

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ultravist 240, 498,72 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań.

Ultravist 300, 623,40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań.

Ultravist 370, 768,86 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml produktu Ultravist 240 zawiera 498,72 mg jopromidu (równoważnik 240 mg jodu).

1 ml produktu Ultravist 300 zawiera 623,40 mg jopromidu (równoważnik 300 mg jodu).

1 ml produktu Ultravist 370 zawiera 768,86 mg jopromidu (równoważnik 370 mg jodu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Właściwości fizykochemiczne poszczególnych stężeń produktu Ultravist przeznaczonych do wstrzykiwań:

Stężenie jodu (mg/ml)	240	300	370
Osmolalność w temp. 37°C (osm/kg H ₂ O)	0,48	0,59	0,77
Lepkość (mPa·s)			
w temp. 20°C	4,9	8,9	22,0
w temp. 37°C	2,8	4,7	10,0
Gęstość (g/ml)			
w temp. 20°C	1,263	1,328	1,409
w temp. 37°C	1,255	1,322	1,399
pH	6,5-8,0	6,5-8,0	6,5-8,0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Ultravist 240/300/370: do podawania dożylnego, dotętniczego i do jam ciała.

Środek kontrastowy do stosowania w tomografii komputerowej (TK), arteriografii, wenografii, do podawania dożylnego lub dotętniczego w cyfrowej angiografii subtrakcyjnej (DSA), urografii dożylnej, endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ERCP), artrografii i badań innych jam ciała.

Ultravist 370: środek zalecany do stosowania w angiokardiografii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Informacje ogólne

Ogrzanie środków kontrastowych do temperatury ciała przed podaniem korzystnie wpływa na tolerancję oraz powoduje zmniejszenie lepkości cieczy, ułatwiając wstrzykiwanie.

Dodatkowe instrukcje przedstawiono w punkcie 6.6 „Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania”.

Dawkowanie – podawanie donaczyniowe

Dawkę dobiera się w zależności od wieku i masy ciała pacjenta oraz problemu diagnostycznego i techniki badania.

Poniżej przedstawiono jedynie zalecane dawki, odpowiadające przeciętnym wartościom stosowanym u zdrowych dorosłych osób o masie 70 kg. Podane dawki odnoszą się do pojedynczych wstrzyknięć w przeliczeniu na 1 kilogram (kg) masy ciała (mc.), zgodnie z poniższymi wskazówkami.

Dawki nieprzekraczające 1,5 g jodu na kg mc. są na ogół dobrze tolerowane.

Zalecane dawkowanie (pojedyncze wstrzyknięcie):

Angiografia konwencjonalna

Angiografia łuku aorty	50 do 80 ml produktu Ultravist 300
Angiografia selektywna	6 do 15 ml produktu Ultravist 300
Aortografia piersiowa	50 do 80 ml produktu Ultravist 300/370
Aortografia brzuszna	40 do 60 ml produktu Ultravist 300
Arteriografia:	
kończyn górnych	8 do 12 ml produktu Ultravist 300
kończyn dolnych	20 do 30 ml produktu Ultravist 300
Angiokardiografia:	
komór serca	40 do 60 ml produktu Ultravist 370
tętnic wieńcowych	5 do 8 ml produktu Ultravist 370

Wenografia:

kończyn górnych	50 do 60 ml produktu Ultravist 240
lub	15 do 30 ml produktu Ultravist 300
kończyn dolnych	50 do 80 ml produktu Ultravist 240
lub	30 do 60 ml produktu Ultravist 300

Dożylna cyfrowa angiografia subtrakcyjna

W badaniach kontrastowych dużych naczyń tułowia zaleca się dożylnie podanie 30 do 60 ml produktu Ultravist 300/370 w jednorazowym wstrzyknięciu (bolusie) z szybkością 8 do 12 ml/s w przypadku podawania do żyły łokciowej lub 10 do 20 ml/s podczas podawania do żyły głównej. Ilość środka kontrastowego pozostającego w żylnym łożysku naczyniowym można zmniejszyć, uzyskując jednocześnie efekt diagnostyczny, przez przepłukanie naczynia bolusem izotonicznego roztworu chlorku sodu tuż po podaniu środka.

Dorośli:

30 do 60 ml produktu Ultravist 300/370

Dotętnicza cyfrowa angiografia subtrakcyjna (DSA)

W tętniczej cyfrowej angiografii subtrakcyjnej można stosować mniejsze dawki w porównaniu z konwencjonalną angiografią.

Tomografia komputerowa (TK)

O ile to możliwe, Ultravist należy podawać w jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym, najlepiej przy użyciu automatycznej strzykawki. Tylko w przypadku aparatów o długim czasie przebiegu skanu, w celu zapewnienia względnie stałego (choć nie maksymalnego) stężenia środka we krwi, połowę dawki całkowitej można podać w bolusie, a pozostałą część dawki – w ciągu 2-6 min.

Zastosowanie jednowarstwowej, a zwłaszcza wielowarstwowej spiralnej TK umożliwia szybkie wykonanie skanu podczas wstrzymania oddechu. Aby uzyskać optymalne kontrastowanie w obszarze zainteresowania (stężenie maksymalne, czas wystąpienia i czas trwania kontrastowania) po podaniu jednorazowej dawki dożylniej 80-150 ml produktu Ultravist 300, zaleca się wstrzykiwanie środka kontrastowego automatyczną strzykawką oraz stosowanie techniki *bolus tracking* (rozpoczęcie badania po osiągnięciu zadanego stężenia środka w danej strukturze).

- TK całego ciała

W badaniach TK dawkę oraz szybkość podawania środków kontrastowych dobiera się w zależności od ocenianych organów, problemu diagnostycznego oraz, przede wszystkim, czasu przebiegu skanu i czasu rekonstrukcji obrazu – parametrów skanera wykorzystywanego w danej pracowni.

- TK czaszki

Dorośli:

Ultravist 240: 1,5 do 2,5 ml/kg mc.

Ultravist 300: 1,0 do 2,0 ml/kg mc.

Ultravist 370: 1,0 do 1,5 ml/kg mc.

Urografia dożylna

W przypadku noworodków konieczne jest stosowanie stosunkowo dużych dawek środka kontrastowego ze względu na niewielką zdolność niedojrzałych nefronów do zagęszczania.

Zaleca się stosowanie następujących dawek:

Noworodki (<1 miesiąca)	1,2 g I/kg mc.	= 5,0 ml/kg mc. produktu Ultravist 240 = 4,0 ml/kg mc. produktu Ultravist 300 = 3,2 ml/kg mc. produktu Ultravist 370
Niemowlęta (wiek: 1 miesiąc-2 lata)	1,0 g I/kg mc.	= 4,2 ml/kg mc. produktu Ultravist 240 = 3,0 ml/kg mc. produktu Ultravist 300 = 2,7 ml/kg mc. produktu Ultravist 370
Dzieci (wiek: 2-11 lat)	0,5 g I/kg mc.	= 2,1 ml/kg mc. produktu Ultravist 240 = 1,5 ml/kg mc. produktu Ultravist 300 = 1,4 ml/kg mc. produktu Ultravist 370
Młodzież i osoby dorosłe	0,3 g I/kg mc.	= 1,3 ml/kg mc. produktu Ultravist 240 = 1,0 ml/kg mc. produktu Ultravist 300 = 0,8 ml/kg mc. produktu Ultravist 370

W uzasadnionych przypadkach u osób dorosłych można stosować większe dawki.

Parametry czasowe badań

Podczas stosowania przedstawionego schematu dawkowania i wstrzyknięcia w ciągu 1-2 min produktu Ultravist 300/370 (3-5 min w przypadku produktu Ultravist 240) po 3-5 min od rozpoczęcia podawania produktu Ultravist 300/370 (5-10 min od podania produktu Ultravist 240) następuje silne zakontrastowanie miąższu nerek, a po 8-15 min (12-20 min od podania produktu Ultravist 240) – silne zakontrastowanie miedniczek nerkowych i dróg moczowych. Dolna wartość podanego przedziału czasowego odnosi się do młodszych pacjentów, a górna wartość – do pacjentów w podeszłym wieku.

Zwykle zaleca się wykonanie pierwszego zdjęcia już po 2-3 min od podania środka kontrastowego. U noworodków, niemowląt i pacjentów z zaburzoną czynnością nerek na zdjęciach wykonanych w fazie opóźnionej uzyskuje się lepszą wizualizację układu moczowego.

Dawkowanie – podawanie do jam ciała

Wstrzyknięcia środka kontrastowego podczas artrografii, histerosalpingografii oraz ERCP należy wykonywać pod kontrolą fluoroskopową.

Zalecane dawkowanie dla pojedynczego badania

Dawkowanie zależy od wieku, masy ciała i stanu ogólnego pacjenta, a także od problemu klinicznego, techniki badania oraz badanej okolicy anatomicznej. Poniżej podano jedynie zalecane dawki, odpowiadające przeciętnym wartościom stosowanym u zdrowej dorosłej osoby.

Artrografia:

5 do 15 ml produktu Ultravist 240/300/370

Histerosalpingografia:

10 do 25 ml produktu Ultravist 240

ERCP: dawkę dobiera się w zależności od problemu diagnostycznego oraz rozmiarów badanej okolicy.

Inne: dawkę dobiera się w zależności od problemu diagnostycznego oraz rozmiarów badanej okolicy.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

- Noworodki (wiek: <1 miesiąca) oraz niemowlęta (wiek: 1 miesiąc-2 lata)

Młodsze niemowlęta (w wieku <1 roku), a zwłaszcza noworodki, należą do grupy szczególnie zagrożonej występowaniem zaburzeń elektrolitowych i zmiennych warunków hemodynamicznych. Należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki środka kontrastowego, doboru parametrów badania radiologicznego oraz podczas monitorowania stanu pacjenta.

- Pacjenci z niewydolnością nerek

Ponieważ jopromid jest wydalany niemal wyłącznie w niezmienionej postaci przez nerki, eliminacja jopromidu jest wydłużona u pacjentów z niewydolnością nerek. W celu zmniejszenia ryzyka dodatkowej niewydolności nerek indukowanej przez środki kontrastowe u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek, należy u nich stosować minimalną możliwą dawkę (patrz też punkty 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nie istnieją przeciwwskazania bezwzględne do stosowania produktu Ultravist.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Dotyczy wszystkich wskazań do stosowania**

- **Reakcje nadwrażliwości**

Stosowanie produktu Ultravist może wiązać się z wystąpieniem odczynów rzekomoanafilaktycznych, reakcji nadwrażliwości bądź innych reakcji idiosynkratycznych przebiegających z objawami ze strony układu sercowo-naczyniowego, oddechowego oraz skóry.

Mogą wystąpić reakcje przypominające alergiczne o nasileniu od łagodnego przez ciężkie do wstrząsu (patrz punkt 4.8). Większość tego typu reakcji występuje w ciągu 30 minut od podania, jednak niekiedy dochodzi do reakcji opóźnionych (po kilku godzinach lub kilku dniach od podania).

Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest większe w przypadku pacjentów, u których:

- w przeszłości doszło do reakcji na środki kontrastowe;
- w wywiadzie chorobowym stwierdzono astmę lub inne alergie.

Szczególnie staranna ocena stosunku ryzyka do korzyści jest wymagana w przypadku pacjentów z potwierdzoną nadwrażliwością na produkt Ultravist lub na jakiegokolwiek zawarte w nim substancje

pomocnicze, jak również z wcześniejszą reakcją nadwrażliwości na jakikolwiek inny jodowy środek kontrastowy, z powodu wyższego ryzyka reakcji nadwrażliwości (w tym także reakcji ciężkich).

Jednak reakcje takie występują nieregularnie i mają nieprzewidywalny charakter.

U pacjentów leczonych beta-adrenolitykami, u których dojdzie do wspomnianych reakcji, może występować oporność na leczenie beta-adrenomimetykami (patrz również punkt 4.5).

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań lub nawet zgonu na skutek ciężkich reakcji nadwrażliwości jest większe u pacjentów dotkniętych chorobami układu naczyniowego.

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości zaleca się monitorowanie stanu pacjentów po podaniu środka kontrastowego.

Konieczne jest przygotowanie leczenia doraźnego na wypadek nagłego zagrożenia życia.

U pacjentów z podwyższonym ryzykiem reakcji przypominających reakcje alergiczne, pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi ostrymi reakcjami w wywiadzie, astmą lub alergiami wymagającymi leczenia farmakologicznego można rozważyć premedykację z zastosowaniem kortykosteroidów.

- **Zaburzenia czynności tarczycy**

Szczególnie starannie należy rozważyć bilans korzyści i ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się lub rozpoznano wole lub nadczynność tarczycy, z uwagi na możliwość wystąpienia nadczynności tarczycy i przełomu tarczycowego po podaniu jodowych środków kontrastowych. U pacjentów, u których podejrzewa się lub rozpoznano nadczynność tarczycy, przed podaniem produktu Ultravist można rozważyć wykonanie badań czynności tarczycy i (lub) zapobiegawcze podanie leków hamujących czynność tarczycy.

U noworodków, szczególnie wcześniaków, które były narażone na produkt Ultravist w związku z badaniem wykonywanym u matki w okresie ciąży lub badaniem wykonywanym w okresie noworodkowym, zaleca się monitorowanie czynności tarczycy, gdyż ekspozycja na nadmierną ilość jodu może spowodować niedoczynność tarczycy potencjalnie wymagającą leczenia.

- **Choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN)**

Pacjenci z zaburzeniami ze strony OUN mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powikłań neurologicznych w związku z zastosowaniem produktu Ultravist. Powikłania neurologiczne występują częściej w związku z wykonaniem angiografii mózgowej i podobnych procedur diagnostycznych.

Należy zachować ostrożność w sytuacjach, w których może występować obniżony próg drgawkowy, takich jak napady drgawkowe w wywiadzie oraz równoczesne stosowanie określonych leków.

Czynniki, które zwiększają przepuszczalność bariery krew-mózg, mogą ułatwiać przechodzenie środka kontrastowego do tkanki mózgowej, co może potencjalnie prowadzić do reakcji ze strony OUN.

- **Nawodnienie**

Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjentów zarówno przed podaniem i po podaniu produktu Ultravist drogą donaczyniową w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia nefrotoksyczności wywołanej przez środek kontrastowy (patrz też podpunkt „Podawanie donaczyniowe” – „Niewydolność nerek”). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów dotkniętych szpiczakiem mnogim, cukrzycą lub pacjentów, u których

występuje wielomocz, skąpomocz, hiperurykemia, oraz noworodków, niemowląt, małych dzieci i osób w podeszłym wieku.

- **Lęk**

Stany nadmiernego pobudzenia i lęku oraz dolegliwości bólowe mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub wzmacniać nasilenie reakcji na środki kontrastowe. W takich przypadkach należy podjąć działania mające na celu zminimalizowanie stanu lękowego.

- **Podanie próbne**

Nie zaleca się próbnego badania nadwrażliwości przez podanie niewielkiej dawki środka kontrastowego, ponieważ ta metoda jest pozbawiona wartości predykcyjnej. Ponadto stwierdzono, że próbne badanie nadwrażliwości było niekiedy przyczyną ciężkich, a nawet śmiertelnych reakcji nadwrażliwości.

Podawanie donaczyniowe

- **Zaburzenia czynności nerek**

Ultravist po podaniu donaczyniowym może wykazywać działanie nefrotoksyczne manifestujące się przejściowymi zaburzeniami czynności nerek. W sporadycznych przypadkach może wystąpić ostra niewydolność nerek.

Do czynników ryzyka zalicza się m.in.:

- występującą wcześniej niewydolność nerek;
- odwodnienie;
- cukrzycę;
- szpiczak mnogi lub paraproteinemię;
- podawanie wielokrotnych i (lub) dużych dawek produktu Ultravist.

Przed podaniem produktu Ultravist należy zawsze zastosować odpowiednie nawodnienie.

Ponieważ jodowe środki kontrastowe ulegają eliminacji podczas dializy, u poddawanych dializoterapii pacjentów, u których nie występuje resztkowa czynność nerek, można wykonywać kontrastowe badania radiologiczne z użyciem produktu Ultravist.

- **Choroby układu sercowo-naczyniowego**

Po podaniu środków kontrastowych pacjentom z ciężkimi chorobami serca, w tym również zaawansowaną chorobą wieńcową, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia arytmii i istotnych zaburzeń hemodynamicznych.

Donaczyniowe podanie środka kontrastowego pacjentom z niewydolnością serca może wywołać obrzęk płuc.

- **Guz chromochłonny nadnerczy**

Pacjenci z guzem chromochłonnym nadnerczy mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

- **Miastenia**

Podanie produktu Ultravist może nasilać objawy miastenii.

- **Powikłania zakrzepowo-zatorowe**

Niejonowe środki kontrastowe nie wpływają w znaczący sposób na przebieg procesów fizjologicznych. W warunkach *in vitro* niejonowe środki kontrastowe wykazują słabsze działanie prozakrzepowe niż środki jonowe. Ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych może zależeć nie tylko od rodzaju środka kontrastowego, lecz również od czasu trwania badania, liczby wstrzyknięć, materiału, z którego zbudowany jest cewnik lub strzykawka, współistniejących chorób oraz stosowanych leków. Należy o tym pamiętać, wykonując cewnikowanie naczyń krwionośnych, aby zminimalizować ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Należy zwracać szczególną uwagę na technikę badania angiograficznego i często przepłukiwać cewnik roztworem fizjologicznym soli (o ile to możliwe z dodatkiem heparyny) oraz skrócić do minimum czas trwania badania.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Biguanidy (metformina): u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek lub ciężką przewlekłą chorobą nerek eliminacja biguanidu może ulec spowolnieniu, co może prowadzić do kumulacji leku i kwasicy mleczanowej. Ponieważ zastosowanie produktu Ultravist może prowadzić do zaburzeń czynności nerek lub do nasilenia niewydolności nerek, pacjenci leczeni metforminą mogą być narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej, szczególnie jeżeli występowała u nich niewydolność nerek w wywiadzie (patrz punkt 4.4 „Podawanie donaczyniowe” – „Niewydolność nerek”). Przerwanie podawania metforminy należy rozważyć na podstawie parametrów czynności nerek.

Interleukina 2: wcześniejsze leczenie interleukiną 2 w ciągu kilku tygodni poprzedzających badanie kontrastowe jest związane ze zwiększeniem ryzyka opóźnionych reakcji na Ultravist.

Radioizotopy: z uwagi na zmniejszenie wychwyty radioizotopu, w okresie do kilku tygodni od podania produktu Ultravist może dojść do zmniejszenia skuteczności diagnostyki i leczenia chorób tarczycy przy użyciu izotopów radioaktywnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono dobrze zaplanowanych badań, z precyzyjnie dobraną grupą kontrolną, dotyczących kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego działania na ciążę, rozwój embrionalny, płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym na skutek stosowania jopromidu w diagnostyce u ludzi.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa produktu Ultravist u niemowląt karmionych piersią. Środki kontrastowe w niewielkim stopniu przenikają do mleka kobiecego, dlatego ryzyko szkodliwego działania na niemowlę jest niewielkie (patrz także punkt 4.4 „Zaburzenia czynności tarczycy”).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak dostępnych danych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Ultravist jest oparty na danych uzyskanych w badaniach przedrejestracyjnych z udziałem ponad 3900 pacjentów oraz na badaniach porejestracyjnych z udziałem ponad 74 000 pacjentów, jak również na danych pochodzących ze spontanicznych zgłoszeń oraz z literatury.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych ($\geq 4\%$) u pacjentów otrzymujących Ultravist należą: bóle głowy, nudności i rozszerzenie naczyń krwionośnych.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów otrzymujących Ultravist są: wstrząs rzekomoanafilaktyczny, zatrzymanie oddechu, skurcz oskrzeli, obrzęk krtani, obrzęk gardła, astma, śpiączka, zawał mózgu, udar, obrzęk mózgu, drgawki, zaburzenia rytmu serca, zatrzymanie akcji serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, bradykardia, sinica, niedociśnienie, wstrząs, duszność, obrzęk płuc, niewydolność oddechowa i aspiracja.

Tabela działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane po zastosowaniu produktu Ultravist są wymienione w poniższej tabeli. Są one przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Zastosowano terminologię MedDRA do opisanie określonych reakcji i ich synonimów oraz związanych z nimi zaburzeń.

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pogrupowano według częstości ich występowania. Grupy częstości występowania zdefiniowano następująco:

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$).

Działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu produktu na rynek, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w kategorii „Częstość nieznana”.

Tabela 1: Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów otrzymujących produkt Ultravist

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości / rzekomoanafilaktyczne (wstrząs rzekomoanafilaktyczny ^{S*)} , zatrzymanie oddechu ^{S*)} , skurcz oskrzeli ^{*)} , obrzęk krtani ^{*)} / gardła ^{*)} / obrzęk twarzy, obrzęk języka ^{S)} ,		

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
		skurcz krtani / gardła ^{s)} , astma ^{s)*} , zapalenie spojówek ^{s)} , łzawienie ^{s)} , kichanie, kaszel, obrzęk śluzówek, nieżyt nosa ^{s)} , chrypka, podrażnienie gardła ^{s)} , pokrzywka, świąd, obrzęk naczynioruchowy)		
Zaburzenia endokrynologiczne				Przełom tarczycowy, Zaburzenia czynności tarczycy
Zaburzenia psychiczne			Niepokój	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, Bóle głowy, Zaburzenia odczuwania smaku	Reakcje wazowagalne, Stan splątania, Niepokój ruchowy, Parestezje / niedoczulica, Senność		Śpiączka ^{*)} , Niedokrwienie / zawał mózgu ^{*)} , Udar ^{*)} , Obrzęk mózgu ^{a)} ^{*)} , Drgawki ^{*)} , Przemijająca ślepotą korowa ^{a)} , Utrata przytomności, Pobudzenie, Amnezja, Drżenia, Zaburzenia mowy, Niedowład / porażenie
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie / zaburzenia widzenia			
Zaburzenia ucha i błędnika				Zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca	Ból / dyskomfort w klatce piersiowej	Niemiarowość ^{*)}	Zatrzymanie akcji serca ^{*)} , Niedokrwienie mięśnia sercowego ^{*)} , Kołatanie serca	Zawał mięśnia sercowego ^{*)} , Niewydolność serca ^{*)} , Bradykardia ^{*)} , Częstoskurcz,

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
				Sinica ^{*)}
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze, Rozszerzenie naczyń krwionośnych	Niedociśnienie tętnicze ^{*)}		Wstrząs ^{*)} , Powikłania zakrzepowo-zatorowe ^{a)} Skurcz naczyń ^{a)}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność ^{*)}		Obrzęk płuc ^{*)} , Niewydolność oddechowa ^{*)} , Aspiracja ^{*)}
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, Nudności	Bóle brzucha		Zaburzenia połykania, Powiększenie ślinianek, Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Zespoły pęcherzowe (np. zespół Stevensa-Johnsona lub zespół Lyella), Wysypka, Rumień, Nadmierne pocenie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Zespół ciasnoty (międzypowięziowej) w przypadku wynaczynienia ^{a)}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Zaburzenia czynności nerek ^{a)} , Ostra niewydolność nerek ^{a)}

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból, Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (różnego rodzaju, np. ból, ciepło ^{§)} , obrzęk ^{§)} , zapalenie ^{§)} i uszkodzenie tkanek miękkich ^{§)} w przypadku wynaczynienia), Uczucie ciepła	Obrzęki		Złe samopoczucie, Dreszcze, Bładość
Badania diagnostyczne				Wahania temperatury ciała

*⁾ obserwowano przypadki zagrażające życiu i (lub) śmiertelne

a⁾ tylko po podaniu donaczyniowym

§⁾ obserwowano tylko po wprowadzeniu do obrotu (częstość nieznana)

Oprócz działań niepożądanych wymienionych powyżej, po podaniu produktu podczas badania ERCP obserwowano podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych i zapalenie trzustki, którego częstość jest nieznana.

Większość reakcji po podaniu produktu do jam ciała wystąpiła w ciągu kilku godzin od podania.

4.9 Przedawkowanie

Wyniki badań toksyczności ostrej na zwierzętach nie wskazują na ryzyko ostrego zatrucia po zastosowaniu produktu Ultravist.

Objawy mogą obejmować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, niewydolność nerek oraz powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego i płuc.

Należy monitorować parametry gospodarki wodno-elektrolitowej oraz czynność nerek. Leczenie przedawkowania powinno zmierzać do stabilizacji funkcji życiowych.

Produkt Ultravist podlega eliminacji drogą dializy.

W przypadku nieumyślnego przedawkowania donaczyniowego zaleca się monitorowanie płynów, elektrolitów i czynności nerek. Leczenie przedawkowania powinno być ukierunkowane na podtrzymanie czynności życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niejonowe środki kontrastowe, kod ATC: V08A B05

Substancja o właściwościach kontrastujących wchodząca w skład produktu Ultravist, jopromid, jest trójjodowym, niejonowym, rozpuszczalnym w wodzie środkiem kontrastowym o masie cząsteczkowej 791,12, przeznaczonym do stosowania w rentgenografii.

Wstrzyknięcie jopromidu powoduje zacienienie naczyń krwionośnych lub jam ciała leżących na drodze przepływu środka kontrastowego, co umożliwia wizualizację radiologiczną wewnętrznych struktur organizmu do czasu, aż dojdzie do istotnego rozcieńczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jopromid zachowuje się w organizmie podobnie jak inne wysoko hydrofilowe, biologicznie obojętne związki wydalone z moczem (np. mannitol czy inulina).

- **Wchłanianie i dystrybucja**

Po podaniu dożylnym stężenie jopromidu w osoczu szybko się zmniejsza ze względu na dystrybucję w przestrzeni pozakomórkowej i późniejszą eliminację. Całkowita objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 16 l, co odpowiada w przybliżeniu objętości przestrzeni zewnątrzkomórkowej.

Stopień wiązania z białkami jest pomijalny (około 1%). Nic nie wskazuje na to, aby jopromid przenikał w niezmienionej postaci przez barierę krew-mózg. W badaniach prowadzonych na zwierzętach zaobserwowano przenikanie niewielkiej ilości produktu przez łożysko ($\leq 0,3\%$ dawki wykryto w płodach króliczych).

Po podaniu do dróg żółciowych i (lub) do przewodu trzustkowego podczas endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW), jodowe środki kontrastowe są wchłaniane systemowo i osiągają maksymalne stężenie w osoczu od 1 do 4 godzin po podaniu. Maksymalne stężenie jodu w surowicy po podaniu średniej dawki wynoszącej około 7,3 g jodu było około 40-krotnie niższe niż maksymalne stężenie w surowicy osiągane po podaniu odpowiednich dawek dożylnych.

- **Metabolizm**

Jopromid nie jest metabolizowany.

- **Eliminacja**

Okres półtrwania eliminacji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi około 2 godzin i nie zależy od podanej dawki.

W zakresie badanych dawek, średni całkowity klirens jopromidu wynosi do 106 ± 12 ml/min i jest podobny do klirensu nerkowego, wynoszącego 102 ± 15 ml/min. Oznacza to, że wydalanie jopromidu odbywa się wyłącznie przez nerki. Zaledwie 2% podanej dawki zostało wydalone z kałem w ciągu 3 dni.

Po podaniu dożylnym około 60% dawki wydalone jest z moczem w ciągu 3 godzin. Oznacza to, że w ciągu 12 godzin odzyskano $\geq 93\%$ podanej dawki. Wydalanie jest w zasadzie zakończone po 24 godzinach.

Po podaniu do dróg żółciowych i (lub) przewodu trzustkowego podczas ERCP stężenie jodu w surowicy powracało do poziomu sprzed podania dawki w ciągu 7 dni.

- Liniowość lub nieliniowość

Parametry farmakokinetyczne jopromidu u ludzi zmieniają się w sposób proporcjonalny do dawki (np. C_{max} , AUC) lub są niezależne od dawki (np. V_{ss} , $t_{1/2}$).

- Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsi)

U pacjentów w średnim wieku (od 49 do 64 lat) oraz u osób w podeszłym wieku (od 65 do 70 lat), bez istotnej niewydolności nerek, całkowity klirens osoczowy wynosił od 74 do 114 ml/min (w grupie osób w średnim wieku, średnia 102 ml/min) oraz od 72 do 110 ml/min (w grupie osób w podeszłym wieku, średnia 89 ml/min) – wartości te są jedynie nieznacznie niższe niż wartości u młodych, zdrowych osób (od 88 do 138 ml/min, średnia 106 ml/min). Poszczególne okresy połowicznej eliminacji wynosiły odpowiednio od 1,9 do 2,9 godziny oraz od 1,5 do 2,7 godziny. W porównaniu z zakresem od 1,4 do 2,1 godziny u młodych, zdrowych ochotników, okres półtrwania w fazie końcowej jest podobny. Niewielkie różnice odpowiadają fizjologicznie obniżonej filtracji kłębuszkowej w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie oceniano farmakokinetyki jopromidu w populacji pediatrycznej (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania jopromidu w osoczu jest wydłużony proporcjonalnie do obniżenia filtracji kłębuszkowej.

U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek klirens osoczowy był obniżony do 49,4 ml/min/1,73 m² (CV = 53%) ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min/1,73 m²), a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek – do 18,1 ml/min/1,73 m² (CV = 30%), niezależnie od dializ ($CL_{CR} = 30 - 10$ ml/min/1,73 m²).

Średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 6,1 godziny (CV = 43%) u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością ($80 \geq CL_{CR} > 30$ ml/min/1,73 m²) oraz 11,6 godziny (CV = 49%) u pacjentów z ciężką niewydolnością, niezależnie od dializ ($CL_{CR} = 30 - 10$ ml/min/1,73 m²).

Ilość odzyskana w moczu w ciągu 6 godzin po podaniu dawki wynosiła 38% u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością oraz 26% u pacjentów z ciężką niewydolnością, w porównaniu z ponad 83% u zdrowych ochotników. W okresie 24 godzin po podaniu dawki odzysk wynosił 60% u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością oraz 51% u pacjentów z ciężką niewydolnością, w porównaniu z ponad 95% u zdrowych ochotników.

Jopromid można usunąć na drodze hemodializy. Około 60% dawki jopromidu jest usuwane podczas 3-godzinnej dializy.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na eliminację produktu, ponieważ jopromid nie jest metabolizowany i jedynie 2% przyjętej dawki jest wydalone z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

- Toksyczność układowa

W eksperymentalnych badaniach dotyczących tolerancji po zastosowaniu dawek dożylnych powtarzanych codziennie nie stwierdzono żadnych przeciwwskazań do stosowania produktu Ultravist w badaniach diagnostycznych u ludzi.

- Działanie genotoksyczne i rakogenne

W badaniach *in vitro* i *in vivo* dotyczących działania genotoksycznego (testy mutacji genowych, chromosomalnych i genomowych) nie stwierdzono działania mutagennego produktu Ultravist.

Ze względu na niewystępowanie działań genotoksycznych oraz uwzględniając stabilność metaboliczną, właściwości farmakokinetyczne, brak danych wskazujących na toksyczne działanie wobec komórek podlegających szybkim podziałom oraz tylko jednokrotne podanie produktu Ultravist, nie stwierdzono znaczącego ryzyka działania rakotwórczego produktu Ultravist u ludzi.

- Tolerancja w miejscu podania oraz miejscowe działanie uczulające

W badaniach dotyczących tolerancji miejscowej po jednokrotnym lub wielokrotnym podaniu dożylnym, jednokrotnym podaniu dotętniczym, domięśniowym, do tkanek otaczających żyły, dootrzewnowym, dokanałowym i do worka spojówkowego stwierdzono brak lub jedynie niewielkie miejscowe działania niepożądane w obrębie naczyń krwionośnych, tkanek otaczających żyły, przestrzeni podpajęczynówkowej lub błony śluzowej.

Wyniki badań uczuleń kontaktowych nie potwierdziły działania uczulającego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wapnia edetynian
Trometamol
Kwas solny 10%
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na możliwość wystąpienia niezgodności farmaceutycznych środków kontrastowych nie należy mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

10 godzin od pierwszego otwarcia pojemnika (fiolki lub butelki).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, chronić od światła i promieniowania rentgenowskiego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki lub butelki z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

Fiolki: przezroczyste szkło typu I.

Butelki: przezroczyste szkło typu II.

Korek: elastomer chlorobutyłowy typu I.

Kapsel z zakładką: czyste aluminium pokryte wewnętrzną i zewnętrzną warstwą lakieru, z barwną polipropylenową nakrywką.

Dostępne wielkości opakowań:

<u>Ultravist 240:</u>	<u>Ultravist 300:</u>	<u>Ultravist 370:</u>
5 fiolek po 20 ml 10 fiolek po 20 ml 1 butelka po 50 ml 10 butelek po 50 ml 1 butelka po 100 ml 10 butelek po 100 ml 1 butelka po 200 ml 10 butelek po 200 ml	10 fiolek po 5 ml 5 fiolek po 10 ml 10 fiolek po 10 ml 1 fiolka po 20 ml 10 fiolek po 20 ml 1 butelka po 50 ml 10 butelek po 50 ml 1 butelka po 75 ml 10 butelek po 75 ml 1 butelka po 100 ml 10 butelek po 100 ml 1 butelka po 150 ml 10 butelek po 150 ml 1 butelka po 200 ml 10 butelek po 200 ml 1 butelka po 500 ml 8 butelek po 500 ml	1 fiolka po 20 ml 10 fiolek po 20 ml 1 fiolka po 30 ml 10 fiolek po 30 ml 1 butelka po 50 ml 10 butelek po 50 ml 10 butelek po 75 ml 1 butelka po 100 ml 10 butelek po 100 ml 1 butelka po 150 ml 10 butelek po 150 ml 1 butelka po 200 ml 10 butelek po 200 ml 1 butelka po 500 ml 8 butelek po 500 ml

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed użyciem Ultravist należy ogrzać do temperatury ciała.

- Kontrola wizualna

Ultravist jest dostarczany w stanie gotowym do użycia w postaci bezbarwnego lub jasnożółtego roztworu.

Środki kontrastowe należy obejrzeć przed wykonaniem badania. Nie wolno stosować środków kontrastowych, jeżeli dojdzie do znacznego odbarwienia, obecności cząstek stałych w roztworze (włącznie z kryształkami) lub uszkodzenia pojemnika. Ultravist jest roztworem o dużym stężeniu i dlatego może niekiedy dochodzić do krystalizacji (mleczno-mętny wygląd i (lub) osad na dnie lub pływające kryształki).

- Fiolki

Pozostałości roztworu środka kontrastowego niewykorzystane podczas badania określonego pacjenta należy wyrzucić.

- Pojemniki o dużej pojemności

Środek kontrastowy należy podawać wyłącznie przy użyciu automatycznej strzykawki lub stosując inną zarejestrowaną procedurę zapewniającą jałowość roztworu środka kontrastowego.

Należy postępować zgodnie z zaleceniami producenta urządzenia.

Niewykorzystaną część produktu Ultravist pozostałą w otwartym pojemniku należy wyrzucić po upływie 10 godzin od pierwszego otwarcia pojemnika.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ultravist 240: R/2250
Ultravist 300: R/2260
Ultravist 370: R/2270

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.06.1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.03.2012 r.

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