristalizasyon olayı meydana gelebilir. Böyle bir olaya hasar görmüş ya da kusurlu bir şişenin neden olduğu gösterilmiştir ve dolayısıyla bu durumda ürün kullanılmamalıdır.
Kontrast madde kullanımı, tanısal işlemin kesin olarak endike olduğu olgularla sınırlı tutulmalıdır.
Kontrast maddenin kardiyoanjiyografi için kullanımı, sadece hastanelerde ya da yoğun bakım için yetkili personel ve donanımın derhal bulunabileceği yerlerde gerçekleştirilmelidir.
Kontrast maddenin kullanıldığı diğer genel rutin tanısal işlemlerde, resusitasyon için gereken donanımın ve ilaçların (ambu balonu, oksijen tüpleri, antihistaminikler, vazopressör ilaçlar, kortizonlar) radyoloji bölümünde hazır bulunması gereklidir.

Ciddi karaciğer- böbrek yetmezliği olan hastalar kesinlikle belirtilmediği sürece muayene edilmemelidir. Yeniden değerlendirme 5-7 gün ertelenmelidir.

PAMİRAY yaşlı hastalarda ve artan intrakraniyal basınç veya intrakraniyal tümör şüphesi olanlarda, apse veya hematomu olanlarda, epilepsi öyküsü, ciddi kardiyovasküler hastalığı, böbrek yetmezliği, kronik alkolizm ve multipl skleroz olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

Genel anestezi, seçilmiş hastalarda uygulanabilir. Bununla birlikte, muhtemelen anesteziklerin hipotansif etkisi nedeniyle bu hastalarda, yan etkiler daha yüksek bir sıklıkta bildirilmiştir. Alfa-reseptör blokerleri ile ön tedavi önerilmektedir.

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalar, ozmotik döngüdeki geçici bir artışla alakalı olabilen hemodinamik bozukluk gecikmesini tespit etmek için uygulanan prosedürü takiben birkaç saat içinde gözlemlenmelidir. Diğer bütün hastalar prosedürden sonra en az bir saat gözlenmelidir, advers olayların çoğu bu evrede görülür. Alerjik reaksiyonların prosedürden birkaç gün sonra gelişebileceği konusunda da, hastalar bilgilendirilmelidir; böyle bir durumda, hemen bir doktora danışılmalıdır.

Yenidoğanlarda özellikle prematüre yenidoğanlarda, aşırı iyot yüklenmesi nedeniyle hipotiroid riskinden ötürü tiroid fonksiyonu testlerinin (genellikle TSH ve T4) iyot içeren kontrast maddenin uygulanmasından 7-10 gün ve 1 ay sonra kontrol edilmesi tavsiye edilir.

Radyoaktif iyot işaretleyicisi ile tedavi edilmesi planlanan tiroid hastalarında, böbrek yoluyla elimine edilen iyodinize kontrast madde uygulandıktan sonra birkaç gün içerisinde (iki haftaya kadar) tiroid bezlerinden iyodun geri alımının azalacağı dikkate alınmalıdır.

Perivasküler infiltrasyon olayı olarak lokal doku irritasyonu meydana gelebilir.

PAMİRAY, her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez" olarak kabul edilebilir.

Özel popülasyonlarda kullanımı

Yeni doğanlar, çocuklar

Bebekler (yaş < 1 yıl) ve özellikle yeni doğanlar elektrolit dengesizliklerine ve hemodinamik değişikliklere karşı özellikle duyarlıdır. Kullanılacak dozaja, işlemin detaylarına ve hastanın durumuna dikkat edilmelidir.

Yaşlılar

Yaşlılar, özellikle yüksek dozajda kontrast madde kullanıldığında, fizyolojik fonksiyonlardaki azalmaya bağlı reaksiyonların görülmesi açısından özel bir risk altındadırlar. Bu hastalarda miyokard iskemisi, majör aritmiler ve prematüre ventriküler kompleksler oluşma olasılığı daha fazladır. Bu hastalarda akut böbrek yetersizliği olasılığı daha yüksektir.

Çocuk doğurma potansiyeline sahip olan kadınlar

Çocuk doğurma potansiyeline sahip olan kadınlarda kontrast maddeyle ya da kontrast madde olmaksızın röntgen ışını ile herhangi bir tetkik yapılacağında uygun incelemeler yapılmalı ve önlemler alınmalıdır.

Ciddi advers olay riskinde artışla sonuçlanabilecek durumlar

Aşağıdaki durumların tümünde, ciddi advers olay riskinde artış nedeniyle tıbbi ürünün uygulanmasından önce dikkatli bir risk/yarar değerlendirmesi yapılmalıdır.

Advers reaksiyon riski artmış olan hastalar bir kontrast maddeye ya da iyota karşı daha önce kuşkulu bir reaksiyon göstermiş olan ya da bilinen bir alerji hikayesi (bronşiyal astım, saman nezlesi ve gıda alerjileri) olan hastalardır.

Waldenström paraproteinemisi, mültipl myelomu ya da ağır karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar da daha yüksek risk altındadır. Bu olgularda kontrast madde uygulamasından sonra yeterli hidrasyon önerilmektedir.

Hipertiroidisi olan hastalarda radyolojik inceleme ancak hekim tarafından gerekli olduğu düşünüldüğünde yapılmalıdır.

Radyoaktif işaretli iyotla tiroid tetkiki ve/veya tedavisi planlanan hastalarda, böbrekler yoluyla elimine edilen iyotlu bir kontrast madde dozajından sonra tiroid bezinde iyot uptake'i birkaç gün için, bazen de 2 haftaya kadar azalacaktır.

Önceden mevcut olan böbrek fonksiyon bozukluğu, kontrast madde uygulanmasını takiben akut böbrek disfonksiyonuna eğilimi tetikleyebilir. Koruyucu önlemler şunlardır: Yüksek risk altındaki hastaların saptanması; kontrast madde uygulanmasından önce, tercihen i.v. infüzyonun işlemden önce ve işlem sırasında sürdürülmesi yoluyla ve kontrast madde temizleninceye kadar yeterli hidrasyonun sağlanması; mümkün olduğu takdirde nefrotoksik ilaçların verilmesinden kaçınılması ya da kontrast madde temizleninceye kadar majör cerrahi veya renal anjiyoplasti gibi işlemlerin gerçekleştirilmesinden kaçınılması; böbrek fonksiyonunun bir önceki incelemeyle tehlikeye girmediği belirleninceye ya da fonksiyon incelemeden önceki düzeylere geri dönünceye kadar yeni bir kontrast ajanla incelemenin ertelenmesi.

Diyaliz uygulanan hastalara, kolaylıkla diyalizle uzaklaştırılabilen PAMİRAY gibi kontrast maddeler uygulanabilir.
Bu hipertonik kontrast solüsyonu uygulanmadan önce sıvı alımı kısıtlanmamalı ve mevcut herhangi bir sıvı ve elektrolit dengesizliği düzeltilmelidir. Özellikle yeni doğanlarda ve çocuklarda sıvı alımı kısıtlanmamalı ve ayrıca hipertonik kontrast madde uygulanmadan önce mevcut herhangi bir sıvı ve elektrolit dengesizliği düzeltilmelidir.
Diyabetik hastalarda böbrek harabiyetinin mevcudiyeti, intravasküler kontrast madde uygulanmasını takiben akut böbrek yetmezliğine yatkınlığı sağlayan faktörlerden biridir. Bu, biguanidleri kullanmakta olan hastalarda laktik asidozu çabuklaştırabilir. **("4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri"** bölümüne bakınız).
Kontrast madde, intravenöz yolla ve intra-arteriyel yolla enjekte edildiğinde orak hücre hastalığı için homozigot olan bireylerde oraklaşmayı arttırabilir. Yeterli hidrasyon önerilmektedir.
Feokromositomalı hastalarda uygulama, kontrast madde uygulaması sırasında ağır hipertansif krizle (nadiren kontrol dışı) sonuçlanabilir.
İyotlu kontrast madde uygulanması myastenia gravis semptomlarını alevlendirebilir.
Diğer kontrast maddelerde olduğu gibi, semptomatik serebrovasküler hastalık, yeni inme ya da sık TIA (geçici iskemik atak), kronik intrakraniyel hemoraji, Kan-Beyin Bariyeri'nin permeabilitesinde değişiklik, serebral ödem, akut demiyelinizasyon durumlarında ve epilepsi hikayesi olan hastalarda nörolojik komplikasyon riski yüksektir.

Nöroradyoloji
Spinal sıvı blokajı durumunda kontrast madde olabildiğince uzaklaştırılmalıdır.
Konvülziyon yakınması olduğu bilinen hastalarda antikonvülzan tedaviye radyolojik işlemlerden önce ve bu işlemleri takiben devam edilmelidir. Bazı durumlarda, uygulamadan önceki 48 saate kadar antikonvülzan tedavi uzatılabilir. Aynısı, analjezikler, antiemetikler, antihistaminikler ve fenotiyazin grubu sedatifler için de uygulanır. Kontrast madde verilmeden en az 48 saat öncesinde benzeri ilaçlarla mümkün olan tedavi uygulaması kesilmelidir ve prosedür tamamlandıktan en az 12 saat sonrasında tedaviye başlanmamalıdır.

İşlem sırasında bir konvülzif kriz meydana geldiği takdirde intravenöz yolla diazepam ya da fenobarbital uygulanması önerilmektedir.

İntratekal uygulama
Klinik anamnezde daha önce bir epilepsi hikayesi varsa veya serebrospinal sıvıda kan mevcutsa ya da bakteriyeminin olası olduğu lokal ya da sistemik enfeksiyon varlığında risk/yarar oranının dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.
Uygulayıcı bu gibi olgularda, tanısal gereksinimi hasta için olası riske karşı değerlendirmelidir.
Direkt servikal ya da lumbo-servikal işlemlerin tamamlanmasından sonra:
- Masanın başını yaklaşık iki dakika süreyle dikleştiriniz (45° açı), böylece kontrast madde kaudal uca doğru ilerler.
- Özellikle ilk birkaç saatte hastanın aşırı ve özellikle aktif hareket yapmasından ya da zorlanmasından kaçınınız; hastayı yakın gözlem altında, sakin ve başı yukarıda bir konumda tutunuz. Bu dönem esnasında hasta sırt üstü pozisyonda ve yatak istirahati durumunda tutulmalıdır.
- Hastayı, eğer yapabiliyorsa sıvıları ağız yoluyla alması ve yemek yemesi konusunda teşvik ediniz.

Anjiyografi

Bu özel incelemeyle ilişkili risk ileri arterioskleroz ve hipertansiyon gibi durumlarda artabilir.

Anjiyokardiyografik işlemlerin uygulanacağı hastalarda sağ kalbin ve pulmoner dolaşımın durumuna özel bir dikkat gösterilmelidir. Sağ kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon, organik iyot solüsyonu enjekte edildiğinde bradikardiyi ve sistemik hipotansiyonu hızlandırabilir. Sağ kalp anjiyografisi kesinlikle belirti olduğu zaman uygulanmalıdır.

Anjiyografi prosedüründe, katater manipulasyonu veya kontrast madde enjeksiyonu sırasında plakların yerinden oynaması veya hasarı veya damar duvarlarının perforasyon olasılığı dikkate alınmalıdır. Katateri uygun yerleştirdiğinizden emin olmak için test enjeksiyonları önerilmektedir.

Tromboz ve emboli riskinin artması nedeniyle, hemosistinüri olan hastalarda mümkün olduğunca anjiyografiden kaçınılmalıdır.

Periferal anjiyografisi devam eden hastalarda, X-ray kontrast madde uygulanacak arterde nabız atışı olmalıdır. Burger hastalığı veya ciddi iskemi ile birlikte artan infeksiyonu olan hastalarda, anjiyografi yapılmalıdır. Şayet yapılıyorsa, dikkatli olunmalıdır.

Venografi uygulanan hastalarda, filebiti, ciddi iskemi, lokal enfeksiyonu veya tam ven tıkanıklığından şüphelenilen hastalar için özel önlem alınmalıdır. Kontrast maddenin serebral artere veya omur iliği besleyen damar içine direkt enjeksiyonu takiben veya karotidlerin yanlışlıkla dolmasından dolayı anjiyokardiyografide ciddi nörolojik olaylar görülmüştür.

Kontrast madde kalp odacıklarına enjekte edildiğinde, özellikle de pulmoner hipertansiyonu olan ve kardiak fonksiyonu bozulmuş olan siyanotik yeni doğanlarda büyük bir itina gösterilmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, enjeksiyon sırasında, pulmoner ödemi hızlandırabileceği için dolaşımsal osmotik yüklenmedeki potansiyel artışa dikkat edilmesi gerekmektedir.

Aort kavisinin incelemelerinde, kateterin ucu, enjektör pompasından aortun brakiosefalik dallarına iletilen aşırı basınca bağlı hipotansiyon, bradikardi ve MSS hasarını önlemek amacıyla dikkatle yerleştirilmelidir.

Kontrast maddenin intra-arteriyel enjeksiyonları vazospazma ve bunu izleyen serebral iskemik fenomenlere neden olabilir.

Abdominal anjiyografide otomatik enjektör pompasından iletilen aşırı basınç bir böbrek infaktüsüne, spinal kanalda lezyona, retroperitoneal kanamaya ve intestinal infaktüs ile nekroza neden olabilir.

Periferik anjiyografi yapılacak olan hastalarda PAMİRAY 370 mg/ml enjeksiyonluk solüsyon kullanımı, 300 mg/ml konsantrasyon ile görülmeyen bir ağrıya neden olabilir.

Non-iyonik kontrast maddenin hemostaz mekanizması üzerindeki inhibitör etkisinin, aynı konsantrasyondaki iyonik kontrast maddeye göre daha alt düzeyde olduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir.

Bu nedenle, kanül ve kateter manipülasyonuna yakın takibi, dağıtım sistemlerinin ve/veya üç yönlü vanaların kullanımı, kateterin heparinli serum fizyolojikle sık sık temizlenmesi ve işlem süresinin en aza indirgenmesi dahil olmak üzere titiz anjiyografik teknikler önerilmektedir.

Ürografi

Orta-ileri derecede böbrek yetmezliği olan (kan üre artışıyla belli eden) hastalara özen gösterilmelidir. Eğer hasta iyi hidrate edilirse, renal fonksiyondaki önemli bozukluk minimize edilebilir. Renal fonksiyon parametreleri, özellikle üriner çıkış, bu hastalarda uygulama sonrası takip edilmelidir.

Kontrol muayenesi 5-7 gün ertelenmelidir.

Non-iyonik kontrast maddeler, iyonik maddeden daha az in-vitro antikoagülan etkiye sahiptir. Anjiyografik tekniğe titizlikle dikkat edilmelidir. Non-iyonik maddenin şırınga içerisindeki kanla temasından kaçınılmalıdır ve pıhtılaşma riskini en aza indirmek için şırıngalar hemen yıkanmalıdır. Bunlar, işlemlerden sonra nadiren ciddi tromboembolik olaylara neden olmuştur.

PAMİRAY hipertiroidi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Daha önceden Graves hastalığı için tedavi gören hastalarda hipertirodin nüks etmesi muhtemeldir.

Kontrast madde uygulamasını takiben renal bozukluğa zemin hazırlayan faktörlerden biri diyabetik hastalarda renal hasarın varlığıdır. Bu, metformin alan hastalarda laktik asidozu hızlandırabilir. Tedbir olarak, uygulama zamanında veya prosedürden önce metformin kesilmelidir ve prosedürü mütaakiben 48 saat alıkonmalıdır ve sadece renal fonksiyon tekrar değerlendirildikten ve normal bulunduktan sonra tekrar başlatılabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Biguanid sınıfından oral antidiyabetik ajanlarla tedavi edilmekte olan diyabetik hastalarda laktik asidoz ortaya çıkışını önlemek için, biguanidler kontrast madde uygulandıktan sonra 48 saat süreyle kesilmeli ve ancak böbrek fonksiyonunun tetkik öncesi değerlere geri döndüğü gösterildikten sonra yeniden başlanmalıdır **("4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri"** bölümüne bakınız).
Diüretik, ACE-inhibitörü ve/veya beta-blokör ajanlarla tedavi edilmekte olan kardiyak ve/veya hipertansif hastalarda, iyotlu kontrast madde uygulandığında advers reaksiyon riski daha yüksek olmaktadır.
İnterlökin-2 ve interferon gibi immünomodülatörlerle tedavi edilen hastalarda, kontrast maddeye karşı alerji benzeri reaksiyonlar daha sık görülmektedir ve bunlar geç reaksiyonlar şeklinde kendini göstermektedir.

İntratekal uygulama
Kortikosteroidlerin iopamidol ile birlikte intratekal uygulanması kontrendikedir. Bir konvülsif hastalığı bulunduğu bilinen hastalarda, antikonvülzan tedavi myelografik işlemlerden önce ve bu işlemleri takiben sürdürülmelidir. Nöbet eşiğini düşürdükleri için nöroleptiklerden kaçınılmalıdır. Bu durum aynı zamanda analjezik, antiemetik, antihistaminik ya da fenotiazin grubu sedatif ilaçlar için de geçerlidir. Mümkün olduğu durumlarda bu gibi ilaçlarla tedavi radyolojik tetkikten en az 48 saat önce kesilmeli ve tedaviye 24 saat geçmeden yeniden başlanmamalıdır.
Alkolizm ya da ilaç bağımlılığı Kan-Beyin Bariyeri'nin permeabilitesini arttırır. Bu da iyotlu ajanın beyin dokusundaki penetrasyonunu kolaylaştırarak olası MSS bozukluklarıyla sonuçlanabilir. Nöbet eşiğinde olası bir düşüş dikkate alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.
Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeline sahip olan kadınlarda kontrast maddeyle ya da kontrast madde olmaksızın röntgen ışını ile herhangi bir tetkik yapılacağında uygun incelemeler yapılmalı ve önlemler alınmalıdır.

Gebelik dönemi
İopamidol uygulanan gebe kadınlara ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, fertilite bozukluğuna ya da fetus/embriyoya zarar verdiğine ilişkin bir kanıt ortaya çıkarmamıştır. Gebe kadınlara kontrast madde reçete ederken dikkatli olunması gerekmektedir.
Histerosalpingografi: Kadın üreme sisteminin tetkiki, gebe olanlarda ya da gebelik şüphesi olanlarda ya da akut inflamasyon durumunda kontrendikedir **("4.3. Kontrendikasyonlar"** bölümüne bakınız).

Laktasyon dönemi
İopamidolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yeni doğanlarda ciddi advers reaksiyonlar bildirilmemiş olmasına karşın, enjektabl kontrast ajanların birçoğu insan sütüne geçtiği için, emziren bir kadına iopamidol uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite
Hayvan çalışmaları, fertilite bozukluğuna ya da fetus/embriyoya zarar verdiğine ilişkin bir kanıt ortaya çıkarmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanma becerisi üzerinde bilinen bir etkisi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, erken reaksiyon riski nedeniyle son enjeksiyonu takiben bir saat süreyle araç ya da makine kullanılmaması önerilmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler
İyotlu bileşiklerin kullanımı istenmeyen yan etkilere neden olabilir. Yaklaşık olarak milyonda 0,7 hastada iopamidole karşı advers bir olay meydana gelebilir, bunlar genellikle hafif ya da orta derecededir; ancak nadiren ciddi de olabilirler ve ölüme yol açtıkları da bildirilmiştir.
Semptomlar bulantı, kusma, baş ağrısı, ateş ya da rinit belirtilerinden oluşur. Belirgin hipotansiyonla birlikte vazodilatasyon, taşikardi, dispne, ajitasyon, siyanoz, bilinç kaybı gibi kardiyovasküler sistemle ilişkili daha ciddi reaksiyonlarda acil müdahale gerekebilir. Olguların büyük bir çoğunluğunda advers olay, uygulamadan birkaç dakika sonra ortaya çıkar. Bununla birlikte, kontrast ajanın uygulanmasından 2-3 gün sonrasına kadar ya da daha nadir olarak 7 gün sonrasına kadar, en çok kutanöz reaksiyonlar olmak üzere geç reaksiyonlar oluştuğu bildirilmiştir.

<u>Anafilaksi</u>
Anafilaktoid reaksiyonlar/aşırı duyarlılık aşağıdakilerle kendini belli edebilir:
Hafif lokalize ya da daha diffüz anjiyonörotik ödem, dilde ödem, laringospazm ya da larinks ödemi, disfaji, farenjit ve boğazda darlık hissi, faringolaringeal ağrı, öksürük, konjunktivit, rinit, hapşırma, sıcak basması, terlemede artış, asteni, baş dönmesi, yüzde solukluk, dispne, hırıltı, bronkospazm ve orta derecede hipotansiyon.
Deri reaksiyonları çeşitli döküntü tipleri, yaygın eritem, yaygın blister, ürtiker ve kaşıntı şeklinde meydana gelebilir. Uygulanan dozdan ve uygulama yolundan bağımsız olarak oluşan bu reaksiyonlar şokun başlangıç aşamasının ilk belirtilerini temsil ediyor olabilir. Bu durumda, kontrast madde uygulaması hemen kesilmeli ve gerektiği takdirde venöz yolla spesifik tedavi başlatılmalıdır.
Belirgin hipotansiyonla birlikte vazodilatasyon, taşikardi, dispne, ajitasyon, siyanoz ve bilinç kaybı (senkop) gibi kardiyovasküler sistemle ilişkili daha ciddi reaksiyonlarda acil tedavi gerekebilir.

Enjeksiyon bölgesinde ağrı ve şişlik meydana gelebilir. Çok nadir durumlarda, kontrast maddenin damar dışına çıkması enflamasyona, deri nekrozuna ve kompartman sendromuna neden olabilir.

Ciddi deri patolojileri:
Diğer iyotlu kontrast maddelerde olduğu gibi, iopamidol uygulanmasını takiben çok nadir olarak Stevens- Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu) ve eritema multiforme gibi mukokutanöz sendrom vakaları bildirilmiştir. Yukarıda sözü edilen advers olaylara ek olarak, aşağıdaki tablolarda bildirildiği üzere farklı uygulama yolları için daha spesifik advers olaylar da bulunmaktadır.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İntravasküler uygulama

Sistem Organ Sınıfı	**Çok seyrek (<1/10.000)**	**İzole olgular**
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Trombositopeni	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi, asidoz	
Psikiyatrik bozukluklar	Konfüzyon durumu	
Sinir sistemi bozuklukları	Baş ağrısı, vazovagal senkop, geçici iskemik atak, senkop, amnezi, baskılanmış bilinç düzeyi ya da bilinç kaybı, koma, parestezi, baş dönmesi, paralizi, tremor, konvülsiyon, istemsiz kas kontraksiyonları, somnolans, tat duyusu değişiklikleri	Parezi
Göz bozuklukları	Görme bozukluğu, gözyaşında artış, gözde kaşıntı, konjunktivit, fotofobi, geçici körlük	
Kulak ve labirent bozuklukları	İşitmede bozukluk	Geçici progresif sağırlık
Kalp bozuklukları	Taşikardi, bradikardi; miyokard iskemisi ya da infarktüsü, kalp yetmezliği; angina pektoris, kalp-solunum durması, siyanoz. Ventriküler bigemini, ekstrasistoller, atrial fibrilasyon, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gibi kardiyak ritm bozuklukları genellikle kardiyak anjiyografik ve koroner kateterizasyon işlemlerinden sonra meydana gelebilir.	

Vasküler bozukluklar	Hipotansiyon, hipertansiyon, dolaşım kollapsı, tramboflebit, arteriyel spazm, yüzde kızarıklık, vazodilatasyon, tromboembolizm ve solukluk ile kendini gösteren hemodinamik değişiklikler.	Arteriyel tromboz, flebotromboz veya şok
Respiratuvar, torasik ve mediastinal bozukluklar	Dispne, solunum sıkıntısı, astım, apne, boğazda darlık hissi, öksürük, nefes tıkanıklığı, hapşırma, rinit, solunum ritminde bozukluk, pulmoner ödem, larinks ödemi, solunum durması, solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu	
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı, kusma, şiddetli öğürme, abdominal ağrı, aşırı ya da az tükrük salgılama, tükrük bezinde büyüme, ağız kuruluğu	
Deri ve subkutan doku bozuklukları	Terlemede artış, ürtiker, kaşıntı, döküntü, periorbital ödem, yüz ödemi	
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları	Sırt ağrısı, kas spazmları, kas ağrısı, kas krampları, kas zafiyeti	
Renal ve üriner bozukluklar	Geçici böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, anüri, oligüri, üriner inkontinans, üriner sistemde ağrı, hematüri	Üriner retansiyon
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Ateş yükselmesi, titreme, kırıklık, genel ağrı, göğüs ağrısı, göğüste sıkışma hissi, sıcak basma ya da üşüme Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu enjeksiyon ağrısı ve/veya eritem ve/veya şişlik ile karakterizedir.	
Araştırmalar	Ventriküler preload artışı, ST segment depresyonu dahil olmak üzere elektrokardiyogram değişiklikleri, anormal elektrokardiyogram, elektrokardiyogramda T dalgası amplitüdünde artış, sistolik kan basıncında düşme, böbrek fonksiyon testinde geçici bozukluk, anormal kan elektrolitleri	Elektrokardiyogramda QT uzaması
Zedelenme, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Prosedürün bir sonucu olarak koroner arter diseksiyonu, periferik embolizm meydana gelebilir.	Aksiller arter ponksiyonunu takiben brakial pleksusta zedelenme Prosedürel hasarın bir sonucu olarak vasküler psödoanevrizma bildirilmiştir.

İntratekal uygulama
Uygulama yolu nedeniyle myelografiden sonraki yan etkilerin çoğu, uygulama bölgesinden yavaş emilime ve bütün vücuda dağılıma bağlı olarak intratekal uygulamadan birkaç saat sonra meydana gelir. Reaksiyonlar genellikle enjeksiyondan sonraki 24 saat içinde oluşur. Advers olaylar aşağıdaki tabloda bildirilmiştir:

Sistem Organ Sınıfı	**Çok seyrek (<1/10.000)**	**İzole olgular**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Aseptik menenjit İşlemin verdiği hasarın bir sonucu olarak bakteriyel menenjit gözlenmiştir.	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Asi doz	
Psikiyatrik bozukluklar	Konfüzyon durumu, oryantasyon bozukluğu, halusinasyon, depersonalizasyon, anksiyete, depresyon, huzursuzluk, ekolali, ajitasyon, geçici psikoz	Emosyonel sıkıntı
Sinir sistemi bozuklukları	Baş dönmesi, baş ağrısı, baskılanmış bilinç düzeyi ya da bilinç kaybı, senkop, hipoestezi, parestezi, servikal kök ağrısı, meninjizm, radikülit, amnezi, somnolans, yanma hissi, Guillain-Barre sendromu, sinir sistemi bozukluğu, ataksi, paralizi, konvülsiyon, hipertoni, hipotoni, tremor, disfazi, miyelit, istemsiz kas kontraksiyonları, kas spastisitesi, sensorimotor bozukluk, radikülopati ya da cauda equina sendromu gibi periferik nöropati	
Göz bozuklukları	Ekstraoküler kas bozukluğu, gözyaşında artış, gözde kaşıntı, konjunktivit, fotofobi	Geçici görme bozukluğu
Kulak ve labirent bozuklukları	Geçici progresif sağırlık, işitmede bozukluk	Tinnitus
Kalp bozuklukları	Taşikardi, siyanoz	Aritmi
Vasküler bozukluklar	Yüzde kızarıklık, hipertansiyon, periferik soğukluk	
Respiratuvar, torasik ve mediastinal bozukluklar	Dispne, solunum durması, solunum yetmezliği	Apne
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı, kusma	Diyare
Deri ve subkutan doku bozuklukları	Terlemede artış, kaşıntı	
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları	Sırt ağrısı, kas-iskelet sistemi ağrısı, kas krampı, ekstremitede ağrı, boyun ağrısı	Kas zafiyeti
Renal ve üriner bozukluklar	Akut böbrek yetmezliği, üriner retansiyon, üriner inkontinans	Böbrek yetmezliği, oligüri, hematüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Kırıklık, yorgunluk, titreme, ateş yükselmesi, irritabilite	
Araştırmalar	Anormal kan elektrolitleri	Böbrek fonksiyon testlerinde geçici bozukluk

Ürografi
İntravenöz ürografi olgularında bildirilen reaksiyonlar bölümün başlangıcında açıklanmıştır.

Diğer tetkikler
Artrografi ve fistülografi olgularında bildirilen reaksiyonlar genellikle mevcut doku enflamasyonu üzerine eklenen irritatif belirtileri göstermektedir.
Histerosalpingografi işlemi sırasında vazo-vagal reaksiyonlar meydana gelebilir.

Sistemik hipersensitivite, nadirdir, genellikle hafiftir ve deri reaksiyonu formundadır. Bununla birlikte, ciddi anafilaktik reaksiyon olasılığı göz ardı edilemez.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Doz aşımına ilişkin bildirim bulunmamaktadır.
Advers olayların büyük bir çoğunluğu **("4.8. İstenmeyen etkiler"** bölümüne bakınız) doza bağımlı değildir ve bu nedenle **"4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri"** bölümünde bildirildiği şekilde terapötik müdahale gerektirir.
Yanlışlıkla olan doz aşımı durumunda; hemen hemen tamamen böbrekler yoluyla gerçekleşen atılımı kolaylaştırmak amacıyla hastanın hidrasyonunun yeterli olması sağlanmalıdır.
Daha önceden mevcut veya kontrast madde uygulamasını takiben gelişen böbrek yetmezliği ilacın eliminasyonu için hemodiyaliz uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grubu: Düşük osmolariteli non-iyonik radyografik kontrast madde, ATC kodu: V08AB04
İopamidol non-iyonik, suda çözünen bir radyoopak maddedir. Toksisitesi düşüktür ve teratojenik etkisi bulunmamaktadır.
Köpeklerde yapılan araştırmaların sonuçları, klinik kullanım için uygulanan dozun iki ya da dört katı dozlardaki iopamidolün, geçici bradikardi ve hipotansiyonu takiben hafif hipertansiyon ve solunum sayısında artışa neden olabileceğini göstermektedir. Bu etkilerin tedavi kesildikten sonra 2-4 dakika içinde geri döndüğü gösterilmiştir.
Multislice BT ile gerçekleştirilen bir prospektif araştırmanın sonuçları, daha önce orta derecede ve ağır böbrek bozukluğu olan (kreatinin klerensi 10-59 ml/dakika/1,73 m^2 arasında bulunan) hastalarda, 40 g iyoda karşılık gelen bir dozda intravenöz uygulamayla BT tetkiki yapıldığında kontrastla oluşan nefropati insidansının düşük olduğunu ve non-iyonik düşük osmolaliteli monomer iopamidol ile non-iyonik izoosmolar dimer arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir.
İopamidol ile serum kreatininde 0,5 mg/dl'ye eşit ya da daha fazla bir artış görülmemiş, buna karşın iopamidolle ya da non-iyonik dimerle tedavi uygulanan hastaların %3,9-4,0'ında kreatinin değerinde başlangıca göre %25'e eşit ya da daha fazla bir artış olmuştur.

İopamidol ile kardiyoanjiyografik tetkikler uygulanan hastalarda kontrast maddeye bağlı nefropati insidansı, bir non-iyonik izoosmolar dimerin uygulanmasını takiben gözlenen insidansa benzer bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Metabolizma: İopamidol hayvanlarda ve insanlarda önemli ölçüde metabolize edilmez.
İopamidol enjeksiyonundan sonra atılım ağırlıklı olarak böbrekler yoluyla gerçekleşmektedir. Gerçekten de köpeklerde dozun %93-95'i böbrekler yoluyla ve %0,5'i de safra yoluyla 7-10 saat içinde atılmaktadır. İnsanlarda verilen dozun %90'dan fazlası 24 saat içinde böbrekler yoluyla itrah edilmektedir. Atılım fazında kan düzeyinin yarılanma ömrü yaklaşık olarak köpeklerde 60 dakika, insanlarda 90-120 dakikadır. İntratekal uygulamadan sonra doruk plazma düzeyine 90-150 dakika içinde erişilmekte ve total atılım 24 saatte gerçekleşmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Preklinik veriler, insanlarda farmakoloji, genotoksisite ve üreme toksisitesi açısından gerçekleştirilen konvansiyonel araştırmalara dayanarak özel bir risk olmadığını ortaya çıkarmaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ
6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Trometamol (Tromethamine)
Disodyum Kalsiyum Edetat
Seyreltik Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler
Heparin haricinde diğer hiçbir ilaç kontrast maddeyle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü
36 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
Kuvvetli ışıktan koruyunuz, 25 °C'nin altında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Bromobütil kauçuk kapaklı, Avrupa Farmakopesi'ne uygun tip I camdan yapılmış her biri 50, 100 ve 200 ml enjeksiyonluk çözelti içeren 1 flakon.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
BİEM İlaç San. ve Tic. A.Ş.,
Turgut Reis Cad., No: 21, 06570, Tandoğan- Ankara
Tel: +90 312 230 29 29
Faks: +90 312 230 68 00

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

241/70

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.04.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ