

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ултравист

623 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор

Ultravist

623 mg/ml solution for injection/infusion

Ултравист

769 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор

Ultravist

769 mg/ml solution for injection/infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20010203/09
Разрешение №	64424-5 24-01-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ултравист 623 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор:

1 ml съдържа 623 mg йопромид (еквивалентен на 300 mg йод).

Ултравист 769 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор:

1 ml съдържа 769 mg йопромид (еквивалентен на 370 mg йод).

Помощно вещество с известно действие: Всеки милилитър съдържа 0,01109 mmol (еквивалентен на 0,2549 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор

Бистър, безцветен до бледо жълт разтвор.

Физикохимични свойства на Ултравист за следните концентрации:

Концентрация на йод (mg/ml)	300	370
Осмолалитет (osm/kg H ₂ O) при 37 °C	0,59	0,77
Вискозитет (mPa·s) при 20 °C при 37 °C	8,9 4,7	22,0 10,0
Плътност (g/ml) при 20 °C при 37 °C	1,328 1,322	1,409 1,399
Стойност на pH	6,5-8,0	6,5-8,0

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели.



- Ултравист 623 mg/ml / 769 mg/ml: за вътресъдово приложение и за приложение в телесни кухини.

Контрастно усиление при компютърна томография (СТ), артерио- и венография, интравенозна/интраартериална дигитална субтракционна ангиография (DSA); интравенозна урография, при ERCP, артрография, както и изследване на телесни кухини.

- Ултравист 623 mg/ml/769 mg/ml: за употреба при възрастни жени за контраст-усилена мамография (contrast-enhanced mammography/CEM) за оценка на вече известни или откриване на подозирани лезии в гърдата, като допълнение към мамография (с или без ултразвук) или като алтернатива на ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), когато ЯМР е противопоказан или не е наличен.
- Ултравист 769 mg/ml: специално за ангиокардиографии.

Ултравист 623 mg/ml / 769 mg/ml не са показани за интратекално приложение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

4.2.1 Дозировка за интраваскуларно приложение

Дозировката трябва да се адаптира към възрастта, теглото, клиничния проблем и техниката на изследване.

Дозировките, посочени по-долу, са само препоръчителни и представляват обикновени дози за среден нормален възрастен с телесно тегло 70 kg. Дозите са посочени за еднократни инжекции и за килограм телесно тегло.

Обикновено дози до 1,5 g йод на kg телесно тегло се понасят добре.

Препоръчителни дози за еднократно инжектиране:

- Конвенционална ангиография

Ангиография на аортната дъга	50-80 ml Ултравист 623 mg/ml
Селективна ангиография	6-15 ml Ултравист 623 mg/ml
Торакална аортография	50-80 ml Ултравист 623 mg/ml / 769 mg/ml
Абдоминална аортография	40-60 ml Ултравист 623 mg/ml
Артериография:	
Горни крайници	8-12 ml Ултравист 623 mg/ml
Долни крайници	20-30 ml Ултравист 623 mg/ml
Ангиокардиография:	
Сърдечни камери	40-60 ml Ултравист 769 mg/ml
Коронарни съдове	5-8 ml Ултравист 769 mg/ml
Венография:	
Горни крайници	15-30 ml Ултравист 623 mg/ml
Долни крайници	30-60 ml Ултравист 623 mg/ml

- Интравенозна DSA



Интравенозното болусно инжектиране на 30-60 ml Ултравист 623 mg/ml / 769 mg/ml (скорост 8-12 ml/s в кубиталната вена; 10-20 ml/s във вена кава) се препоръчва само за контрастно изобразяване на големите съдове на тялото. Количеството контрастна материя, което остава във вените, може да се намали и да се използва за диагностика чрез инжектиране на изотоничен разтвор на натриев хлорид като болус непосредствено след него.

Възрастни: 30-60 ml Ултравист 623 mg/ml / 769 mg/ml

- Интраартериална DSA

Дозите и концентрацията, използвани при конвенционалната ангиография, могат да бъдат намалени при интраартериалната DSA.

За силно контрастни образи на артериите, напр. в областта на главата, шията и крайниците, обикновено се поставят няколко инжекции от 10-40 ml Ултравист 312 mg/ml – в зависимост от големината на съдовете – директно или чрез катетър.

По-високи дози от контрастната материя (около 200 ml Ултравист 312 mg/ml), може да са необходими при някои случаи, за да се визуализират съдовете на долните крайници, напр. ако ще се изследват двата крака.

- Компютърна томография

Когато е възможно Ултравист трябва да се инжектира интравенозно като болус, при което е за предпочитане да се използва инжектор. Само при бавните скенери половината от общата доза трябва да се прилага като болус, а остатъкът за 2-6 минути, за да се гарантира относително постоянна, макар и не максимална концентрация в кръвта.

Спиралната СТ при единични и специално при многоразрезни техники позволява бързо получаване на обем данни по време на едно задържане на дишането. За да се оптимизира ефекта на интравенозния болус (80-150 ml Ултравист 623 mg/ml), приложен в изследваната област (пик, време и продължителност на усилването), се препоръчва употребата на автоматичен инжектор и проследяване на болуса.

- СТ на цяло тяло

При компютърната томография необходимите дози контрастна материя и скоростта на прилагане зависят от органите, които ще се изследват, диагностичния проблем и главно от различното сканиране и времето за реконструкция на образа при скенерите, които се използват.

- Краниална СТ

Възрастни :

Ултравист 623 mg/ml: 1,0 - 2,0 ml/kg телесно тегло

Ултравист 769 mg/ml: 1,0 - 1,5 ml/kg телесно тегло

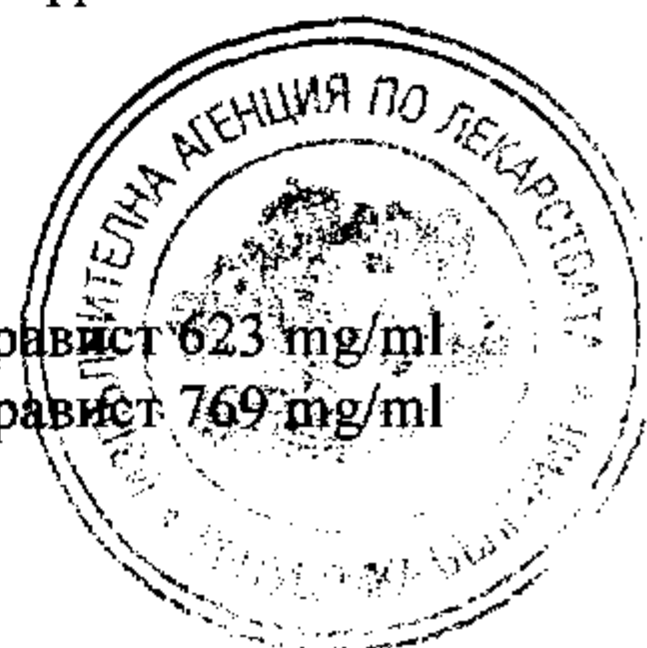
- Интравенозна урография

Физиологично недостатъчната способност за концентрация на още незрелия нефрон на детските бъбреци изисква относително високи дози контрастна материя.

Препоръчват се следните дози :

Новородени
(<1 месец)

1,2 g I/kg телесно тегло = 4,0 ml/kg телесно тегло Ултравист 623 mg/ml
= 3,2 ml/kg телесно тегло Ултравист 769 mg/ml



Кърмачета и малки деца 1,0 g I/kg телесно тегло = 3,0 ml/kg телесно тегло Ултравист 623 mg/ml
(1 месец – 2 години) = 2,7 ml/kg телесно тегло Ултравист 769 mg/ml

Деца 0,5 g I/kg телесно тегло = 1,5 ml/kg телесно тегло Ултравист 623 mg/ml
(2-11 години) = 1,4 ml/kg телесно тегло Ултравист 769 mg/ml

Юноши и възрастни 0,3 g I/kg телесно тегло = 1,0 ml/kg телесно тегло Ултравист 623 mg/ml
= 0,8 ml/kg телесно тегло Ултравист 769 mg/ml

Увеличението на дозата при възрастни е възможно, ако се сметне за необходимо при специални показания.

- Контраст-усилена мамография (СЕМ)

Ултравист трябва да се прилага интравенозно, за предпочитане с автоматичен инжектор. Изображението започва да се проявява приблизително 2 минути след прилагане на контрастното вещество.

Възрастни:

Ултравист 623 mg/ml/769 mg/ml: 1,5 ml/kg телесно тегло.

Времена на филмиране

Когато се спазват гореизброените указания за дозиране и Ултравист 623 mg/ml / 769 mg/ml се прилага за 1-2 минути, бъбречният паренхим обикновено става непрозрачен за 3 до 5 минути, а бъбречното легенче и пикочните пътища за 8-15 минути след началото на приложението. По-ранното филмиране трябва да се избере при по-млади пациенти, а по-късното при по-възрастни пациенти.

Обикновено се препоръчва първият филм да се снее 2-3 минути след прилагането на контрастната материя. При новородени, кърмачета и пациенти с функционална бъбречна недостатъчност по-късното филмиране може да подобри визуализацията на пикочните пътища.

4.2.2 Дозировка при употреба в други телесни кухини

По време на артрография и ERCP инжектирането на контрастна материя трябва да се мониторира чрез флуороскопия.

Препоръчителни дози за единично изследване:

Дозировката може да варира в зависимост от възрастта, теглото и общото състояние на пациента, както и от клиничния проблем, техниката на изследване и областта, която се изследва. Дозировките, дадени по-долу, са само препоръчителни и представляват средните дози за нормален възрастен.

Артрография: 5-15 ml Ултравист 623 mg/ml / 769 mg/ml

ERCP: Дозата зависи от търсената клинична информация и размера на структурата, която се изобразява.

Други: Дозата зависи от търсената клинична информация и размера на структурата, която се изобразява.

4.2.3 Допълнителна информация при специални популации

Педиатрична популация

Новородени (<1 месец) и бебета (1 месец – 2 години)



Кърмачета (под едногодишна възраст) и особено новородените са предразположени към нарушения в електролитния баланс и към хемодинамични промени. Трябва да се внимава за дозата контрастна материя, която ще се приложи, за техническото изпълнение на образното изследване и за статуса на пациента.

Старческа възраст (65 години и по-възрастни)

В едно клинично изпитване не са наблюдавани разлики във фармакокинетиката между пациентите в старческа възраст (65 години и по-възрастни) и по-младите пациенти. По тази причина не се дават специални препоръки за корекция на дозата при пациенти в старческа възраст, освен описаните в точка 4.2.2 Дозировка.

Пациенти с чернодробно увреждане

Елиминирането на йопромид не се влияе от увредената чернодробна функция, понеже само 2 % от дозата се елиминира чрез фецесите и йопромидът не се метаболизира. Корекции на дозата не се смятат за наложителни при пациенти с чернодробно увреждане.

Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като йопромидът се екскретира почти изцяло в неизменена форма чрез бъбреците, елиминирането на йопромид е удължено при пациенти с бъбречно увреждане. С цел да се намали риска от допълнително бъбречно увреждане, индуцирано от контрастната материя, при пациенти с налично преди това бъбречно увреждане трябва да се използва минималната възможна доза при тези пациенти (вж. също така точки 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 5.2 Фармакокинетични свойства).

Начин на приложение

Затоплена до телесна температура, контрастната материя се понася по-добре и се инжектира по-лесно, защото вискозитетът се понижава.

За указания относно лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6 “Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа”

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Няма абсолютни противопоказания за употребата на Ултравист.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

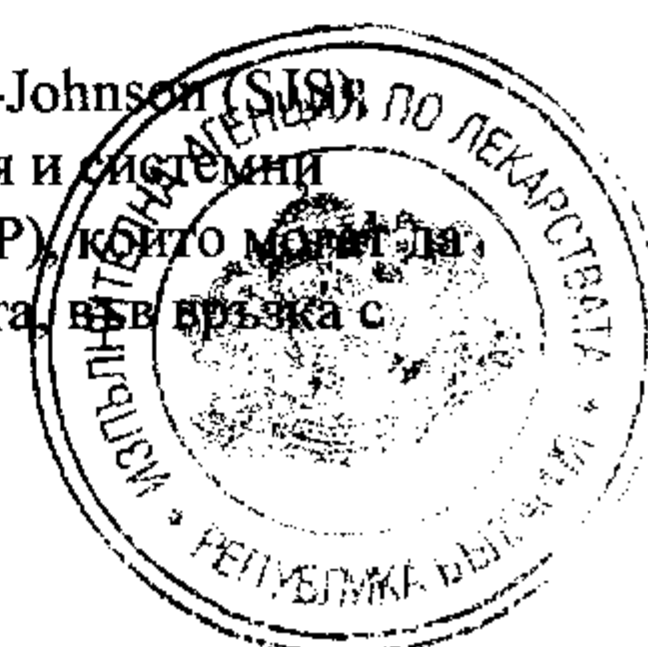
Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

За всички показания

- Тежки кожни нежелани реакции (SCARs)

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални, са съобщавани с неизвестна честота, във връзка с приложението на йопромид.



Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите, и да бъдат внимателно наблюдавани за кожни реакции.

При деца първоначалната проява на обрив може да се сбърка с инфекция и лекарите трябва да преценят възможността за реакция към йопромид при деца, които развиват признаци на обрив и повишена температура.

Повечето от тези реакции са възникнали в рамките на 8 седмици (AGEP: 1-12 дни, DRESS: 2-8 седмици, SJS/TEN: 5 дни до 8 седмици).

Ако пациентът е развил сериозна реакция, например SJS, TEN, AGEP или DRESS при приложение на йопромид, йопромид никога не трябва да се прилага повторно при този пациент.

- Реакции на свръхчувствителност

Ултравист може да се асоциира с анафилактоидни/хиперсензитивни или други идиосинкратични реакции, характеризиращи се със сърдечно-съдови, респираторни и кожни прояви.

Възможни са средно тежки до тежки алергичноподобни реакции, включително и шок (вж. точка 4.8 Нежелани реакции). Повечето от тях се появяват в рамките на 30 минути след приложението. Възможни са и реакции от забавен тип (след часове или дни).

Рискът от реакции на свръхчувствителност е по-висок в случаи на:

- предишна реакция към контрастна материя
- данни за бронхиална астма или други алергични заболявания.

Изисква се особено внимателна оценка на съотношението риск/полза при пациенти с известна свръхчувствителност към Ултравист или към някоя от другите съставки на продукта или с предишна реакция на свръхчувствителност към някоя йод-съдържаща контрастна материя поради повишения риск от реакции на свръхчувствителност (включително тежки реакции).

Въпреки това тези реакции са нерегулярни и непредсказуеми по природа.

Пациенти с подобни реакции, докато са приемали бета-блокери, могат да са резистентни на лечение с бета-агонисти (вж. също точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие)

В случай на тежка реакция на свръхчувствителност може да се наблюдава тежък или дори фатален изход при пациенти със сърдечно-съдово заболяване.

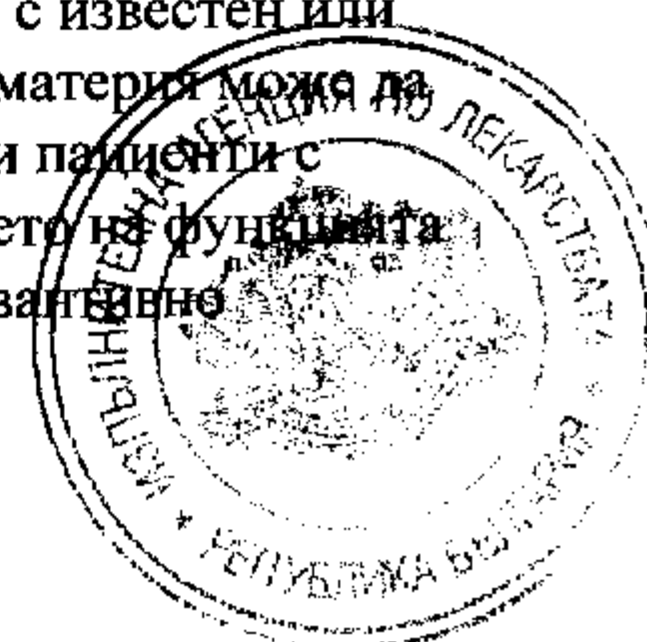
Поради възможност от тежка хиперсензитивна реакция след приложението на контрастната материя се препоръчва наблюдение на пациента след процедурата.

Подготовка за спешни случаи е необходима за всички пациенти.

При пациенти с повишен риск от остри алергичноподобни реакции, пациенти с предходна умерена или тежка остра реакция, астма или алергия, изискваща медикаментозно лечение, може да се предприеме премедикация с кортикостероиден режим.

- Нарушена функция на щитовидната жлеза

Необходима е много внимателна оценка на рисковете и ползите при пациенти с известен или подозиран хипертиреозидизъм или гуша, тъй като йод-съдържаща контрастна материя може да индуцира хипертиреозидизъм и тиреотоксична криза при такива пациенти. При пациенти с известен или подозиран хипертиреозидизъм може да се предприеме изследването на функцията на щитовидната жлеза преди приложението на Ултравист и/или прием на превантивно тиреостатично лекарство.



При тестване функцията на щитовидната жлеза по време на приложение на йод-съдържаща контрастна материя при деца и възрастни пациенти са били докладвани хипотироидизъм или преходно потискане на функцията на щитовидната жлеза. Потенциалният риск от хипотироидизъм при пациенти с известно или подозирано заболяване на щитовидната жлеза трябва да бъде оценен преди употреба на йод-съдържаща контрастна материя.

Педиатрична популация

Нарушена функция на щитовидната жлеза характеризираща се с хипотироидизъм или с преходно потискане на щитовидната функция са докладвани и след еднократно и след многократно приложение на йодирани контрастни вещества при педиатрични пациенти по-малки от 3 години. Честотата на докладване е между 1% и 15% в зависимост от възрастта на пациентите и от дозата йодирани контрастни вещества, и е по-често наблюдавана при новородени и преждевременно родени деца. Новородените също може да са били изложени от майката по време на бремеността.

По-млада възраст, много ниско тегло по-време на раждане, недоносеност, скрити медицински състояния повлияващи щитовидната функция, приемане в неонатални или педиатрични отделения за интензивно лечение и вродени сърдечни заболявания са свързани с повишен риск от хипотироидизъм след експозиция с йодирани контрастни вещества. Педиатричните пациенти с вродени сърдечни заболявания са изложени на най-голям риск, тъй като при тях често се изискват високи дози контрастни вещества по време на инвазивни сърдечни процедури. Щитовидна жлеза с понижена активност през ранните години може да бъде причина за развитие на когнитивни и неврологични заболявания и може да има нужда от заместителна терапия с хормони на щитовидната жлеза. След приложение на йодирани контрастни вещества, индивидуализирайте проследяването на щитовидната функция базирано на скритите рискови фактори особено при новородени и преждевременно родени деца.

- **Нарушения на ЦНС**

Пациенти с нарушения на ЦНС са с повишен риск за поява на неврологични усложнения, свързани с приложението на йопромид. Неврологичните усложнения са по-чести при церебрална ангиография и свързаните с нея процедури.

Съобщава се за енцефалопатия при употребата на йопромид (вж. точка 4.8). Контрастната енцефалопатия може да се прояви със симптоми и признаци на неврологична дисфункция, като главоболие, зрително нарушение, корова слепота, обърканост, гърчове, загуба на координация, хемипареза, афазия, загуба на съзнание, кома и мозъчен оток. Симптомите обикновено възникват в рамките на минути до часове след приложението на йопромид и обикновено отшумяват в рамките на дни.

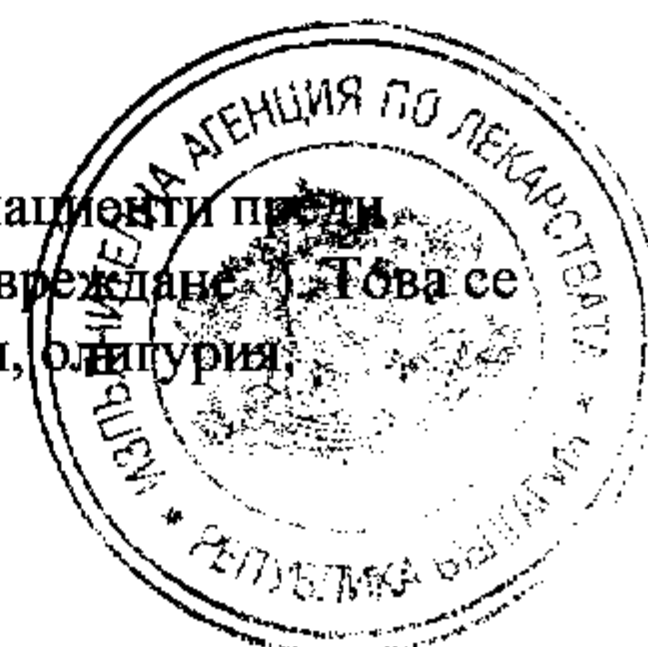
Изисква се особено внимание в ситуации, при които може да има намален праг за поява на гърчове, като анамнеза за гърчове или едновременната употреба на някои лекарства.

Фактори, които повишават проницаемостта на кръвно-мозъчната бариера, улесняват преминаването на контрастната материя в мозъчната тъкан, което би могло да доведе до реакции на ЦНС като например енцефалопатия.

Ако има съмнение за контрастна енцефалопатия, трябва да се започне подходящо лечение и йопромид не трябва да се прилага повторно.

- **Хидратиране**

Необходимо е осигуряване на достатъчно ниво на хидратиране на всички пациенти преди вътресъдово приложение на Ултравист (вж. също точка 'Остро бъбречно увреждане'). Това се отнася особено за пациенти с мултиплен миелом, захарен диабет, полиурия, олигурия.



хиперурицемия, както и при новородени, кърмачета, малки деца и пациенти в старческа възраст.

На пациенти с бъбречно увреждане трябва да бъде осигурено достатъчно ниво на хидратиране. Въпреки това, профилактична интравенозна (IV) хидратация при пациенти с умерено бъбречно увреждане ($\text{eGFR } 30\text{--}59 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) не се препоръчва, тъй като не са наблюдавани допълнителни ползи за бъбречната безопасност. При пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{eGFR } <30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и съпътстващи сърдечни заболявания, профилактичната IV хидратация може да доведе до повишаване на сериозните сърдечни усложнения. Реферирайте се към секции: „Остро Бъбречно увреждане“, „Сърдечно-съдови заболявания“, „Табличен вид на нежеланите реакции“.

- **Безпокойство**

Изразени състояния на възбуда, безпокойство или болка могат да увеличат риска от странични ефекти или да задълбочат свързаните с контрастната материя нежелани реакции. Трябва да се внимава, за да се сведе до минимум състоянието на безпокойство при такива пациенти.

- **Предварително изследване**

Не се препоръчва изследване за чувствителност с използване на малка доза от контрастната материя, понеже то няма предсказваща стойност. Нещо повече, изследването за чувствителност понякога води до тежки или дори фатални реакции на свръхчувствителност.

Вътресъдово приложение

- **Остро Бъбречно увреждане**

Остро бъбречно увреждане след приложение на контраст (Post-Contrast Acute Kidney Injury, PC-AKI), може да се прояви като преходно увреждане на бъбречната функция и да се появи след вътресъдово приложение на Ултравист. В редки случаи може да се появи остра бъбречна недостатъчност.

В рисковите фактори се включват, например:

- съществуваща бъбречна недостатъчност (вж. секция „Пациенти с бъбречно увреждане“),
- дехидратация (вж. секция „Хидратиране“),
- захарен диабет,
- мултиплен миелом/парапротеинемия,
- повтарящи се и/или високи дози Ултравист.

Пациенти страдащи от умерена към тежка ($\text{eGFR } 44\text{--}30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) или тежка бъбречно увреждане ($\text{eGFR } <30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) са с повишен риск от остро бъбречно увреждане след приложение на контраст при интра-артериален път на въвеждане и “first pass” бъбречна експозиция.

Пациенти страдащи от тежко бъбречно увреждане ($\text{eGFR } <30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) са с повишен риск от остро бъбречно увреждане след приложение на контраст при интра-венозен или интра-артериален път на въвеждане при повторно преминаване през бъбреците (вж. секция „Хидратиране“).

Пациенти на диализа, в случай на липса на остатъчна бъбречна функция, могат да получават Ултравист за радиологични процедури, тъй като йод-съдържащите контрастни материи се изчистват чрез диализния процес.

- **Сърдечно-съдови заболявания**

Наблюдава се повишен риск от клинично значими хемодинамични промени и аритмии при пациенти с изразени сърдечни заболявания или остро коронарно заболяване.



Интраваскуларното инжектиране на Ултравист може да предизвика белодробен оток при пациенти със сърдечна недостатъчност.

- Феохромоцитом

Пациенти с феохромоцитом могат да бъдат с повишен риск от развитие на хипертонична криза.

- Миастения гравис

Употребата на Ултравист може да влоши симптомите на миастения гравис.

- Случаи на тромбоемболия

Свойство на не-йонните контрастни материи е слабото взаимодействие с нормалните физиологични функции, в резултат на което не-йонните контрастни материи притежават по-ниска антикоагулантна активност *in vitro* отколкото йонните материи. Много фактори в допълнение към контрастната материя, включващи продължителността на процедурата, броя инжекции, материала на катетъра и спринцовката, хода на болестта и едновременните медикации, могат да допринесат за развитие на тромбоемболични събития. Затова при васкуларната катетеризация това трябва да се има предвид и да се обърне изключително внимание на техниката на ангиография, катетърът често да се промива с физиологичен разтвор (ако е възможно с добавка на хепарин) и да се сведе до минимум продължителността на процедурата, така че рискът от тромбоза и емболизъм, свързани с процедурата, да се намали максимално.

- Контраст-усилена мамография (СЕМ)

Контраст-усилената мамография излага пациентите на по-висока експозиция на йонизираща радиация отколкото стандартната мамография. Дозата радиация зависи от плътността на гърдата, типът апарат за мамография и системните настройки на апарата. Общата доза на радиация при СЕМ остава под границата дефинирана в международните наръчници по мамография (под 3 mGy).

Информация за помощните вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в ампула/флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бигваниди (метформин): При пациенти с остра бъбречна недостатъчност или тежка хронична бъбречна болест елиминирането на бигваниди може да бъде намалено, което да доведе до акумулация на бигванидите и развитие на лактатна ацидоза. Тъй като приложението на Ултравист може да доведе до бъбречно увреждане или до влошаване на бъбречно увреждане, пациенти, лекувани с метформин могат да бъдат с повишен риск от развитие на лактатна ацидоза, особено онези с предходно бъбречно увреждане (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба в частта 'Вътресъдово приложение' – 'Остро Бъбречно увреждане'). Въз основа на измерванията на бъбречната функция трябва да се обмисли необходимостта от прекъсване на приема на метформин.

Интерлевкин-2: Предишно лечение (до няколко седмици) с интерлевкин-2 се свързва с повишен риск от реакции от забавен тип спрямо Ултравист.

Радиоизотопи: Диагностицирането и лечението на нарушения на щитовидната жлеза с тиреотропични радиоизотопи може да бъде препятствано в продължение на няколко седмици



след приложението на Ултравист поради намален капацитет на щитовидната жлеза за поемане на радиоизотопи.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени не са провеждани. Няма задоволителни данни за безопасността на не-йонни контрастни материи, приложени при бременни. Затова, когато е възможно, излагането на радиация трябва да се избягва по време на бременност, като ползата от всяко изследване с рентгенови лъчи, с или без контрастна материя, трябва да се прецени внимателно по отношение на възможния риск.

При изследвания с животни не са установени вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие след приложение на йопромид с диагностична цел при хора.

Кърмене

Безопасността на Ултравист не е изследвана при кърмачета. Контрастната материя се екскретира в много малки количества в човешката кърма. Увреждане на кърмачето е малко вероятно (вж. също точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба в част 'Нарушена функция на щитовидната жлеза').

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на Ултравист се основава на данни, получени от предмаркетингови проучвания при повече от 3900 пациенти и от постмаркетингови проучвания при повече от 74000 пациенти, както и на данни от спонтанни съобщения и в литературата.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции ($\geq 4\%$) при пациенти, на които е приложен Ултравист, са главоболие, гадене и вазодилатация.

Най-сериозните нежелани реакции при пациенти, на които е приложен Ултравист, са анафилактичен шок, респираторен арест, бронхоспазм, оток на ларинкса, оток на фаринкса, астма, кома, мозъчен удар, инсулт, мозъчен оток, конвулсия, аритмия, сърдечен арест, миокардна исхемия, инфаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност, брадикардия, цианоза, хипотония, шок, диспнея, белодробен оток, дихателна недостатъчност и аспирация.

Табличен вид на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани с Ултравист, са представени в таблицата по-долу. Те са изброени по системо-органна класификация (MedDRA). Използван е най-подходящият термин по MedDRA, за да бъде описана съответната нежелана реакция и нейните синоними и свързани състояния.

Нежеланите реакции от клинични изпитвания са изброени по честота. Групирането е по честота, съгласно MedDRA конвенцията: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

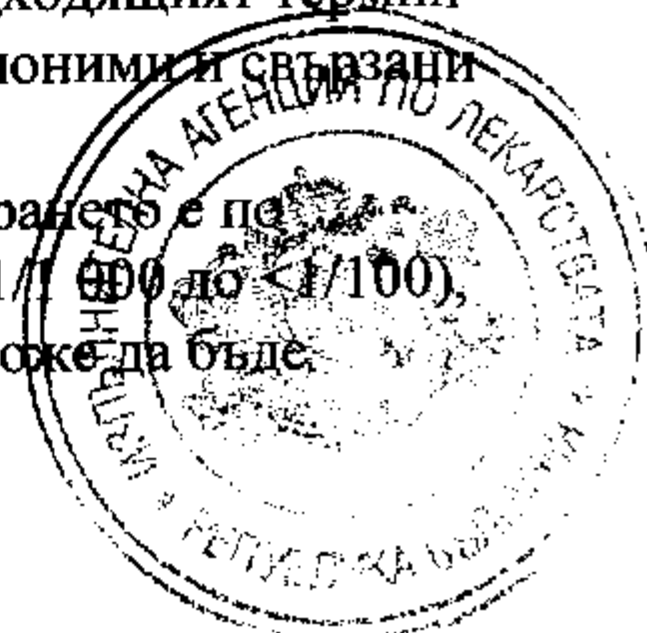


Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции, докладвани в клинични изпитвания или по време на постмаркетинговото наблюдение на пациентите, лекувани с Ултравист.

MedDRA-база данни на системно-органични класове	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност/ анафилактични реакции (напр. анафилактичен шок [§] *, респираторен арест [§] *, бронхоспазъм*, оток на ларинкса*/ фаринкса*, оток на лицето, оток на езика [§] , ларингеален/ фарингеален спазъм [§] , астма [§] *, конюнктивит [§] , лакримация [§] , кихане, кашлица, мукозен оток, ринит [§] , пресипване [§] , дразнене на гърлото [§] , уртикария, пруритус, ангиоедем)		
Нарушения на ендокринната система				Тиреотоксична криза, Тиреоидно нарушение



MedDRA-база данни на системно-органични класове	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Психични нарушения			Безпокойство	
Нарушения на нервната система	Замайване, Главоболие, Нарушение на вкуса	Вазовагални реакции, Състояние на объркване, Неспокойство, Парестезия/ хипоестезия, Сънливост		Кома*, Церебрална исхемия/удар*, Инсулт*, Мозъчен оток ^a *, Конвулсия*, Преходна кортикална слепота ^a , Загуба на съзнание, Възбуда, Амнезия, Тремор, Нарушение на речта, Пареза/ парализа, Контрастна енцефалопатия
Нарушения на очите	Замъглено/ нарушено зрение			
Нарушения на ухото и лабиринта				Нарушение на слуха
Сърдечни нарушения	Болка в гърдите/ дискомфорт	Аритмия*	Сърдечен арест*, Миокардна исхемия*, Палпитации	Инфаркт на миокарда*, Сърдечна недостатъчност*, Брадикардия*, Тахикардия, Цианоза*
Съдови нарушения	Хипертония, Вазодилатация	Хипотония*		Шок*, Тромбоемболични събития ^a , Вазоспазъм ^a
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Задух*		Белодробен оток*, Дихателна недостатъчност*, Аспирация*
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане, Гадене	Абдоминална болка		Затруднено преглъщане, Увеличение на слюнката, жлеза, Диария

MedDRA-база данни на системно-органични класове	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				Бюлозни състояния (напр. синдром на Стивънс-Джонсън или синдром на Лайъл), Обрив, Еритем, Хиперхидроза, Тежка генерализирана екзантематозна пустулоза, Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Компартмент синдром в случай на екстравазация ^a
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Бъбречно увреждане ^a , Остра бъбречна недостатъчност ^a
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка, Реакции на мястото на приложение (различни видове, напр. болка, затопляне [§] , оток [§] , възпаление [§] и увреждане на меката тъкан [§] в случай на екстравазация), Усещане за затопляне	Оток		Общо неразположение, Студени тръпки, Бледност
Изследвания				Колебания в телесната температура

* съобщавани са животозастрашаващи и/или фатални случаи

a само при вътресъдово приложение

§ идентифицирани само при постмаркетингово наблюдение (с неизвестна честота)



В допълнение към нежеланите реакции, изброени по-горе, следните нежелани реакции са съобщавани при ERCP: повишени панкреасни ензимни нива и панкреатит с неизвестна честота.

Мнозинството реакции след употреба в телесни кухни се наблюдават няколко часа след приложение.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 890 3417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптомите могат да включват електролитен и воден дисбаланс, бъбречна недостатъчност, сърдечно-съдови и белодробни усложнения.

В случай на вътресъдово предозиране по невнимание се препоръчва да се мониторира течностите, електролитите и бъбречната функция. Лечението на предозирането трябва да е насочено към подпомагане на основните жизнени функции.

Ултравист се елиминира чрез хемодиализа (вж. точка 5.2 Фармакокинетични свойства).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Водоразтворими, нефротропни рентгеноконтрастни средства с нисък осмоларитет, АТС код: V08AB05

Механизъм на действие

Йопромид - контрастното вещество на Ултравист - е нейонно, водно разтворимо производно на трийодната изофталова киселина с молекулна маса 791.12, в което здраво свързаният йод абсорбира рентгеновите лъчи.

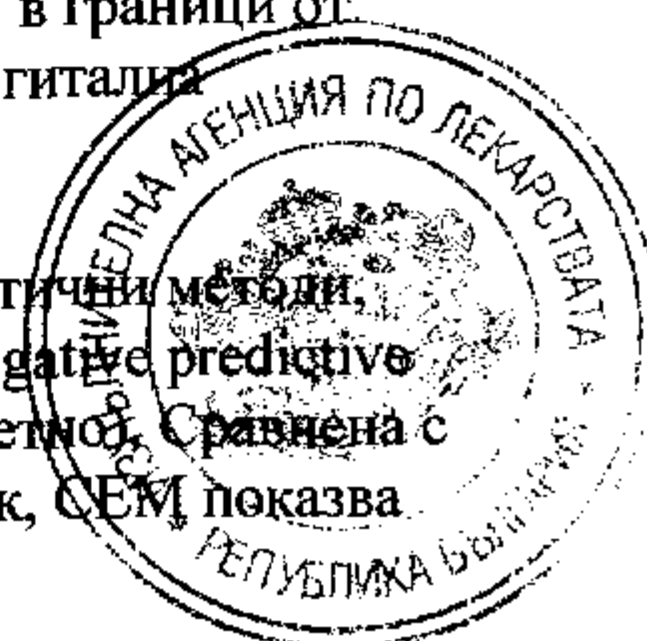
Инжектирането на йопромид прави непрозрачни съдовете и телесните кухни, през които протича контрастната материя, което позволява да се постигне радиографско визуализиране на вътрешните структури до появяването на значително разреждане.

Контраст-усилена мамография (СЕМ)

Девет проучвания, включващи 1,531 пациенти, са фокусирани върху качеството на диагностициране в съответните условия.

В проучванията оценяващи подозирани лезии, СЕМ показва чувствителност, в граници от 96,9% до 100%, и специфичност в граници от 69,7% до 87% в сравнение с дигитална мамография с чувствителност 96,9% и специфичност 42,0%.

В проучванията оценяващи прецизността на СЕМ в сравнение с други диагностични методи, СЕМ показва чувствителност от 100% и отрицателна прогнозна стойност (negative predictive value/NPV) от 100% в сравнение с ЯМР (93% и 65%, $p=0,04$ и $p<0,001$, съответно). Сравнена с пълно работно поле дигитална мамография (FFDM) комбинирана с ултразвук, СЕМ показва



чувствителност от 92,3% спрямо 89,8%, $p < 0,05$, положителна прогнозна стойност (positive predictive value/PPV) (93% спрямо 88,7%, $p < 0,01$) и прецизност (90,2% спрямо 87%, $p < 0,05$).

При пациенти с противопоказание за ЯМР, класификацията определена и след мамография и след СЕМ корелира значително с хистопатологичната класификация. СЕМ показва чувствителност от 98,8% и специфичност от 54,55% спрямо 89,16%, и 36,36% съответно за мамография.

В проучвания оценяващи пред-оперативна оценка и определяне стадия на рак на гърдата, СЕМ показва чувствителност, специфичност, PPV, NPV и прецизност от съответно 93%, 98%, 90%, 98% и 97%. СЕМ е помогнала за съставяне на оперативен план в 18,4% от случаите.

5.2 Фармакокинетични свойства

Йопромид се държи в организма като другите високо хидрофилни, биологично инертни вещества, които се екскретират чрез бъбреците (напр. манитол или инулин).

Абсорбция

След приложение в билиарния и/или панкреатичния канал при Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатикография (ERCP) йод-съдържащите контрастни средства системно се абсорбират и достигат пикови плазмени концентрации между 1 и 4 часа след приложението. Максималните серумни йодни нива след средна доза от приблизително 7,3 g йод са около 40 пъти по-ниски в сравнение с максималните серумни нива, достигнати след съответни интравенозни дози.

Разпределение

След вътресъдово приложение плазмените концентрации на йопромид много бързо намаляват поради разпределение в извънклетъчното пространство и последващо елиминиране. Общият обем на разпределение в стабилно състояние е около 16 литра, което отговаря приблизително на обема на извънклетъчното пространство.

Свързването с протеин е пренебрежимо малко (около 1%). Няма данни, че йопромидът преминава през незасегнатата бариера кръв-мозък. Малко количество преминава през плацентарната бариера в проучвания при животни ($\leq 0,3$ % от дозата е открита в заешки фетуси).

Биотрансформация

Йопромид не се метаболизира.

Елиминиране

Времето на полуживот при пациенти с нормална бъбречна функция е приблизително 2 часа, независимо от дозата.

В изпитвания дозов диапазон средният общ клирънс на йопромид е 106 ± 12 ml/min и е подобен на бъбречния клирънс 102 ± 15 ml/min. Така екскрецията на йопромид е почти изключително бъбречна. Само около 2 % от приложената доза се екскретира във фекалиите в рамките на 3 дни.

Приблизително 60 % от дозата се екскретира в рамките на 3 часа след интравенозно приложение чрез урината. Средно ≥ 93 % от дозата се възстановява в рамките на 12 часа.

Екскрецията по същество е завършена в рамките на 24 часа.

След приложение в билиарния и/или панкреатичния канал за ERCP йодните серумни концентрации в урината се връщат към предишните си нива в рамките на 7 дни.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетичните параметри на йопромид при хора се изменят пропорционално (напр. C_{max} , AUC) или независимо от дозата (напр. V_{ss} , $t_{1/2}$).



Характеристики при специални популации

Старческа възраст (65 години и по-възрастни)

Пациентите на средна (49 – 64 години) и в старческа възраст (65 години и по-възрастни) без значително увредена бъбречна функция имат общи плазмени клирънси между 74 и 114 ml/min (групата на средна възраст – средно 102 ml/min) и между 72 и 110 ml/min (групата в старческа възраст – средно 89 ml/min), което е само маргинално по-ниско от тези при здрави участници (88 – 138 ml/min, средно 106 ml/min). Индивидуалните полуживоти на елиминиране са съответно между 1,9 – 2,9 часа и 1,5 – 2,7 часа. В сравнение с диапазона от 1,4 – 2,1 часа при млади здрави доброволци, времената на терминален полуживот са сходни. Малките разлики съответстват на физиологично намалената степен на гломерулна филтрация с възрастта.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на йопромида не е изследвана при педиатрична популация (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с увредена бъбречна функция плазменият полуживот на йопромид е удължен съобразно с намалената степен на гломерулна филтрация.

Плазменият клирънс е намален до 49,4 ml/min/1,73 m² (CV = 53%) при пациенти с леко и средно увреждане ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min/1,73 m²) и до 18,1 ml/min/1,73 m² (CV = 30%) при тежко увредените пациенти, неподлежащи на диализа ($CL_{CR} = 30 - 10$ ml/min/1,73 m²).

Средният терминален полуживот е 6,1 часа (CV = 43%) при пациенти с леко и средно увреждане ($80 \geq CL_{CR} > 30$ ml/min/1,73 m²) и 11,6 часа (CV = 49%) при тежко увредените пациенти, неподлежащи на диализа ($CL_{CR} = 30 - 10$ ml/min/1,73 m²).

Количеството, възстановено в урината в рамките на 6 часа след приложение, е 38 % при пациенти с леко до средно увреждане и 26 % при пациенти с тежко увреждане, в сравнение с над 83 % при здрави доброволци. В рамките на 24 часа след приложение възстановяването е 60 % при пациенти с леко до средно увреждане и 51 % при пациенти с тежко увреждане, в сравнение с над 95 % при здрави доброволци.

Йопромидът може да бъде елиминиран чрез хемодиализа. Приблизително 60 % от приложения йопромид се отделя след 3-часова диализа.

Пациенти с чернодробно увреждане

Елиминирането не се влияе от степента на увреждане на чернодробната функция, понеже йопромидът не се метаболизира и само около 2 % от приложеното количество се екскретира във фекалиите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

- Системна токсичност

При експериментални проучвания на системната поносимост след многократно всекидневно интравенозно приложение не са установени находки, които да са неблагоприятни за диагностичното приложение на Ултравист при хора.

- Генотоксичен потенциал, туморогенност

Проучванията за генотоксични ефекти (генни, хромозомни и геномни мутационни тестове) *in vivo* и *in vitro* не показват мутагенен потенциал на Ултравист.



Поради отсъствието на генотоксични ефекти и като се вземе в предвид метаболитната стабилност, фармакокинетиката и отсъствието на данни за токсични ефекти върху бързо растящите тъкани, както и факта, че Ултравист е за еднократно приложение, не съществува риск от туморогенен ефект при хора.

- Локална поносимост и потенциал за контрастно сенсibiliзиране

Проучванията за локална поносимост при еднократно или многократно интравенозно приложение и при еднократно интраартериално, интрамускулно, паравенозно, интраперитонеално, интратекално и конюнктивално приложение показват, че изобщо не се очакват или се очакват само слаби нежелани локални реакции в кръвоносните съдове, паравенозните тъкани, субарахноидалното пространство или лигавиците.

Изследванията за контрастно сенсibiliзиране не показват сенсibiliзиращ потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Калциев динатриев едетат
Трометамин
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инъекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

10 часа след първоначалното отваряне на опаковката (ампула, флакон, бутилка).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на защитено от светлина и йонизираща радиация място.

Да не се съхранява при температура над 30°C.

Да се съхранява на недостъпно за деца място.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампули/флакони: безцветни, стъкло тип I

Бутилки: безцветни, стъкло тип II

Запушалка: хлоробутилов еластомер, тип I

Капачка: чист алуминий с вътрешен и външен лак, с цветен полипропиленов диск.

Съдържание на опаковката

Ултравист 623 mg/ml

Флакони от 20 ml x 10

Бутилки от 50 ml x 10

Бутилки от 200 ml x 1, x 10

Бутилки от 500 ml x 1, x 8



Ултравист 769 mg/ml

Флакони от 30 ml x 10

Бутилки от 50 ml x 10

Бутилки от 100 ml x 10

Бутилки от 200 ml x 1, x 10

Бутилки от 500 ml x 1, x 8

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ултравист трябва да се затопли преди прилагането му до телесна температура.

- **Оглед на разтвора**

Контрастната материя трябва да се провери визуално преди употреба и не трябва да се използва, ако е с променен цвят, нито в случаи на наличие на неразтворими частици (включително кристали) или дефектни опаковки. Тъй като Ултравист е разтвор с висока концентрация, много рядко може да се появи кристализиране (поява на млечно бяло помътняване и/или утайка на дъното или плуващи кристали).

- **Ампули/флакони**

Разтворът на контрастната материя се изтегля в спринцовката или в инфузионната банка, прикрепена към инфузионната система, непосредствено преди употреба.

Гумената запушалка трябва да се пробива само веднъж, за да се предотврати възможността големи количества микрочастици от запушалката да попаднат в разтвора. Препоръчва се употребата на канюла с дълъг връх и максимален диаметър 18 G за пробиване на запушалката и изтегляне на контрастната материя. Особено подходящи са канюлите със страничен отвор, напр. канюли Nocore-Admix.

Контрастната материя, която не е използвана при едно изследване, се изхвърля.

- **Опаковки с по-големи обеми (само за вътресъдово приложение)**

Следните правила важат при многократно изтегляне на контрастна материя от опаковки от 200 ml или повече:

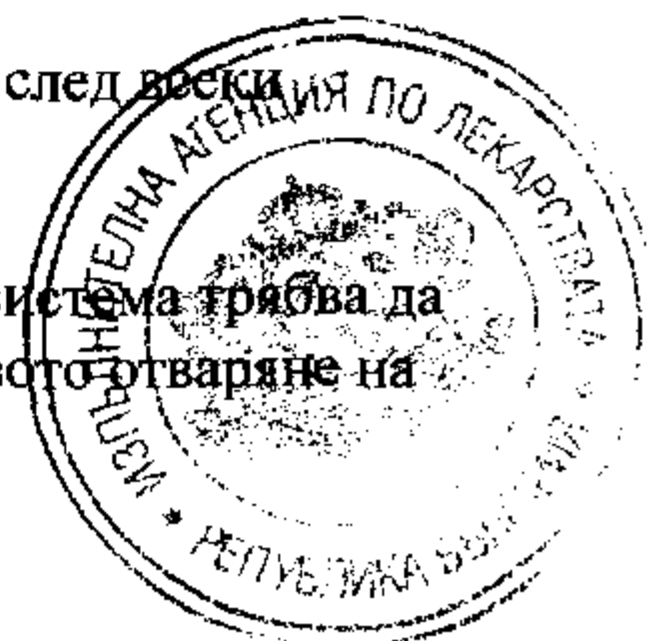
Многократното изтегляне на контрастна материя трябва да се извършва като се използва предназначено за многократна употреба изделие.

Гумената запушалка на бутилката никога не трябва да се пробива повече от веднъж, за да се предотврати навлизането на голямо количество микрочастици от запушалката в разтвора.

Контрастната материя трябва да се прилага с автоматичен инжектор или чрез друга процедура, осигуряваща стерилност на контрастната материя.

Тръбата от инжектора към пациента (тръбата на пациента) трябва да се сменя след всеки пациент, за да се избегне кръстосаната контаминация.

Свързващите тръби и всички части за еднократна употреба на инжекторната система трябва да се изхвърлят, когато се изпразни инфузионната бутилка или 10 часа след първото отваряне на опаковката.



Ако съществуват допълнителни указания от съответния производител на медицинското изделие, те трябва да се спазват.

Десет часа след отваряне на първичната опаковка, останалият неизползван Ултравист трябва да се изхвърли.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ултравист 623 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор: Рег.№ 20010203

Ултравист 769 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор: Рег.№ 20010204

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 февруари 2001 г.

Дата на последно подновяване: 04 май 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ/ГГГГ

