

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imeron 200, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg jodu/ml
Imeron 250, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg jodu/ml
Imeron 300, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg jodu/ml
Imeron 350, roztwór do wstrzykiwań, 350 mg jodu/ml
Imeron 400, roztwór do wstrzykiwań, 400 mg jodu/ml

Substancja czynna: jomeprol (*Iomeprolum*)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml produktu leczniczego **Imeron** zawiera odpowiednio:

Imeron	<i>Iomeprolum</i> (mg)	co odpowiada ilości jodu (mg)	Osmolalność* mOsm/kg wody ($X^{s-t} \pm 95\%$)	Lepkość mPas ($X^{s-t} \pm 95\%$)	
				20°C	37°C
			37°C		
Imeron 200	408,2	200	362 ± 17	3,1 ± 0,2	2,0 ± 0,2
Imeron 250	510,3	250	435 ± 20	4,9 ± 0,4	2,9 ± 0,3
Imeron 300	612,4	300	521 ± 24	8,1 ± 0,7	4,5 ± 0,4
Imeron 350	714,4	350	618 ± 29	14,5 ± 1,1	7,5 ± 0,6
Imeron 400	816,5	400	726 ± 34	27,5 ± 2,3	12,6 ± 1,1

*Metoda ciśnienia pary

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Imeron 200 Flebografia obwodowa, cyfrowa flebografia subtrakcyjna, tomografia komputerowa-CT (mózgu i ciała), kawernozografia, dożylna i dotętnicza cyfrowa angiografia subtrakcyjna (DSA), endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna - ECPW (ang. ERCP), artrografia, histerosalpingografia, cholangiografia, uretrografia wsteczna, pieloureterografia wsteczna, mielografia.

Imeron 250 Dożylna urografia, flebografia obwodowa, tomografia komputerowa-CT (mózgu i ciała), dożylna i dotętnicza cyfrowa angiografia subtrakcyjna (DSA), mielografia.

Imeron 300 Dożylna urografia (u dorosłych i dzieci), flebografia obwodowa, tomografia komputerowa-CT (mózgu i ciała), kawernozografia, dożylna cyfrowa angiografia

subtrakcyjna (DSA), konwencjonalna angiografia, dotętnicza komputerowa angiografia subtrakcyjna (DSA), angiokardiografia (u dorosłych i u dzieci), konwencjonalna wybiórcza arteriografia wieńcowa, interwencyjna arteriografia naczyń wieńcowych, endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna - ECPW (ang. ERCP), artrografia, histerosalpingografia, fistulografia, dyskografia, galaktografia, cholangiografia, dakriocystografia, sialografia, uretrografia wsteczna, pieloureterografia wsteczna, mielografia.

Imeron 350 Dożylna urografia (u dorosłych i dzieci), tomografia komputerowa-CT (ciała), dożylna komputerowa angiografia subtrakcyjna (DSA), konwencjonalna angiografia, dotętnicza cyfrowa angiografia subtrakcyjna (DSA), angiokardiografia (u dorosłych i u dzieci), konwencjonalna wybiórcza arteriografia naczyń wieńcowych, koronarografia interwencyjna, artrografia, histerosalpingografia, fistulografia, galaktografia, cholangiografia wsteczna, dakriocystografia, sialografia.

Imeron 400 Dożylna urografia (u dorosłych, w tym również u osób z upośledzoną czynnością nerek lub u chorych na cukrzycę), tomografia komputerowa-CT (ciała), konwencjonalna angiografia, dotętnicza cyfrowa angiografia subtrakcyjna (DSA), angiokardiografia (u dorosłych i u dzieci), konwencjonalna wybiórcza arteriografia naczyń wieńcowych, interwencyjna arteriografia wieńcowa, fistulografia, galaktografia, dakriocystografia, sialografia.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Wskazanie	Produkt mg jodu/ml	Proponowane dawkowanie
Dożylna urografia	250, 300, 350, 400	Dorośli: 50-150 ml Noworodki ^e : 3-4,8 ml/kg m.c. Niemowlęta ^f : 2,5-4 ml/kg m.c. Dzieci ^g : 1-2,5 ml/kg m.c. ^a
Flebografia obwodowa	200, 250, 300	Dorośli: 10-100 ml powtórzyć w razie potrzeby ^b (10-50 ml kończyny górne; 50-100 ml kończyny dolne)
Flebografia w DS	200	Dorośli: 10-100 ml powtórzyć w razie potrzeby ^b (10-50 ml kończyny górne; 50-100 ml kończyny dolne)
CT mózgu	200, 250, 300	Dorośli: 50-200 ml Dzieci ^{a, g}
CT ciała	200, 250, 300, 350, 400	Dorośli: 100-200 ml Dzieci ^{a, g}
Kawernozografia	200, 300	Dorośli: do 100 ml
Dożylna DSA	250, 300, 350, 400	Dorośli: 100-250 ml Dzieci ^{a, g}
Konwencjonalna angiografia		
Arteriografia kończyn górnych	300, 350	Dorośli ^b
Arteriografia miednicy i kończyn dolnych	300, 350, 400	Dorośli ^b

Arteriografia brzuszna	300, 350, 400	Dorośli ^b
Arteriografia aorty zstępującej	300, 350	Dorośli ^b
Angiografia płucna	300, 350, 400	Dorośli: do 170 ml
Angiografia mózgowa	300, 350	Dorośli: do 100 ml
Arteriografia w pediatrii	300	Dzieci ^g : do 130 ml ^a
Interwencyjna dotętnicza DSA	300, 350, 400	Dorośli ^b Dzieci ^{a, g}
Mózgowa	200, 300, 350	Dorośli: 30-60 ml – dawka ogólna 5-10 ml – wybiórcze wstrzyknięcie Dzieci ^{a, g}
Klatka piersiowa	200, 300	Dorośli ^b : 20-25 ml (aorta) w razie potrzeby powtórzyć, 20 ml (tętnice oskrzelowe)
Łuk aorty	200, 300, 350	Dorośli ^c
Brzuch	200, 250, 300	Dorośli ^c
Aortografia	200, 300, 350	Dorośli ^c
Przezskórna lędźwiowa aortografia	200, 300	Dorośli ^b
Arteriografia obwodowa	200, 250, 300	Dorośli: 5-10 ml dla wstrzyknięcia wybiórczego do 250 ml Dzieci ^{a, g}
Procedury interwencyjne	200, 300	Dorośli: 10-30 ml dla wstrzyknięcia wybiórczego do 250 ml Dzieci ^{a, g}
Angiokardiografia	300, 350, 400	Dorośli ^b Dzieci ^g : 3-5 ml/kg m.c.
Konwencjonalna wybiórcza arteriografia wieńcowa	300, 350, 400	Dorośli: 4-10 ml na tętnicę w razie potrzeby powtórzyć
Interwencyjna arteriografia wieńcowa	300, 350, 400	Dorośli: 4-10 ml na tętnicę w razie potrzeby powtórzyć
ECPW (ang. ERCP)	200, 300	Dorośli: do 100 ml
Artrografia	200, 300, 350	Dorośli: do 10 ml na wstrzyknięcie
Histerosalpingografia	200, 300, 350	Dorośli: do 35 ml
Fistulografia	300, 350, 400	Dorośli: do 100 ml
Dyskografia	300	Dorośli: do 4 ml
Galaktografia	300, 350, 400	Dorośli: 0,15-1,2 ml na wstrzyknięcie
Dakriocystografia	300, 350, 400	Dorośli: 2,5-8 ml na wstrzyknięcie
Sialografia	300, 350, 400	Dorośli: 1-3 ml na wstrzyknięcie
Cholangiografia wsteczna	200, 300, 350	Dorośli: do 60 ml
Ureterografia wsteczna	200, 300	Dorośli: 20-100 ml

Pielo-ureterografia	200, 300	Dorośli:	10-20 ml na wstrzyknięcie
Mielografia	200, 250 300	Dorośli:	13-22 ml ^d 10-18 ml ^d 8-15 ml ^d

Zalecane dawki dla dorosłych wyliczono dla przeciętnej masy ciała 70 kg. Każdorazowo przed podaniem produktu leczniczego dawkę należy dostosować do aktualnej masy ciała pacjenta oraz innych istotnych czynników (np. stanu klinicznego).

Zalecane dawki dla noworodków, niemowląt i dzieci podano dla pojedynczego wstrzyknięcia/kg m.c.

^a = zgodnie z masą ciała i wiekiem

^b = nie przekraczać 250 ml. Objętość pojedynczego wstrzyknięcia zależy od obszaru unaczynienia, który ma zostać zbadany

^c = nie przekraczać 350 ml

^d = nie przekraczać 4500 mg jodu i stężenia powyżej 300 mg I/ml przy podawaniu dokanałowym

^e = noworodki 0-27 dnia życia

^f = niemowlęta od 28 dnia do 12 miesiąca życia

^g = obejmuje dzieci i młodzież (1-17 lat).

4.3. Przeciwwskazania

Ogólne

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazania do podania donaczyniowego:

Brak bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania niejonowych środków kontrastowych w diagnostyce uroangiograficznej.

Przeciwwskazania do podania dokanałowego:

Powtórne wykonanie mielografii jest przeciwwskazane ze względu na możliwość przedawkowania środka kontrastowego.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Badania diagnostyczne z użyciem środków kontrastowych powinny być prowadzone przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny (zwłaszcza w zakresie leczenia wstrząsu anafilaktycznego i podtrzymywania procesów życiowych).

Z uwagi na możliwe powikłania związane z podaniem środków kontrastowych powinny być dostępne odpowiednie urządzenia, w tym aparatura do natychmiastowej resuscytacji w przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

W związku z możliwością wystąpienia poważnych działań niepożądanych stosowanie jodowych środków kontrastowych należy ograniczyć do przypadków, w których istnieje rzeczywista potrzeba przeprowadzenia badania radiologicznego z zastosowaniem środka kontrastowego. Analiza konieczności zastosowania powinna być oparta na ocenie stanu klinicznego pacjenta, a zwłaszcza przypadków nadwrażliwości na środki kontrastowe, oraz zmian patologicznych w układzie sercowo-naczyniowym, moczowym, żółciowo-wątrobowym.

Ogólne środki ostrożności dotyczące stosowania w odniesieniu do pacjenta

Nawodnienie

Pacjenci muszą być dobrze nawodnieni, a wszelkie istotne zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej powinny zostać wyrównane przed i po podaniu środka kontrastowego. Pacjenci z ciężką funkcjonalną niewydolnością wątroby lub mięśnia sercowego, szpiczakiem mnogim, niedokrwistością sierpowatokrwinkową, cukrzycą, wielomoczem, skąpomoczem, hiperurykemią, niemowlęta, pacjenci

w podeszłym wieku oraz pacjenci z ciężką chorobą ogólnoustrojową nie powinni być narażeni na odwodnienie. Należy zachować ostrożność u pacjentów nawodnionych, których stan może ulec pogorszeniu poprzez podanie nadmiernej ilości płynu, w tym przy zastoinowej niewydolności serca.

Zalecenia żywieniowe

Jeśli lekarz prowadzący nie zleci inaczej, w dniu badania można stosować normalną dietę. Należy zapewnić odpowiednią podaż płynów przed i po podaniu donaczyniowym.

Próba uczuleniowa

U chorych z podejrzeniem lub istniejącą nadwrażliwością na środki kontrastowe nie zaleca się przeprowadzania próby uczuleniowej, ponieważ ciężkie lub śmiertelne reakcje na środki kontrastowe są niemożliwe do przewidzenia na podstawie wyniku prób uczuleniowych.

Nadwrażliwość

U pacjentów ze skłonnością do alergii, reakcjami nadwrażliwości na jodowe środki kontrastowe i (lub) astmą w wywiadzie, można rozważyć podanie przeciwhistaminowych produktów leczniczych i (lub) glikokortykosteroidów w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznych.

Ogólne środki ostrożności dotyczące stosowania w odniesieniu do procedury

Podanie dokanalowe

Jak w przypadku innych środków kontrastowych, **Iomeron** powinien być szczególnie ostrożnie podawany u pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym lub podejrzeniem guza, ropnia lub krwiaka śródczaszkowego. U pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie przed i po badaniu mielograficznym należy zastosować przeciwdrgawkowe produkty lecznicze.

Cewnikowanie

Niejonowe środki kontrastowe wykazują w warunkach *in vitro* słabsze działanie przeciwzkrzepowe niż środki jonowe. Personel medyczny przeprowadzający zabieg cewnikowania powinien być o tym poinformowany. Należy bardzo skrupulatnie przeprowadzać zabieg angiografii oraz przepłukiwać cewnik, aby zminimalizować związane z zabiegiem ryzyko rozwoju zakrzepicy i zatorów. W celu utrzymania drożności cewnik może być przepłukiwany roztworem soli fizjologicznej (w razie konieczności z dodatkiem heparyny).

Obserwacja chorego

Podanie donaczyniowe - środków kontrastowych powinno, gdy to możliwe, mieć miejsce u chorego pozostającego w pozycji leżącej. Chorego należy obserwować przez okres co najmniej 30 minut po podaniu środka kontrastowego.

Podanie dokanalowe - po zakończeniu bezpośredniego podania do odcinka szyjnego lub lędźwiowego należy unieść głowę część łóżka (ok. 45°) na ok. 2 minuty, aby środek kontrastowy mógł wypełnić niższe partie kanału kręgowego.

Przez pierwsze godziny po badaniu pacjent powinien unikać nadmiernych, gwałtownych ruchów i pozostawać pod szczególną obserwacją. Powinien wówczas leżeć na plecach z uniesioną głową.

Podanie do (zbiorników) podstawy lub do komór mózgu - nie zaleca się bezpośredniego podania w przypadku wykorzystywania technik radiografii klasycznej bez wzmocnienia komputerowego.

Stosowanie w grupach szczególnego ryzyka:

Noworodki, niemowlęta, dzieci

Niemowlęta (<1 r.ż.), a zwłaszcza noworodki są szczególnie podatne na zaburzenia równowagi elektrolitowej i zmiany hemodynamiczne.

Osoby w podeszłym wieku

Z powodu pogorszenia czynności fizjologicznych u osób w podeszłym wieku istnieje szczególnie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza gdy zastosowano duże dawki środków kontrastowych.

Nadwrażliwość na jodowe środki kontrastowe

Rozpoznana nadwrażliwość lub wcześniejsza reakcja na jodowe środki kontrastowe również zwiększają ryzyko ponownego wystąpienia ciężkiej reakcji na środki niejonowe. U takich pacjentów, zaleca się podawanie glikokortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych, aby zapobiec kolejnej reakcji.

Predyspozycja do reakcji alergicznych

Istnieje powszechne przekonanie, że działania niepożądane jodowych środków kontrastowych występują częściej u chorych z alergią w wywiadzie: katarzem siennym, pokrzywką i alergią pokarmową.

Astma oskrzelowa

Ryzyko wystąpienia reakcji powodujących skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową jest większe po podaniu środków kontrastowych, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących beta-adrenolityki.

Nadczynność tarczycy, wole guzkowe

Małe ilości wolnego jodu nieorganicznego, które mogą być obecne w środkach kontrastowych, mogą wpływać na czynność tarczycy. Jest to bardziej widoczne u chorych z nadczynnością tarczycy lub wolem. Donoszono o gwałtownych zaburzeniach czynności tarczycy po podaniu jodowych środków kontrastowych.

Niewydolność nerek

Wcześniejsze upośledzenie czynności nerek może predysponować do wystąpienia ostrej dysfunkcji nerek po podaniu środków kontrastowych. Środki zapobiegawcze obejmują:

- rozpoznanie chorych z dużym ryzykiem,
- zapewnienie odpowiedniego nawodnienia przed podaniem środków kontrastowych, wskazane jest utrzymywanie wlewu dożylnego płynów przed i w czasie trwania zabiegu do momentu pełnego wydalenia środka kontrastowego przez nerki;
- unikanie, w miarę możliwości, stosowania nefrotoksycznych produktów leczniczych czy przeprowadzania rozległych zabiegów lub zabiegów takich jak angioplastyka naczyń nerkowych, do czasu całkowitego wydalenia środka kontrastowego;
- odroczenie kolejnego badania z użyciem środka kontrastowego do czasu, aż czynność nerek powróci do stanu sprzed badania.

U chorych dializowanych można podać środki kontrastowe, takie jak jomeprol, przed dializą.

Cukrzyca

Nefropatia cukrzycowa jest jednym z czynników predysponujących do rozwoju upośledzenia czynności nerek po podaniu środków kontrastowych. Pochodne biguanidu (np. metformina) mogą przyspieszyć rozwój kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Szpiczak mnogi, paraproteinemia Waldenstroema

Szpiczak mnogi i paraproteinemia są czynnikami predysponującym do rozwoju upośledzenia czynności nerek po podaniu środków kontrastowych.

Guz chromochłonny

U tych chorych może dojść do ciężkiego (zwykle dającego się opanować) przełomu nadciśnieniowego po donaczyniowym podaniu środków kontrastowych stosowanych w ramach zabiegów

radiologicznych. W celu zmniejszenia ryzyka przełomu nadciśnieniowego zaleca się zastosowanie, pod nadzorem lekarza, alfa- i beta-adrenolityków przed dotętnicznym podaniem środka kontrastowego.

Nużliwość mięśni (*Myasthenia gravis*)

Podanie jodowych środków kontrastowych może nasilić objawy choroby.

Ciężkie choroby układu krążenia

Ryzyko ciężkich reakcji u osób z poważnymi chorobami serca, a szczególnie w przypadku niewydolności serca i choroby wieńcowej, jest zwiększone. Donaczyniowe wstrzyknięcie środka kontrastowego może przyspieszyć wystąpienie obrzęku płuc u chorych z jawną lub będącą w stadium początkowym niewydolnością serca. Podanie środka kontrastowego w przypadku nadciśnienia płucnego i wad zastawkowych może prowadzić do wyraźnych zmian hemodynamicznych. Ciężkie i przewlekłe nadciśnienie tętnicze może zwiększyć ryzyko uszkodzenia nerek po podaniu środków kontrastowych i ryzyko związane z zabiegiem cewnikowania.

Zaburzenia OUN

Szczególne uwagi należy zwrócić w przypadku donaczyniowego podania środków kontrastowych u chorych z ostrym niedokrwieniem mózgu, ostrym krwotokiem śródczaszkowym, stanami przebiegającymi z uszkodzeniem ciągłości bariery krew-mózg, obrzękiem mózgu i ostrą demielinizacją.

Obecność guzów wewnątrzczaszkowych czy przerzutów oraz padaczki w wywiadzie może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia napadów padaczkowych. Objawy neurologiczne spowodowane współistnieniem zmian zwyrodnieniowych, zapalnych czy nowotworowych mogą się zaostrzyć po podaniu środka kontrastowego.

Donaczyniowe wstrzyknięcie środka kontrastowego może wywołać skurcz naczyń i wynikające z tego objawy niedokrwienia.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku flebografii u pacjentów z podejrzeniem zakrzepicy żył, zapaleniem żył, ciężką chorobą niedokrwinną, miejscowym zakażeniem żył lub całkowicie niedrożnym układem krwionośnym.

Alkoholizm

Udowodniono, że zarówno w warunkach eksperymentalnych, jak i klinicznych, ostry i przewlekły alkoholizm prowadzi do zwiększenia przepuszczalności bariery krew-mózg, co ułatwia przenikanie jodowych środków kontrastowych do tkanki mózgowej, prawdopodobnie prowadząc do zaburzeń ze strony OUN. Ze względu na możliwość obniżenia progu drgawkowego, należy zachować ostrożność u osób uzależnionych od alkoholu.

Zależność lekowa, narkomania

Należy zachować ostrożność u osób uzależnionych od stosowania produktów leczniczych lub narkotyków, ze względu na możliwość obniżenia progu drgawkowego.

Lęk

Stany silnego lęku, podniecenia i bólu mogą wywoływać lub potęgować działania niepożądane spowodowane podaniem środków kontrastowych.

Wynacznienie

Należy zachować ostrożność podczas podania donaczyniowego środka kontrastowego w celu uniknięcia wynacznienia.

Encefalopatia wywołana środkiem kontrastującym

Podczas stosowania jomeprolu notowano przypadki encefalopatii (patrz punkt 4.8).

Encefalopatia wywołana środkiem kontrastującym może powodować przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń neurologicznych, takie jak ból głowy, zaburzenia widzenia, ślepotą korową, splątanie, drgawki, utrata koordynacji, niedowład połowiczny, afazja, utrata przytomności, śpiączka i

obrząk mózgu, występujące w ciągu kilku minut do kilku godzin po podaniu jomeprolu i zwykle ustępujące w ciągu kilku dni.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów ze schorzeniami, które naruszają integralność bariery krew-mózg (BKM), co może prowadzić do zwiększonej przepuszczalności środków kontrastujących przez BKM i zwiększać ryzyko encefalopatii. Jeśli zachodzi obawa wystąpienia encefalopatii wywołanej środkiem kontrastującym, należy przerwać podawanie jomeprolu i wdrożyć odpowiednie leczenie.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych

Należy rozważyć przerwanie leczenia produktami leczniczymi obniżającymi próg drgawkowy do 24 godzin po przeprowadzeniu badania. Nie wolno przerywać terapii przeciwpadaczkowej, a produkty lecznicze powinny być podawane w optymalnych dawkach.

Beta-adrenolityki mogą maskować wystąpienie reakcji alergicznej oraz osłabiać odpowiedź na leczenie skurczu oskrzeli wywołanego przez środek kontrastowy.

Pacjenci z prawidłową czynnością nerek mogą nadal przyjmować metforminę w dotychczas zalecanych dawkach.

Aby zapobiec wystąpieniu kwasicy mleczanowej u chorych na cukrzycę leczonych doustnymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi z grupy pochodnych biguanidu (metformina) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, u których mają zostać wykonane badania, podawanie metforminy należy przerwać 48 godzin przed podaniem środka kontrastowego i ponownie przywrócić podawanie po 48 godzinach, jeśli nie zmienia się stężenie kreatyniny w surowicy. (Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Specjalne grupy pacjentów).

U pacjentów w stanach zagrożenia, w których czynność nerek jest zaburzona lub nieznana, lekarz powinien ocenić ryzyko i korzyści wynikające z badania z kontrastem i podjąć środki ostrożności. Metforminę należy odstawić do czasu podania środka kontrastowego. Po zabiegu pacjent powinien być monitorowany pod kątem objawów kwasicy mleczanowej. Podanie metforminy powinno być wznowione po 48 godzinach od podania środka kontrastowego, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy / eGFR jest bez zmian w porównaniu do poziomu sprzed rozpoczęcia obrazowania. Zwiększone ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza opóźnionych (wysypka, rumień, gorączka, objawy grypopodobne), występuje u pacjentów leczonych interleukiną-2 (IL-2) i interferonem.

Badania czynności tarczycy

Jodochwytność izotopów radioaktywnych w badaniach diagnostycznych zaburzeń czynności tarczycy jest zmniejszona przez okres do 16 dni po podaniu jodowych środków kontrastowych.

Wyniki badań tarczycy niezależne od poziomu jodu, tzn. poziom T3, T4, nie są zmienione. Wszystkie badania, których wynik zależy od stężenia jodu, powinny być wykonane przed badaniem kontrastowym. Powyższe obserwacje nie zależą od objawów klinicznych.

Badania laboratoryjne

Wysokie stężenie środków kontrastowych w surowicy i w moczu może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych stężenia bilirubiny, białek czy substancji nieorganicznych (np. żelaza, miedzi, wapnia, fosforanów).

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania przeprowadzone u zwierząt nie wykazały występowania działań teratogennych czy embriotoksycznych po podaniu jomeprolu. Tak jak w przypadku innych niejonowych środków kontrastowych, nie przeprowadzono u kobiet w ciąży kontrolowanych badań, mających na celu

potwierdzenie możliwości bezpiecznego stosowania jomeprolu również u ludzi. Ponieważ, jeżeli tylko to możliwe, należy unikać ekspozycji na promieniowanie w okresie ciąży, korzyść z przeprowadzenia badania rentgenowskiego z wykorzystaniem środka kontrastowego lub bez należy dokładnie rozważyć w kontekście możliwego ryzyka.

Podobnie należy unikać badania z zastosowaniem promieni RTG u kobiet karmiących piersią. Środki kontrastowe są w niewielkim stopniu wydzielane z mlekiem kobiet karmiących piersią. Nie są toksyczne po podaniu doustnym u zwierząt. Z dotychczasowych doświadczeń wynika, że wystąpienie działań niepożądanych u niemowlęcia karmionego piersią jest mało prawdopodobne. Nie ma konieczności przerywania karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych na temat wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane są zwykle łagodne do umiarkowanych i mają charakter przejściowy. Jednak zanotowano również przypadki ciężkich i zagrażających życiu reakcji prowadzących niekiedy do zgonu. Najczęściej reakcje pojawiają się w ciągu kilku minut od podania, ale mogą wystąpić znacznie później.

Anafilaksja (reakcje anafilaktoidalne/reakcje nadwrażliwości) przejawia się w różny sposób, bardzo rzadko u jednego pacjenta daje wszystkie możliwe objawy. Zwykle w ciągu 1 do 15 minut (rzadko później niż po 2 godzinach) pacjent skarży się na złe samopoczucie, pobudzenie, uderzenia gorąca, uczucie ciepła, zwiększoną potliwość, zawroty głowy, zwiększone łzawienie, zapalenie śluzówki nosa, kołatanie serca, parestezje, świąd, uczucie pulsowania w głowie, ból gardła i uczucie ściskania w gardle, utrudnione połykanie, kaszel, kichanie, pokrzywkę, rumień, łagodne miejscowe obrzęki, obrzęk angioneurotyczny, duszność spowodowaną obrzękiem języka i krtani i (lub) jej skurczem, która objawia się sapaniem i skurczem oskrzeli.

Zgłaszano również występowanie nudności, wymiotów, bólu brzucha i biegunki.

Reakcje te, które pojawiają się niezależnie od dawki oraz drogi podania, mogą być pierwszymi objawami niewydolności krążenia.

Należy natychmiast przerwać podawanie środka kontrastowego i w razie konieczności od razu zastosować właściwe leczenie drogą dożylną.

Ciężkie reakcje ze strony układu sercowo-naczyniowego, takie jak: rozszerzenie naczyń ze spadkiem ciśnienia tętniczego, tachykardią, dusznością, pobudzeniem, sinicą, utratą przytomności postępującą do zatrzymania pracy serca i czynności oddechowej, mogą prowadzić do zgonu. Reakcje te mogą pojawić się szybko i wymagać pełnej i intensywnej resuscytacji krążeniowo-oddechowej.

Pierwotna zapaść krążeniowa występować może jako jedyna i (lub) początkowa reakcja bez dodatkowych objawów ze strony układu oddechowego lub bez innych objawów wymienionych uprzednio.

Działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych i danych zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu przedstawiono w poniższych tabelach z uwzględnieniem konwencji częstości i klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

W każdej grupie dla danej częstości, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

4.8.1 Podanie donaczyniowe

Dorośli

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane			Po wprowadzeniu produktu do obrotu
	Badania kliniczne			
	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				trombocytopenia niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia psychiczne				niepokój, stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, ból głowy	stany przedomdleniowe	śpiączka, przemijające napady niedokrwienne, porażenie, omdlenie, drgawki, utrata przytomności, dyzartria (zaburzenia artykulacji), parestezje, amnezja, senność, zaburzenia smaku encefalopatia wywołana środkiem kontrastującym***
Zaburzenia oka				przejściowa ślepota, zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek, zwiększone łzawienie, fotopsja
Zaburzenia serca			bradykardia, tachykardia, skurcze dodatkowe	zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, dławica piersiowa arytmia, migotanie komór lub migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy, sinica
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tętnicze	niedociśnienie tętnicze	zapaść krążeniowa lub wstrząs, uderzenia gorąca, bładość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność		zatrzymanie oddechu, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. ARDS), obrzęk płuc, obrzęk krtani,

				obrzęk gardła skurcz oskrzeli, astma, kaszel, uczucie dyskomfortu w gardle, uczucie dyskomfortu w krtani, katar, dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit		wymioty, nudności		biegunka, ból brzucha, nadmierne wydzielanie śliny, trudności w przełykaniu, powiększenie ślinianek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		rumień, pokrzywka, świąd,	wysypka	ostra uogólniona osutka krostkowa, obrzęk naczynioruchowy, wzmoczone pocenie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból pleców	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie gorąca	ból w klatce piersiowej ból i uczucie ciepła w miejscu podania	astenia, dreszcze, gorączka	reakcja w miejscu podania**, zmęczenie, złe samopoczucie,
Badania diagnostyczne			wzrost stężenia kreatyniny w surowicy	uniesienie odcinka ST, nieprawidłowości zapisu EKG

* Ponieważ działania te nie były obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem 4 515 pacjentów, najlepszym sposobem oszacowania ich relatywnej częstości występowania jako rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$).

Aby opisać konkretne działanie i jego objaw oraz powiązane stany wybrano najbardziej odpowiedni termin MedDRA.

** Reakcje w miejscu podania obejmują ból w miejscu podania i obrzęk. W większości przypadków spowodowane są one wynaczynieniem środka kontrastowego. Reakcje te są najczęściej przejściowe i nie powodują trwałych następstw. Zgłaszano przypadki wynaczynienia powiązanego ze stanem zapalnym, martwicą skóry, a nawet rozwojem zespołu ciasnoty przedziałów międzypowięziowych.

***Encefalopatia może wywołać przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń neurologicznych, takie jak ból głowy, zaburzenia widzenia, ślepotą korowa, splątanie, drgawki, utrata koordynacji, niedowład połowiczny, afazja, utrata przytomności, śpiączka i obrzęk mózgu.

Zgłaszano zakrzepicę i zatorowość tętnic wieńcowych, jako powikłanie koronarografii.

Podczas podania dotętniczego środka kontrastowego obserwowano skurcz naczyń i w następstwie niedokrwienie, zwłaszcza po angiografii naczyniowej i mózgu, często powiązane z samą techniką

badania i przypuszczalnie spowodowane działaniem końcówki cewnika lub nadmiernym ciśnieniem w cewniku.

Po podaniu jomeprolu, tak jak w przypadku innych jodowych środków kontrastowych, odnotowano rzadkie przypadki niepożądanych objawów śluzówkowo-skórnych tj. zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka (zespół Lyell'a) i rumień wielopostaciowy.

Dzieci i młodzież

Doświadczenia stosowania jomeprolu u dzieci i młodzieży są ograniczone. Baza danych badań klinicznych dotycząca bezpieczeństwa stosowania u dzieci obejmuje 167 pacjentów. Profil bezpieczeństwa jomeprolu jest podobny u dzieci, młodzieży i dorosłych.

4.8.2 Podanie dokanałowe

Dorośli

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane po podaniu dokanałowym jomeprolu to: ból głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty i ból pleców. Te działania mają charakter łagodny do umiarkowanego i są przemijające. W rzadkich przypadkach ból głowy może trwać więcej dni. Większość działań niepożądanych pojawia się w ciągu 3-6 godzin po podaniu, w zależności od szybkości dystrybucji środka kontrastowego z miejsca podania do naczyń (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne). Większość reakcji występuje w ciągu 24 h od podania.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane			
	Badania kliniczne			Po wprowadzeniu produktu do obrotu
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Częstość nieznaną*
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy	utrata przytomności, porażenie, parastezje, niedoczulica, senność	padaczka encefalopatia wywołana środkiem kontrastującym***
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tętnicze	niedociśnienie tętnicze, nagłe zacerwienie	
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wzmożone pocenie, świąd	wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców ból kończyn	sztwywność mięśni i stawów, ból karku	
Zaburzenia ogólne i stany w		reakcja w miejscu	uczucie gorąca, gorączka	

miejscu podania		podania**		
------------------------	--	-----------	--	--

* Ponieważ działania te nie były obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem 388 pacjentów, najlepszym sposobem oszacowaniem ich relatywnej częstości występowania jako niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$).

Aby opisać konkretne działanie i jego objaw oraz stany powiązane wybrano najbardziej odpowiedni termin MedDRA.

** Reakcje w miejscu podania obejmują ból w miejscu podania i uczucie dyskomfortu w miejscu podania, ból i uczucie ciepła w miejscu podania.

***Encefalopatia może wywołać przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń neurologicznych, takie jak ból głowy, zaburzenia widzenia, ślepotą korową, splątanie, drgawki, utrata koordynacji, niedowład połowiczny, afazja, utrata przytomności, śpiączka i obrzęk mózgu.

Dzieci i młodzież

Nie zgłoszono działań niepożądanych po podaniu dokanałowym jomeprolu u dzieci i młodzieży.

4.8.3 Podanie do jam ciała

Po podaniu jodowych środków kontrastowych do jam ciała, środki kontrastowe powoli wchłaniają się z miejsca podania do krążenia układowego, a następnie ulegają eliminacji nerkowej.

Wzrost aktywności amylazy występuje często po ECPW. Zanotowano rzadkie przypadki zapalenia trzustki.

Zgłaszane podczas artrografii i fistulografii reakcje są związane z objawami podrażnienia, które występują we wcześniej zmienionych zapalnie tkankach.

Reakcje nadwrażliwości występują rzadko, w łagodnej formie lub w formie zapalenia skóry. Nie można jednak wykluczyć wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktycznych.

Jak w przypadku innych jodowych środków kontrastowych, po histerosalpingografii może pojawić się ból w miednicy oraz złe samopoczucie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: (22) 49 21 301, faks: (22) 49 21 309, strona internetowa:

<https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych zagrażających życiu, głównie z powodu wpływu na układ oddechowy i układ krążenia. Leczenie przedawkowania skupia się na podtrzymaniu czynności życiowych i terapii objawowej. Jomeprol nie wiąże się z białkami osocza

ani surowicy krwi, dlatego może być usuwany na drodze dializy. W razie konieczności w celu eliminacji jomeprolu z ustroju można zastosować hemodializę.

W razie przedawkowania po podaniu dokanałowym należy szczególnie uważnie obserwować, czy nie występują zaburzenia ze strony OUN, do których należą: wstępujące wzmożenie odruchów głębokich, kurcze toniczno-kloniczne, uogólnione napady drgawkowe, wzrost temperatury ciała, zniechęcenie (stupor), zahamowanie czynności oddechowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: rozpuszczalne w wodzie, nefrotropowe, niskoosmolarne rentgenowskie środki kontrastowe.

Kod ATC: V 08 AB 10.

Właściwości farmakologiczne

Imeron zawiera jako substancję czynną jomeprol, trójjodowy, niejonowy środek kontrastowy.

Imeron jest przeznaczony do wykorzystania w badaniach rentgenowskich.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne, tolerancja i skuteczność diagnostyczna jomeprolu w postaci roztworu zawierającego do 400 mg jodu/ml zostały określone u zdrowych ochotników oraz u chorych wymagających wykonania badania urograficznego, angiograficznego, tomografii komputerowej (CT) oraz badania jam ciała.

Nie zarejestrowano klinicznie istotnych zmian wyników badań laboratoryjnych czy zmian w objawach czynności życiowych po podaniu tego środka kontrastowego.

Farmakokinetyka jomeprolu po podaniu donaczyniowym, opisywana modelem dwukompartamentowym, obejmuje szybką fazę dystrybucji produktu leczniczego i wolniejszą fazę jego wydalania. U 18 zdrowych ochotników średni okres półtrwania dla fazy dystrybucji i eliminacji jomeprolu wynosił odpowiednio 23min +/-14 s i 109 min. +/-20 s.

Jomeprol wydalany jest głównie przez nerki. W przypadku prawidłowej czynności nerek, ilość jomeprolu wydalanego kumulatywnie z moczem, przedstawiona jako procent podanej dożylnie dawki, wynosi: od 24 do 34% w ciągu 60 min, 84% w ciągu 8 godzin, 87% w ciągu 12 godzin i 95% w przedziale od 24 do 96 godzin po podaniu.

W przypadku niewydolności nerek, półokres wydalania jest wydłużony w zależności od stopnia upośledzenia czynności nerek. Jomeprol nie wiąże się z białkami surowicy i osocza.

Podanie dokanałowe

Właściwości farmakokinetyczne jomeprolu po podaniu dokanałowym wskazują, że przenika on całkowicie do płynu mózgowo-rdzeniowego w ciągu od 3 do 6 godzin po podaniu.

Półokres wydalania wynosi od 8 do 11 godzin niezależnie od dawki. Mierzalne stężenia jomeprolu w osoczu występują do 24 godzin po podaniu u 93% pacjentów. Jomeprol wydalany jest głównie w postaci niezmienionej przez nerki.

Większość produktu leczniczego wydalana jest z moczem w ciągu pierwszych 24 godzin, nieznaczne ilości wydalane są w ciągu 24 do 38 godzin od podania dawki.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie w oparciu o wyniki konwencjonalnych badań bezpieczeństwa, wielokrotnej dawki toksycznej, genotoksyczności, toksycznego wpływu na układ rozrodczy nie

wykazały szczególnego zagrożenia dla organizmu ludzkiego. Znikome znaczenie kliniczne miały działania niepożądane występujące w badaniach przedklinicznych, przy podaniu dawek przekraczających maksymalne dawki stosowane u ludzi.

Wyniki badań u szczurów, myszy i psów dowodzą, że ostra toksyczność po podaniu dożylnym czy dotętnicznym jomeprolu jest podobna do toksyczności innych niejonowych środków kontrastowych. Dotyczy to także dobrej tolerancji ogólnoustrojowej po wielokrotnym podaniu dożylnym u szczurów i psów. Po dożylnym podaniu u szczurów jomeprol występuje w osoczu i przestrzeni pozakomórkowej. Nie wiąże się z białkami osocza. Nie jest metabolizowany i jest wydalany prawie wyłącznie przez nerki. U szczurów 94% podanej dawki pojawia się w postaci niezmienionej w moczu w ciągu pierwszych 8 godzin.

Wartości LD₅₀ (g jodu/kg m.c.) dla jomeprolu u zwierząt wynoszą:

podanie dożylnie:	19,9 (19,3-20,5) (mysz)
	14,5 (13,5-16,0) (szczur)
	>12,5 (pies)
podanie dootrzewnowe:	26,1 (13,1-29,2) (mysz)
	10 (8,9-11,3) (szczur)
podanie domózgowe:	1,3 (1,2-1,5) (mysz)
podanie dożbiornikowe:	>1,2 (szczur)
podanie do tętnicy szyjnej:	5,8 (4,64-7,25) (szczur).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Imeron roztwór zawiera (ilość/100 ml):

trometamol	100 mg
kwas solny (d = 1,18)	24 mg
woda do wstrzykiwań q.s.	100 ml

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Jomeprol jest chemicznie i fizycznie kompatybilny z roztworami heparyny.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych powyżej

6.3. Okres ważności

5 lat.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Chronić przed wpływem światła. Chociaż wrażliwość jomeprolu na promienie Roentgena jest mała, wskazane jest przechowywanie produktu leczniczego poza zasięgiem promieniowania jonizującego.

Fiolki zawierające roztwór środka kontrastowego nie są przeznaczone do pobierania wielokrotnego, chyba że oznakowanie opakowania wskazuje inaczej.

Nie wolno nabierać środka kontrastowego do strzykawki wcześniej niż bezpośrednio przed zastosowaniem. Roztwory oraz ich resztki w strzykawkach niewykorzystane w jednym badaniu należy wyrzucić.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Imeron jest pakowany w fiolki/butelki z bezbarwnego szkła zamknięte gumowym korkiem, metalowym kapslem i zatyczką z tworzywa w tekturowym pudełku.

Dostępne opakowania

Imeron 200

Butelki po 50 ml, 100 ml, 150 lub 200 ml

Imeron 250

Butelki po 50 ml, 100 ml, 150 ml lub 200 ml

Imeron 300

Fiolki po 20 ml

Butelki po 50 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml lub 500 ml

Imeron 350

Fiolki po 20 ml

Butelki po 50 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml lub 500 ml

Imeron 400

Butelki po 50 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml lub 500 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki kontrastowe podawane donaczyniowo oraz dokanałowo powinny mieć podczas wstrzykiwania temperaturę ciała.

Przed podaniem należy sprawdzić, czy nie występują widoczne zanieczyszczenia mechaniczne oraz zmiany zabarwienia produktu leczniczego, jeśli tylko rodzaj opakowania na to pozwala.

Nigdy nie należy mieszać innych produktów leczniczych ze środkami kontrastowymi.

Środek kontrastowy należy pobierać z opakowania w warunkach sterylnych i sterylną strzykawką.

Należy zachować sterylne warunki oraz technikę przy wykonywaniu wkłucia dokanałowego, podaniu donaczyniowym, przy użyciu cewników oraz przewodnic.

Niewykorzystaną część produktu leczniczego należy wyrzucić. Zatyczka gumowa nigdy nie powinna być przekłuta więcej niż jeden raz.

Zalecane jest stosowanie właściwych kaniul do nakłuwania korka i pobierania środka kontrastowego z opakowania.

Środki kontrastowe w opakowaniach przeznaczonych do wielokrotnego użycia i o pojemności 500 ml należy wykorzystywać stosując odpowiednie urządzenia wstrzykujące. Po zakończeniu badania wszystkie części przeznaczone do jednorazowego użytku należy wyrzucić. Należy przestrzegać instrukcji podanej przez producenta urządzenia wstrzykującego.

Jomeprol, tak jak inne środki kontrastowe, może reagować z metalowymi powierzchniami zawierającymi miedź, np. z mosiądzem, dlatego należy unikać stosowania sprzętu wykonanego z tego rodzaju materiału.

Zerwaną z fiolki lub butelki etykietę należy przykleić w karcie pacjenta w celu umożliwienia właściwej rejestracji zastosowanego produktu leczniczego. Należy również odnotować dawkę.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bracco Imaging Deutschland GmbH
Max-Stromeyer-Strasse 116
D-78467 Konstanz
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7583, 7584, 7585, 7586, 7587

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

20 marca 1998 / 29 marca 2003 / 20 marca 2008 / 05 czerwca 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**