

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ultravist 300 mg/ml raztopina za injiciranje
Ultravist 370 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ultravist 300 mg/ml raztopina za injiciranje
1 ml raztopine vsebuje 623,4 mg jopromida, kar ustreza 300 mg joda.
Ultravist 370 mg/ml raztopina za injiciranje
1 ml raztopine vsebuje 768,86 mg jopromida, kar ustreza 370 mg joda.

Pomožne snovi

1 ml raztopine vsebuje do 0,01109 mmol (kar ustreza 0,2549 mg) natrija.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje
bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina

Fizikalno-kemične lastnosti kontrastnega sredstva Ultravist

Koncentracija joda (mg/ml)	300	370
Osmolalnost (osm/kg H ₂ O) pri 37 °C	0,59	0,77
Viskoznost (mPa.s) pri 20 °C	8,9	22,0
pri 37 °C	4,7	10,0
Gostota (g/ml) pri 20 °C	1,328	1,409
pri 37 °C	1,322	1,399
pH	6,5–8,0	6,5–8,0

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kontrastno sredstvo je samo za diagnostične namene.

Kontrastno sredstvo Ultravist 300 ali Ultravist 370: za intravaskularno uporabo in za uporabo v telesnih votlinah.

Povečanje kontrasta pri računalniški tomografiji (CT), arteriografiji in venografiji, intravenski/intraarterijski digitalni subtrakcijski angiografiji (DSA); pri intravenski urografiji, uporaba pri endoskopski retrogradni holangiopankreatografiji (ERCP), artrografiji in pri preiskavah drugih telesnih votlin.

Kontrastno sredstvo Ultravist 370 se uporablja tudi za angiokardiografijo.

Kontrastno sredstvo Ultravist 300 ali Ultravist 370: za kontrastno mamografijo (CEM) pri odraslih ženskah, za ocenjevanje in zaznavanje že znanih ali domnevnih lezij dojk, kot dodatek k mamografiji (z ultrazvokom ali brez) ali kot alternativa za magnetno resonančno slikanje (MRI), kadar je MRI kontraindicirano ali neizvedljivo.

Kontrastno sredstvo Ultravist 300 ali Ultravist 370 ni namenjeno za intratekalno uporabo!

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Splošne informacije

Kontrastna sredstva, ki so pred vnosom ogreta na telesno temperaturo, bolniki bolje prenašajo in jih je zaradi manjše viskoznosti tudi lažje injicirati.

Za podrobnejše informacije glejte poglavje 6.6.

Režim odmerjanja

Odmerjanje za intravaskularno uporabo

Odmerek je treba prilagoditi bolnikovi starosti, telesni masi, kliničnim težavam in postopku preiskave.

Spodaj so navedeni priporočeni odmerki, ki se običajno uporabljajo za povprečnega normalnega odraslega, ki tehta 70 kg. Odmerki so navedeni za posamezno injekcijo ali kot odmerek na kilogram (kg) telesne mase (t.m.).

Bolniki na splošno dobro prenašajo odmerke do 1,5 g joda na kg telesne mase.

Priporočeni odmerki za posamezne injekcije

Konvencionalna angiografija

Angiografija aortnega loka	50–80 ml kontrastnega sredstva Ultravist 300
Selektivna angiografija	6–15 ml kontrastnega sredstva Ultravist 300
Torakalna aortografija	50–80 ml kontrastnega sredstva Ultravist 300 ali Ultravist 370
Abdominalna aortografija	40–60 ml kontrastnega sredstva Ultravist 300
Arteriografija	
zgornjih udov	8–12 ml kontrastnega sredstva Ultravist 300
spodnjih udov	20–30 ml kontrastnega sredstva Ultravist 300
Angiokardiografija	
srčnih prekatov	40–60 ml kontrastnega sredstva Ultravist 370
intrakoronarna	5–8 ml kontrastnega sredstva Ultravist 370
Venografija	
zgornjih udov	15–30 ml kontrastnega sredstva Ultravist 300
spodnjih udov	30–60 ml kontrastnega sredstva Ultravist 300

Intravenska digitalna subtrakcijska angiografija (DSA)

Intravensko injiciranje 30 do 60 ml kontrastnega sredstva Ultravist 300 ali Ultravist 370 v bolusu (hitrost pretoka 8 do 12 ml/s v kubitarno veno, 10 do 20 ml/s v veno cavo) je priporočljiva le za kontrastni prikaz velikih žil trupa. Količino kontrastnega sredstva, ki ostane v venah, je mogoče zmanjšati in takoj zatem diagnostično uporabiti kot bolus z izpiranjem z izotonično raztopino natrijevega klorida.

Odrasli

30–60 ml kontrastnega sredstva Ultravist 300 ali Ultravist 370

Intraarterijska digitalna subtrakcijska angiografija (DSA)

Odmerke in koncentracije, ki se uporabljajo pri konvencionalni angiografiji, je mogoče za intraarterijsko DSA zmanjšati.

Računalniška tomografija (CT)

Kontrastno sredstvo Ultravist je najbolje injicirati kot intravenski bolus, po možnosti s tlačnim injektorjem. Le pri počasnih napravah za slikanje je treba približno polovico celotnega odmerka dati v bolusu in preostanek v 2 do 6 minutah, da bo zagotovljena razmeroma konstantna (čeprav ne največja) vrednost v krvi.

Spiralna CT pri postopkih z enim, zlasti pa z več snopi žarkov omogoča hitro pridobivanje veliko podatkov med enim samim zadržanim dihom. Da je učinek intravenskega bolusa (80–150 ml kontrastnega sredstva Ultravist 300) v preiskovanem predelu (vrh, čas in trajanje povečanja) čim boljši se zelo priporoča uporaba avtomatskega tlačnega injektorja in spremljanje bolusa.

CT celotnega telesa

Potrebni odmerki kontrastnega sredstva in hitrost vnosa so pri računalniški tomografiji odvisni od preiskovanega organa, diagnostičnega problema in predvsem različnih časov za rekonstrukcijo slik uporabljenih slikovnih naprav.

Kranialni CT

Odrasli

Ultravist 300: 1,0–2,0 ml/kg t.m.

Ultravist 370: 1,0–1,5 ml/kg t.m.

Intravenska urografija

Zaradi fiziološko šibke zmožnosti koncentracije v še nezrelem nefronu otroških ledvic je treba uporabiti razmeroma velike odmerke kontrastnega sredstva.

Priporočeni odmerki

Novorojenčki (< 1 mesec)	1,2 g I/kg t.m.	= 4,0 ml/kg t.m. kontrastnega sredstva Ultravist 300 = 3,2 ml/kg t.m. kontrastnega sredstva Ultravist 370
Dojenčki (1 mesec do 2 leti)	1,0 g I/kg t.m.	= 3,0 ml/kg t.m. kontrastnega sredstva Ultravist 300 = 2,7 ml/kg t.m. kontrastnega sredstva Ultravist 370
Otroci (2 do 11 let)	0,5 g I/kg t.m.	= 1,5 ml/kg t.m. kontrastnega sredstva Ultravist 300 = 1,4 ml/kg t.m. kontrastnega sredstva Ultravist 370
Mladostniki in odrasli	0,3 g I/kg t.m.	= 1,0 ml/kg t.m. kontrastnega sredstva Ultravist 300 = 0,8 ml/kg t.m. kontrastnega sredstva Ultravist 370

Odraslim se lahko odmerek poveča, če je to potrebno pri določenih indikacijah.

Časi snemanja

Če se upošteva priporočene smernice za odmerjanje in aplicira kontrastno sredstvo Ultravist 300 ali Ultravist 370 v 1 do 2 minutah, je ledvični parenhim ponavadi močno opacificiran v 3 do 5 minutah, ledvični meh s sečili pa v 8 do 15 minutah po začetku aplikacije. Pri mlajših bolnikih je treba izbrati zgodnejši čas, pri starejših pa poznejšega.

Ponavadi je priporočljivo prvi posnetek narediti že 2 do 3 minute po aplikaciji kontrastnega sredstva. Pri novorojenčkih, dojenčkih in bolnikih z okvaro ledvic lahko kasnejši posnetki izboljšajo prikaz sečil.

Odmerjanje za uporabo v telesnih votlinah

Med artrografijo in endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo (ERCP) je treba injiciranje kontrastnega sredstva spremljati s fluoroskopijo.

Priporočeni odmerki pri posameznih preiskavah

Odmerek je odvisen od bolnikove starosti, telesne mase in splošnega stanja. Odvisen je tudi od kliničnega stanja, postopka preiskave in preiskovanega predela. Spodaj navedeni odmerki so samo priporočeni in pomenijo povprečen odmerek za normalnega odraslega.

Artrografija: 5–15 ml kontrastnega sredstva Ultravist 300 ali Ultravist 370

Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP): Na splošno je odmerjanje odvisno od kliničnih težav in velikosti slikane strukture.

Drugo: Na splošno je odmerjanje odvisno od kliničnih težav in velikosti slikane strukture.

Kontrastna mamografija (Contrast-enhanced mammography (CEM))

Kontrastno sredstvo Ultravist mora biti injicirano intravensko, če je možno, z uporabo avtomatskega injektorja. Slikanje se začne približno 2 minuti po aplikaciji kontrastnega sredstva.

Uporaba pri odraslih: 1,5 ml/kg t.m. kontrastnega sredstva Ultravist 300 ali Ultravist 370.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Novorojenčki in dojenčki

Majhni otroci (starost < 1 leto) in posebno novorojenčki so občutljivi za elektrolitsko neravnovesje in hemodinamske spremembe. Potrebna je previdnost glede uporabljenih odmerkov kontrastnega sredstva, tehničnega postopka radiološke preiskave in stanja bolnika.

Starejši bolniki (65 let in več)

V kliničnih preskušanjih, niso opazili nobenih razlik v farmakokinetiki jopromida med starejšimi (65 let in več) in mlajšimi bolniki. Poleg navodil opisanih v poglavju Režim odmerjanja ni nobenih posebnih priporočil za prilagajanje odmerkov pri starejših bolnikih.

Bolniki z okvaro jeter

Okvara jeter ne vpliva na izločanje jopromida, saj se samo 2 % odmerka izloča z blatom. Jopromid se ne presnavlja. Pri bolnikih z motenim delovanjem jeter ni potrebno prilagajanje odmerkov.

Bolniki z okvaro ledvic

Ker se jopromid izloča predvsem v nespremenjeni obliki skozi ledvice, je izločanje jopromida podaljšano pri bolnikih z okvaro ledvic. Da se zmanjša tveganje za dodatno poškodbo ledvic zaradi uporabe kontrastnega sredstva, je treba pri bolnikih z okvaro ledvic uporabiti najmanjši možni odmerek (glejte tudi poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na jopromid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za vse indikacije

Preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi kontrastnega sredstva Ultravist se lahko pojavi anafilaktoidna/preobčutljivostna ali katera druga idiosinkratična reakcija, ki se kaže kot srčnožilne težave, motnje dihanja in kožne spremembe.

Možne so alergiji podobne blage ali hude reakcije, tudi šok (glejte tudi poglavje 4.8). Večina teh reakcij se pojavi v 30 minutah po uporabi kontrastnega sredstva Ultravist. Pojavijo se lahko tudi pozne reakcije (po več urah ali dneh).

Tveganje za preobčutljivostne reakcije je večje pri bolnikih, ki:

- so že imeli reakcijo na kontrastna sredstva,
- imajo bronhialno astmo ali kakšno drugo vrsto alergije v anamnezi.

Posebno pozorna presoja med tveganjem in koristjo je potrebna pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na kontrastno sredstvo Ultravist in katero koli njegovo sestavino ali pri bolnikih, ki so že imeli preobčutljivostno reakcijo na jodirano kontrastno sredstvo, ker je pri teh bolnikih tveganje za preobčutljivostne reakcije večje (tudi hude reakcije).

Takšne preobčutljivostne reakcije so neobičajne in nepredvidljive.

Bolniki, ki so imeli take reakcije med zdravljenjem z blokatorji beta, so lahko odporni na zdravljenje preobčutljivostnih reakcij z agonisti adrenergičnih receptorjev beta (glejte tudi poglavje 4.5).

V primeru hude preobčutljivostne reakcije so bolj ogroženi bolniki s srčnožilnimi boleznimi, pri katerih lahko pride do resnih zapletov ali celo smrti.

Zaradi možnih resnih preobčutljivostnih reakcij je priporočljivo, da se po vnosu kontrastnega sredstva Ultravist bolnike opazuje.

Za takojšnje ukrepanje v nujnih primerih je pomembno, da so pri vseh bolnikih pripravljena zdravila in oprema za nujno medicinsko pomoč.

Pri bolnikih s povečanim tveganjem za akutni alergiji podobne reakcije, pri bolnikih, ki so že imeli zmerno ali hudo akutno reakcijo, astmo ali alergijo, kjer je bila potrebna nujna medicinska pomoč, je treba razmisliti tudi o premedikaciji s kortikosteroidi.

Hudi kožni neželeni učinki (SCAR – Severe Cutaneous Adverse Reaction)

V povezavi z uporabo jopromida so z neznano pogostnostjo poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ter akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP – Acute Generalised Exanthematous Pustulosis), ki so lahko življenjsko ogrožajoči ali smrtni.

Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij.

Pri otrocih lahko prvi pojav izpuščaja zamenjamo za okužbo, zato morajo zdravniki pri otrocih, pri katerih se pojavijo izpuščaji in zvišana telesna temperatura, upoštevati možnost reakcije na jopromid.

Večina teh reakcij se je pojavila v 8 tednih (AGEP v 1–12 dneh, DRESS v 2–8 tednih, SJS/TEN v 5 dneh do 8 tednih).

Če se je pri uporabi jopromida pri bolniku pojavila resna reakcija, kot je SJS, TEN, AGEP ali DRESS, se jopromida pri tem bolniku ne sme nikoli več uporabiti.

Moteno delovanje ščitnice

Jodirana kontrastna sredstva lahko pri bolnikih s hipertiroidizmom ali golšo povzročijo hipertiroidizem in tirotoksično krizo. Pred uporabo kontrastnega sredstva Ultravist je treba pri bolnikih s sumom na hipertiroidizem razmisliti o preiskavah delovanja ščitnice in/ali preventivnem tirostatičnem zdravlilu.

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih so po uporabi jodiranega kontrastnega sredstva poročali o preiskavah delovanja ščitnice, ki so kazale na hipotiroidizem ali prehodno supresijo ščitnice. Pred uporabo jodiranih kontrastnih sredstev je treba oceniti možno tveganje za hipotiroidizem pri bolnikih z znanimi boleznimi ščitnice ali sumom nanje.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 let, so po enkratni in večkratni izpostavljenosti jodiranim kontrastnim sredstvom poročali o motnjah delovanja ščitnice, za katere je značilen hipotiroidizem ali prehodna supresija ščitnice. Incidenca hipotiroidizma, o kateri so poročali, je bila med 1 % in 15 %, odvisno od starosti preiskovancev in odmerka jodiranega kontrastnega sredstva, in se pogosteje pojavlja pri novorojenčkih in nedonošenčkih. Novorojenčki so lahko izpostavljeni tudi preko matere med nosečnostjo.

Dejavniki, kot so mlajši bolniki, zelo nizka porodna masa, nedonošenost, prisotnost drugih bolezni, ki vplivajo na delovanje ščitnice, sprejem v intenzivne enote za novorojenčke ali pediatrično populacijo in prirojene srčne bolezni, so povezani s povečanim tveganjem za hipotiroidizem, če so bolniki izpostavljeni jodiranim kontrastnim sredstvom. Pediatrični bolniki s prirojenimi srčnimi boleznimi so morda najbolj ogroženi, saj med invazivnimi srčnimi posegi pogosto potrebujejo velike odmerke kontrastnega sredstva.

Nezadostno delovanje ščitnice v zgodnjem obdobju življenja je lahko škodljivo za kognitivni in nevrološki razvoj in je lahko potrebno nadomestno zdravljenje s ščitničnim hormonom.

Po izpostavljenosti jodiranim kontrastnim sredstvom spremljanje delovanja ščitnice prilagodite posameznemu bolniku glede na osnovne dejavnike tveganja, zlasti pri donošenih novorojenčkih in nedonošenčkih.

Bolezni osrednjega živčevja

Pri bolnikih z boleznimi osrednjega živčevja lahko po uporabi jopromida pride do povečanega tveganja za nevrološke zaplete. Nevrološki zapleti so pogostejši po cerebralni angiografiji in podobnih postopkih.

Pri uporabi jopromida so poročali o encefalopatiji (glejte poglavje 4.8). S kontrastnim sredstvom povzročena encefalopatija se lahko kaže s simptomi in znaki nevrološke disfunkcije, kot so glavobol, motnje vida, kortikalna slepota, zmedenost, konvulzije, izguba koordinacije, hemipareza, afazija, nezavest, koma in edem možganov. Simptomi se običajno pojavijo v nekaj minutah do nekaj urah po dajanju jopromida in se večinoma izboljšajo v nekaj dneh.

Dejavniki, ki povečajo prepustnost krvno-možganske pregrade, pospešijo prehajanje kontrastnega sredstva v možgansko tkivo, kar lahko privede do reakcij osrednjega živčevja, na primer encefalopatije.

Ob sumu na s kontrastnim sredstvom povzročeno encefalopatijo je treba začeti ustrezno zdravljenje, jopromida pa se ne sme več uporabiti.

Previdnost je potrebna v primerih, ko je prag za krče znižan, npr. krči v anamnezi in sočasna uporaba določenih zdravil.

Hidracija

Pred in po intravaskularni uporabi kontrastnega sredstva Ultravist je treba pri vseh bolnikih zagotoviti ustrezno hidracijo (glejte tudi podpoglavje Akutna poškodba ledvic). To velja predvsem za bolnike z multiplim mielomom, sladkorno boleznijo, poliurijo, oligurijo in hiperurikemijo ter za novorojenčke, dojenčke, majhne otroke in starejše bolnike.

Odločitev o tem kateri bolniki naj bi prejeli profilaktično intravensko hidracijo naj temelji na priporočilih iz najnovejših kliničnih smernic. Pri tem je treba upoštevati velikost odmerka in način aplikacije kontrastnega sredstva ter bolnikovo delovanje ledvic. Potrebno je upoštevati tudi prisotnost morebitnih drugih bolezni. V primeru sočasnih bolezni srca profilaktična intravenska hidracija lahko privede do resnih zapletov na srcu. Glejte podpoglavji Akutna poškodba ledvic ter Bolezni srca in ožilja in poglavje 4.8 - Seznam neželenih učinkov.

Anksioznost

Izrazito razburjenje, tesnoba ali bolečine lahko povečajo tveganje za neželene učinke ali pa so reakcije, povezane z uporabo kontrastnih sredstev, bolj izražene. Pri teh bolnikih je potrebna pozornost, da se stanje anksioznosti zmanjša na najmanjšo možno mero.

Predhodno testiranje

Testi preobčutljivosti z uporabo majhnih testnih odmerkov kontrastnega sredstva se ne priporočajo, ker nimajo nobene napovedne vrednosti. Poleg tega ti testi preočutljivosti včasih povzročijo hude in celo usodne preobčutljivostne reakcije.

Intravaskularna uporaba

Akutna poškodba ledvic

Akutna poškodba ledvic po uporabi kontrastnega sredstva, ki se kaže kot prehodna motnja v delovanju ledvic, se lahko pojavi po intravaskularni uporabi kontrastnega sredstva Ultravist. Redko se lahko pojavi akutna odpoved ledvic.

Dejavniki tveganja so:

- predhodna okvara ledvic (glejte podpoglavje Bolniki z okvaro ledvic v poglavju 4.2),
- dehidracija (glejte podpoglavje Hidracija),
- sladkorna bolezen,
- multipli mielom/paraproteinemija,
- večkratni in/ali veliki odmerki kontrastnega sredstva Ultravist.

Pri bolnikih z zmerno (eGFR 44–30 ml/min/1,73 m²) ali hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) obstaja povečano tveganje za akutno poškodbo ledvic zaradi uporabe kontrastnega sredstva (Post-Contrast Acute Kidney Injury - PC-AKI) pri intraarterijski uporabi kontrastnega sredstva z izpostavljenostjo pri prvem prehodu skozi ledvice (kontrastno sredstvo v ledvičnih arterijah v relativno nerazredčeni obliki), npr. injiciranje v levo stran srca, torakalno in nadledvično abdominalno aorto in renalne arterije).

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) obstaja povečano tveganje za akutno poškodbo ledvic zaradi uporabe kontrastnega sredstva pri intravenski ali intraarterijski uporabi kontrastnega sredstva z izpostavljenostjo pri drugem prehodu skozi ledvice (recirkulacija kontrastnega sredstva v razredčeni obliki, npr. injiciranje v desno stran srca, pljučno arterijo, karotido, subklavijsko, koronarno, mezenterično in infrarenalno arterijo) (glejte podpoglavje Hidracija).

Pri dializnih bolnikih, ki jim ledvice ne delujejo, se lahko za radiološke preiskave uporabi kontrastno sredstvo Ultravist, ker se jodirana kontrastna sredstva odstranijo z dializo.

Bolezni srca in ožilja

Pri bolnikih s pomembno boleznijo srca ali hudo koronarno arterijsko boleznijo je tveganje za pojav klinično pomembnih hemodinamskih sprememb in aritmij povečano.

Intravaskularno injiciranje kontrastnega sredstva Ultravist lahko pri bolnikih s srčnim popuščanjem povzroči pljučni edem.

Feokromocitom

Pri bolnikih s feokromocitomom je lahko tveganje za pojav hipertenzivne krize povečano.

Miastenija gravis

Uporaba kontrastnega sredstva Ultravist lahko poslabša simptome miastenije gravis.

Trombembolije

Neionska kontrastna sredstva le malo vplivajo na normalne fiziološke funkcije. Zato imajo neionska kontrastna sredstva *in vitro* manjše antikoagulantno delovanje kot ionska. K nastanku trombembolij lahko poleg kontrastnega sredstva prispevajo še številni dejavniki, kot so trajanje preiskave, število injekcij, snovi, iz katerih so izdelani katetri in brizge, osnovna bolezen in sočasno uporabljena zdravila. To je treba upoštevati pri katetrizacijskih vaskularnih preiskavah. Da bi čim bolj zmanjšali tveganje za tromboze in embolije, povezane s preiskavo, je pri angiografiji potrebna previdnost; kateter je treba pogosto sprati s fiziološko raztopino (če je možno z dodatkom heparina) in trajanje preiskave omejiti na najkrajši možni čas.

Kontrastna mamografija (CEM)

Pri kontrastni mamografiji je bolnica izpostavljena večjemu ionizirajočemu sevanju kot pri klasični mamografiji. Količina sevanja je odvisna od debeline dojke, vrste mamografske naprave in njenih sistemskih nastavitvev. Skupni delež sevanja pri CEM ostaja v mejah, opredeljenih v mednarodnih smernicah za mamografijo (pod 3 mGy).

Informacije o pomožnih snoveh

1 ml raztopine vsebuje 0,000534 mmol (kar ustreza 0,0123 mg) natrija.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek (glede na povprečni odmerek za osebo, ki tehta 70 kg), kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Bigvanidi (metformin): Pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic ali hudo kronično okvaro ledvic se izločanje bigvanidov lahko zmanjša, kar privede do kopičenja bigvanidov in laktacidoze. Ker uporaba kontrastnega sredstva Ultravist lahko privede do okvare ali poslabšanja okvare ledvic, je lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, tveganje za laktacidozo povečano, predvsem pri tistih, ki že imajo okvaro ledvic (glejte tudi poglavje 4.4 - Intravaskularna uporaba - Akutna poškodba ledvic). Glede na izvide o delovanju ledvic, je treba razmisliti tudi o potrebi za prekinitev zdravljenja z metforminom.

Interlevkin-2: Predhodno zdravljenje (do nekaj tednov) z interlevkinom-2 je povezano s povečanim tveganjem za pozne reakcije na kontrastno sredstvo Ultravist.

Radioizotopi: Diagnosticiranje in zdravljenje bolezni ščitnice s tireotropnimi radioizotopi je lahko nekaj tednov po uporabi kontrastnega sredstva Ultravist moteno zaradi zmanjšane sposobnosti ščitničnega tkiva za sprejemanje tireotropnih radioizotopov.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah niso izvedli.

Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov na nosečnost, embrionalni/fetalni razvoj, porod in poporodni razvoj po diagnostični uporabi jopromida pri ljudeh.

Dojenje

Varnosti kontrastnega sredstva Ultravist pri dojenčkih niso ugotavljali. Kontrastna sredstva se pri ljudeh izločajo v materino mleko v majhnih količinah. Škodljivi učinki na dojenčka niso verjetni (glejte tudi poglavje 4.4 - Moteno delovanje ščitnice).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni znan.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil kontrastnega sredstva Ultravist temelji na podatkih pridobljenih iz kliničnih preskušanj iz obdobja pred trženjem pri več kot 3.900 bolnikih in iz spremljanj v obdobju trženja pri več kot 74.000 bolnikih, kot tudi na podatkih iz spontanih poročil in literature.

Najpogosteje so pri bolnikih, ki so prejeli kontrastno sredstvo Ultravist poročali o neželenih učinkih (< 4 %) kot so glavobol, navzea in vazodilatacija.

Najbolj resni neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so prejeli kontrastno sredstvo Ultravist so anafilaktični šok, dihalna stiska, bronhospazem, edem grla, edem žrela, astma, koma, možganski infarkt, možganska kap, edem možganov, konvulzije, aritmije, zastoj srca, ishemija srčne mišice, srčni infarkt, odpoved srca, bradikardija, cianoza, hipotenzija, šok, dispneja, pljučni edem, insuficienca dihanja in aspiracija.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli kontrastno sredstvo Ultravist, so navedeni v spodnji preglednici. Razvrščeni so po organskih sistemih. Za opis določenega učinka ter njegovih sinonimov in sorodnih stanj je uporabljen najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

Neželeni učinki o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih so navedeni po pogostnosti.

Pogosti	≥ 1/100 do < 1/10
Občasni	≥ 1/1.000 do < 1/100
Redki	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Neznana	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Neželeni učinki o katerih so poročali samo v obdobju trženja in za katere pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti, so navedeni v stolpcu »neznana«.

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih ali v obdobju trženja, pri bolnikih, ki so prejeli kontrastno sredstvo Ultravist

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost/ anafilaktoidne reakcije (anafilaktični šok ^{§*}), dihalna stiska ^{§*} , bronhospazem*, edem grla* /žrela* / obraza*, edem jezika [§] , spazem grla / žrela [§] , astma ^{§*} , konjunktivitis [§] , solzenje [§] , kihanje, kašelj, edem sluznic, rinitis [§] , hripavost [§] , draženje grla [§] , urtikarija, srbenje, angioedem		

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni endokrinega sistema				tirotoksična kriza, bolezni ščitnice
Psihiatrične motnje			anksioznost	
Bolezni živčevja	omotica, glavobol, disgevizija	vazovagalne reakcije, zmedenost, nemirnost, parestezija/hipestezija, somnolenca		koma*, cerebralna ishemija/infarkt*, možganska kap*, edem možganov ^{a,*} , konvulzije*, prehodna kortikalna slepota ^a , izguba zavesti, agitacija, amnezija, tremor, motnje govora, pareza/paraliza, s kontrastnim sredstvom povzročena encefalopatija
Očesne bolezni	zamegljen vid/motnje vida			
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				motnje sluha
Srčne bolezni	bolečine v prsnem košu/neprijeten občutek	aritmija*	zastoj srca*, ishemija miokarda*, palpitacije	miokardni infarkt*, zastoj srca*, bradikardija*, tahikardija*, cianoza*
Žilne bolezni	hipertenzija vazodilata-cija	hipotenzija*		šok*, trombem-bolija ^a , vazospazem ^a
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja*		pljučni edem*, insuficienca dihanja*, aspiracija*
Bolezni prebavil	bruhanje, navzea	bolečine v trebuhu		disfagija, oteklost žlez slinavk, diareja
Bolezni kože in podkožja				mehurjaste spremembe na koži

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
				(tj. Stevens-Johnsonov ali Lyellov sindrom), akutna generalizirana eksantemska pustuloza, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, osip, eritem, hiperhidroza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				utesnitveni sindrom zaradi ekstravaza-cije ^a
Bolezni sečil				okvara ledvic ^a , akutna ledvična odpoved ^a
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečine, spremembe na mestu aplikacije (različne vrste npr. bolečina, toplota [§] , oteklina [§] , vnetje [§] in poškodbe mehkih tkiv [§] zaradi ekstravaza-cije), občutek toplote	edem		mrzlica, slabo počutje, bledica
Preiskave				nihanje telesne temperature

* poročali so o življenjsko ogrožujočih in/ali smrtnih primerih

^a samo pri intravaskularni uporabi

[§] preobčutljivost/anafilaktoidne reakcije, ki so jih opazili samo v obdobju trženja (pogostnost ni znana)

Poleg neželenih učinkov, navedenih v zgornji preglednici, so pri uporabi za ERCP poročali o naslednjih neželenih učinkih: povečane vrednosti encimov trebušne slinavke in pankreatitis neznane pogostnosti.

Večina reakcij, po uporabi v telesnih votlinah, se pojavi nekaj ur po uporabi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah akutne toksičnosti na živalih niso odkrili tveganja za akutno zastrupitev pri uporabi kontrastnega sredstva Ultravist.

Prekomerno odmerjanje pri intravaskularni uporabi

Simptomi lahko vključujejo porušeno ravnotežje telesnih tekočin in elektrolitov, odpoved ledvic, srčnožilne zaplete in motnje dihanja.

V primeru nenamernega prevelikega odmerjanja pri intravaskularni uporabi, se priporoča nadzor telesnih tekočin, elektrolitov in ledvičnega delovanja. Zdravljenje prevelikega odmerjanja naj bo usmerjeno k ohranjanju vitalnih funkcij.

Kontrastno sredstvo Ultravist se lahko odstrani z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nefrotropna, nizkoosmolalna rentgenska kontrastna sredstva, vodotopna, oznaka ATC: V08AB05

Učinkovina kontrastnega sredstva Ultravist, ki zagotavlja kontrast, je jopromid, neionski, vodotopen derivat trijodirane izohtalne kisline, z molekulsko maso 791,12, v njem trdno vezani jod pa absorbira rentgenske žarke.

Dokler kontrastno sredstvo ni preveč razredčeno, injicirani jopromid na svoji poti prikaže tiste žile ali telesne votline, pri katerih je možen radiološki prikaz notranjih struktur.

Kontrastna mamografija (CEM)

V devetih študijah, v katere je bilo vključenih 1531 bolnic, je bil poudarek na diagnostični učinkovitosti v določenih okoliščinah.

V študijah, v katerih so ocenjevali sumljive lezije, je bila občutljivost CEM v razponu od 96,9 % do 100 %, specifičnost pa v razponu od 69,7 % do 87 %, v primerjavi z digitalno mamografijo, pri kateri je bila občutljivost 96,9 %, specifičnost pa 42,0 %.

V študijah, v katerih so ocenjevali natančnost CEM v primerjavi z drugimi diagnostičnimi metodami, je bila občutljivost CEM 100 % in negativna napovedna vrednost (NNV) 100 %, v primerjavi z MRI (občutljivost 93 % in NNV 65 %, $p = 0,04$ in $p < 0,001$). V primerjavi z digitalno mamografijo v polnem formatu (full field digital mammography, FFD) v kombinaciji z ultrazvokom je bila občutljivost CEM 92,3 % proti 89,8 %, $p < 0,05$, pozitivna napovedna vrednost (PNV) 93 % proti 88,7 %, $p < 0,01$ in natančnost 90,2 % proti 87 %, $p < 0,05$, vse v korist CEM.

Pri bolnicah s kontraindikacijami za MRI sta mamografska klasifikacija in CEM klasifikacija pomembno korelirali s histopatološko klasifikacijo. Občutljivost CEM je bila v primerjavi z mamografijo 98,8 % proti 89,16 %, specifičnost pa 54,55 % proti 36,36 %.

V študijah, v katerih so predoperativno ocenili in določili stadij raka dojke, je CEM izkazovala 93 % občutljivost, 98 % specifičnost, 90 % PNV, 98 % NNV in 97 % natančnost. V 18,4 % primerov je bil vzpostavljen operativni načrt zaradi izvida CEM spremenjen.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Jopromid se v telesu obnaša tako kot druge visoko hidrofilne biološko inertne snovi, ki se izločajo skozi ledvice (npr. manitol ali inulin).

Absorpcija in porazdelitev

Po intravenski uporabi koncentracija jopromida v plazmi hitro pade zaradi porazdelitve v zunajceličnem prostoru in posledičnega izločanja. Celoten volumen distribucije v dinamičnem ravnotežju je približno 16 l, kar ustreza približno volumnu ekstracelularnega prostora.

Vezava na beljakovine v plazmi je neznatna (približno 1 %). Ni znakov, da jopromid prehaja preko intaktne krvnomožganske pregrade. V študijah na živalih je majhna količina prešla skozi placento (> 0,3 % odmerka so našli v fetusih kuncev).

Po aplikaciji v izvodila žolčnika in/ali trebušne slinavke pri ERCP, se jodirano kontrastno sredstvo sistemsko absorbira in doseže plazemsko koncentracijo v 1 do 4 urah po aplikaciji. Po povprečnem odmerku 7,3 g joda je bila največja vrednost joda v serumu približno 40-krat nižja v primerjavi z doseženimi največjimi vrednostmi v serumu po ustreznem intravenskem odmerku.

Biotransformacija

Jopromid se ne presnavlja.

Izločanje

Končni razpolovni čas izločanja jopromida je približno 2 uri, ne glede na odmerek.

V preskušanih odmerkih, je povprečen celokupen očistek jopromida 106 ± 12 ml/min in je podoben ledvičnemu očistku 102 ± 15 ml/min. Izločanje jopromida je skoraj izključno skozi ledvice. Samo približno 2 % apliciranega odmerka se izloči z blatom v 3 dneh.

Približno 6 % odmerka se izloči v 3 urah po intravenski uporabi s sečem. V povprečju se > 93 % odmerka izloči v 12 urah. V 24 urah se izloči skoraj celoten odmerek.

V 7 dneh po aplikaciji v izvodila žolčnika in/ali trebušne slinavke pri ERCP se serumske koncentracije joda vrnejo na izhodiščne vrednosti (vrednosti pred aplikacijo).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetični parametri jopromida pri ljudeh se spreminjajo sorazmerno z odmerkom (npr. C_{max} , AUC) ali neodvisno od odmerka (npr. V_{ss} , $T_{1/2}$).

Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši bolniki (65 let in več)

Pri bolnikih srednjih let (49–64 let) in starejših (65–70 let) brez pomembne okvare ledvic, je celokupni plazemski očistek med 74 in 114 ml/min (bolniki srednjih let, povprečno 102 ml/min) oziroma 72 in 110 ml/min (starejši bolniki, povprečno 89 ml/min), kar je le malo nižje od očistka pri mlajših zdravih prostovoljcih (88 do 138 ml/min, povprečno 106 ml/min). Pri posameznikih je razpolovni čas izločanja med 1,9–2,9 ur oziroma 1,5–2,7 ur. Glede na razpolovni čas 1,4–2,1 ur pri mlajših zdravih prostovoljcih, so končni razpolovni časi podobni. Manjše spremembe nastanejo zaradi fiziološko zmanjšane hitrosti glomerulne filtracije v starosti.

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih študij jopromida pri pediatrični populaciji niso izvedli (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic, je razpolovni čas jopromida v plazmi podaljšan zaradi zmanjšane hitrosti glomerulne filtracije.

Očistek kreatinina se je zmanjšal na 49,4 ml/min/1,73 m² (CV = 53 %) pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min/1,73 m²) in 18,1 ml/min/1,73 m² (CV = 30 %) pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki niso odvisni od dialize ($CL_{CR} = 30-10$ ml/min/1,73 m²).

Povprečni razpolovni čas je 6,1 ur (CV = 43 %) pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min/1,73 m²) in 11,6 ure (CV = 49 %) pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki niso odvisni od dialize ($CL_{CR} = 30-10$ ml/min/1,73 m²).

V 6 urah po aplikaciji se je v seču pojavilo 38 % odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic in 26 % odmerka pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, medtem ko se je pri zdravih prostovoljcih pojavilo več kot 83 % odmerka. V 24 urah po aplikaciji se je v seču pojavilo 60 % odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic in 51 % odmerka pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, medtem ko se je pri zdravih prostovoljcih pojavilo več kot 95 % odmerka.

Jopromid se lahko izloča z dializo. Približno 60 % odmerka jopromida se izloči v 3 urah dialize.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter se izločanje kontrastnega sredstva ne spremeni, saj se jopromid ne presnavlja in samo približno 2 % odmerka se izloča z blatom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Sistemska toksičnost

Ekperimentalne študije sistemske tolerance po večkratni dnevni intravenski uporabi in večkratni tedenski intratekalni uporabi niso dale izsledkov, ki bi nasprotovali diagnostični uporabi kontrastnega sredstva Ultravist pri ljudeh.

Genotoksični potencial, tumorogenost

V študijah genotoksičnost (genski, kromosomski in genomski mutacijski testi) *in vivo* ter *in vitro* niso odkrili mutagenega potenciala kontrastnega sredstva Ultravist.

Glede na to, da pri kontrastnem sredstvu Ultravist ni genotoksičnih učinkov in znakov toksičnih učinkov na hitro rastoča tkiva, ter glede na presnovno stabilnost, farmakokinetiko in dejstvo, da se kontrastno sredstvo Ultravist uporablja samo v enkratnem odmerku, ni očitnega tveganja za tumorogenost pri človeku.

Lokalna toleranca in potencial kontaktne senzibilizacije

Študije lokalne tolerance po enkratni in večkratni intravenski uporabi ter enkratni intraarterijski, intramuskularni, paravenski, intraperitonealni, intratekalni in konjunktivalni uporabi so pokazale, da je mogoče v žilah, paravenskem tkivu, subarahnoidnem prostoru ali na humani sluznici pričakovati samo blage lokalne neželene učinke ali sploh nobenih.

Študije kontaktne senzibilizacije niso pokazale, da bi imelo kontrastno sredstvo Ultravist senzibilizacijski potencial.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev kalcijev edetat
trometamol
razredčena klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi možnih inkompatibilnosti se kontrastnega sredstva Ultravist ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Do 10 ur po prvem odprtju vsebnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenice: brezbarvne, steklo tipa II

Zamašek: klorobutilni elastomer tipa I

Obrobljena zaporka: čisti aluminij z notranjim in zunanjim lakiranjem ter barvnim prekrivnim diskom iz polipropilena

Ultravist 300 mg/ml raztopina za injiciranje

škatla z 10 steklenicami po 50 ml, 100 ml ali 200 ml raztopine za injiciranje

Ultravist 370 mg/ml raztopina za injiciranje

škatla z 10 steklenicami po 100 ml ali 200 ml raztopine za injiciranje

škatla z 8 steklenicami po 500 ml raztopine za injiciranje

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje s kontrastnim sredstvom

Pred uporabo je treba kontrastno sredstvo Ultravist ogreti na telesno temperaturo.

Vizualni pregled

Kontrastno sredstvo Ultravist je na voljo kot bistra, brezbarvna do bledorumena, za uporabo pripravljena raztopina.

Kontrastno sredstvo je treba pred uporabo vizualno pregledati. Kontrastnega sredstva se ne sme uporabiti, če ima močno spremenjeno barvo, se v njem pojavijo delci (vključno s kristali) ali ima poškodovan vsebnik. Ker je kontrastno sredstvo Ultravist visoko koncentrirana raztopina, se kristalizacija (motno mlečni videz in/ali usedlina na dnu vsebnika ali plavajoči kristali) pojavi zelo redko.

Vsebniki z večjim volumnom (samo za intravaskularno uporabo)

Naslednja navodila se nanašajo na večkratno uporabo kontrastnega sredstva iz vsebnikov po 200 ml ali več.

Za večkratno uporabo kontrastnega sredstva je treba uporabiti pribor, ki je odobren za večkratno uporabo.

Da se prepreči prehod prevelike količine mikrodelcev z zamaška v raztopino, se sme gumijasti zamašek prebosti le enkrat.

Kontrastno sredstvo je treba injicirati z avtomatskim injektorjem ali po drugih odobrenih postopkih, ki zagotavljajo sterilnost kontrastnega sredstva.

Cevko od injektorja do preiskovanca je treba zamenjati po preiskavi vsakega bolnika, zaradi možnosti kontaminacije.

Ko je steklenica prazna oziroma 10 ur po prvem odprtju steklenice, je treba spojne cevke in vse dele injektorskega sistema za enkratno uporabo zavreči.

Upoštevati je treba tudi vsa dodatna navodila izdelovalca opreme.

Neuporabljeno kontrastno sredstvo Ultravist v odprtih vsebnikih je treba zavreči v desetih urah po prvem odprtju steklenice.

Neuporabljeno kontrastno sredstvo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET S KONTRASTNIM SREDSTVOM

Bayer d.o.o.
Bravničarjeva 13
1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET S KONTRASTNIM SREDSTVOM

H/93/01582/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET S KONTRASTNIM SREDSTVOM

Datum prve odobritve: 07.05.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 07.07.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 9. 2023