

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ultravist 300 mg I/ml
Ultravist 370 mg I/ml
injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ultravist 300 mg I/ml: 1 ml obsahuje 623 mg jopromidu (čo zodpovedá 300 mg jódu)
Ultravist 370 mg I/ml: 1 ml obsahuje 769 mg jopromidu (čo zodpovedá 370 mg jódu)

Pomocná látka so známym účinkom: každý ml obsahuje až do 0,01109 mmol sodíka (čo zodpovedá 0,2549 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

Fyzikálno-chemické charakteristiky Ultravistu v rôznych koncentráciách sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Koncentrácia jódu (mg/ml)	300	370
Osmolalita pri 37° C (osm/kg H ₂ O)	0,59	0,77
Viskozita (mPa.s) pri 20° C pri 37° C	8,9 4,7	22,0 10,0
Denzita (g/ml) pri 20° C pri 37° C	1,328 1,322	1,409 1,399
Hodnota pH	6,5-8,0	6,5-8,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tento liek je určený len na diagnostické použitie.

Ultravist 300 mg I/ml, Ultravist 370 mg I/ml: na intravaskulárne použitie a použitie v telových dutinách.

Zvýšenie kontrastu pri počítačovej tomografii (CT), artériografii a vénografii, intravenózne/intraarteriálnej digitálnej subtrakčnej angiografii (DSA); intravenózne urografii, endoskopické retrográdnej

cholangiopankreatografii (ERCP), artrografii a vyšetrení ďalších telových dutín s výnimkou intratekálneho použitia.

U dospelých žien pri kontrastnej mamografii (CEM), za účelom vyhodnotenia a detekcie známych alebo suspektných lézií prsníka, ako doplnok k mamografii (s ultrazvukom alebo bez neho) alebo ako alternatíva k zobrazovaniu magnetickou rezonanciou (MRI), keď je MRI kontraindikovaná alebo nedostupná.

Ultravist 370 mg I/ml: najmä na angiokardiografiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Všeobecné informácie

Kontrastné látky zahriate pred podaním na telesnú teplotu sú lepšie tolerované a dajú sa tiež ľahšie aplikovať v dôsledku zníženej viskozity.

Ďalšie pokyny, pozri časť 6.6.

Dávkovanie

Dávkovanie pri intravaskulárnom podaní

Dávka sa musí prispôbiť veku, telesnej hmotnosti, klinickému problému a vyšetrovacej metóde.

Ďalej uvedené dávky sú len odporúčané a predstavujú bežné dávky pre priemerného dospelého človeka, ktorého telesná hmotnosť je 70 kg. Dávky sú uvedené ako jednotlivé injekcie alebo ako množstvo na kg telesnej hmotnosti.

Všeobecne sú dávky do 1,5 g jódu na kg telesnej hmotnosti dobre tolerované.

Odporúčané dávky pre jednotlivé injekcie:

Konvenčná angiografia

Angiografia aortálneho oblúka	50-80 ml	Ultravistu 300 mg I/ml
Selektívna angiografia	6-15 ml	Ultravistu 300 mg I/ml

Torakálna aortografia 50-80 ml Ultravistu 300 mg I/ml, Ultravistu 370 mg I/ml

Abdominálna aortografia 40-60 ml Ultravistu 300 mg I/ml

Artériografia

Horné končatiny:	8-12 ml	Ultravistu 300 mg I/ml
Dolné končatiny:	20-30 ml	Ultravistu 300 mg I/ml

Angiokardiografia

Srdcové komory:	40-60 ml	Ultravistu 370 mg I/ml
Intrakoronárne:	5-8 ml	Ultravistu 370 mg I/ml

Flebografia

Horné končatiny:	15-30 ml	Ultravistu 300 mg I/ml
Dolné končatiny:	30-60 ml	Ultravistu 300 mg I/ml

Intravenózna DSA

Intravenózna bolusová injekcia 30-60 ml Ultravistu 300 mg I/ml, Ultravistu 370 mg I/ml (rýchlosť aplikácie: 8-12 ml/s do kubitálnej žily, 10-20 ml/s do dutej žily (vena cava)) sa odporúča len na zobrazenie veľkých ciev trupu. Množstvo kontrastnej látky, ktoré zostane v žilách možno redukovať a diagnosticky využiť, ak sa bezprostredne po aplikácii kontrastnej látky injikuje bolus izotonického roztoku chloridu sodného.

Dospelí:

30-60 ml Ultravistu 300 mg I/ml, Ultravistu 370 mg I/ml

Počítačová tomografia (CT)

Ultravist by sa mal pokiaľ možno aplikovať ako i.v. bolus, najlepšie s využitím tlakového injektora. Len pri použití pomalého skeneru sa aplikuje polovica celkovej dávky ako bolus a zvyšné množstvo látky sa podá v priebehu 2-6 minút, aby sa zabezpečila pokiaľ možno konštantná, aj keď nie maximálna, hladina v krvi.

Špirálová CT v jednovrstvovej, ale najmä vo viacvrstvovej technike, umožňuje rýchle získanie množstva údajov v priebehu jediného zadržania dychu. Pre optimalizáciu účinku intravenózne podaného bolusu (80-150 ml Ultravistu 300 mg I/ml) vo vyšetrovanej oblasti (vrchol, čas a trvanie zosilnenia) sa veľmi odporúča využitie automatického tlakového injektora a sledovať zvyšovanie intenzity v oblasti záujmu (bolus tracking).

- **Celotelová CT**

V počítačovej tomografii závisí veľkosť dávky kontrastnej látky a rýchlosť jej podania od vyšetrovaných orgánov, diagnostického problému a najmä od rôznych skenovacích a rekonštrukčných časov použitého skenera.

- **Kraniálna CT**

Dospelí:

Ultravist 300 mg I/ml: 1,0-2,0 ml/kg telesnej hmotnosti

Ultravist 370 mg I/ml: 1,0-1,5 ml/kg telesnej hmotnosti

Kontrastná mamografia (contrast-enhanced mammography, CEM)

Ultravist sa má podávať intravenózne, najlepšie pomocou automatického injektora. Snímanie obrazu začína približne 2 minúty po podaní kontrastnej látky.

Dospelí:

Ultravist 300 mg I/ml, Ultravist 370 mg I/ml: 1,5 ml/kg telesnej hmotnosti

Intravenózna urografia

Fyziologicky nízka koncentračná schopnosť nezrelých nefrónov detských obličiek vyžaduje pomerne vysoké dávky kontrastnej látky.

Odporúčajú sa nasledujúce dávky:

Novorodenci (do 1 mesiaca)	1,2 g I/kg telesnej hmotnosti = 4,0 ml/kg telesnej hmotnosti Ultravistu 300 mg I/ml = 3,2 ml/kg telesnej hmotnosti Ultravistu 370 mg I/ml
-------------------------------	--

Dojčatá (1 mesiac – 2 roky)	1,0 g I/kg telesnej hmotnosti = 3,0 ml/kg telesnej hmotnosti Ultravistu 300 mg I/ml = 2,7 ml/kg telesnej hmotnosti Ultravistu 370 mg I/ml
--------------------------------	--

Deti (2 roky – 11 rokov)	0,5 g I/kg telesnej hmotnosti = 1,5 ml/kg telesnej hmotnosti Ultravistu 300 mg I/ml = 1,4 ml/kg telesnej hmotnosti Ultravistu 370 mg I/ml
-----------------------------	--

Dospievajúci a dospelí	0,3 g I/kg telesnej hmotnosti = 1,0 ml/kg telesnej hmotnosti Ultravistu 300 mg I/ml = 0,8 ml/kg telesnej hmotnosti Ultravistu 370 mg I/ml
---------------------------	--

Ak je to nevyhnutné, dávky možno u dospelých v určitých indikáciách zvýšiť.

Časy snímkovania

Ak sa dodržia vyššie uvedené odporúčania pre dávkovanie a ak sa Ultravist 300 mg I/ml alebo Ultravist 370 mg I/ml podá v priebehu 1- 2 minút, je renálny parenchým zvyčajne zvýraznený za

3-5 minút po začiatku aplikácie, renálna panvička s močovým traktom za 8-15 minút. Kratšie časy platia pre mladších pacientov, dlhšie časy pre starších pacientov.

Zvyčajne sa odporúča snímkovať na prvý film za 2-3 minúty po podaní kontrastnej látky. U novorodencov, dojčiat a pacientov so zníženou funkciou obličiek môžu vizualizáciu močového traktu zlepšiť neskoršie filmy.

Dávkovanie pri vyšetrení telových dutín

Pri artrografii a ERCP sa majú injekcie kontrastných látok monitorovať fluoroskopicky.

Odporúčané dávky pre jednotlivé vyšetrenia:

Dávky sa môžu líšiť v závislosti od veku, telesnej hmotnosti a celkového stavu pacienta. Závisia tiež od klinického problému, vyšetrovacej metódy a vyšetrovanej oblasti. Ďalej uvádzané dávky sú len odporúčania a predstavujú priemerné dávky pre bežného dospelého.

Artrografia: 5-15 ml Ultravistu 300 mg I/ml alebo Ultravistu 370 mg I/ml

ERCP: dávkovanie vo všeobecnosti závisí od klinického problému a veľkosti štruktúry, ktorá sa má zobraziť.

Ostatné: dávkovanie vo všeobecnosti závisí od klinického problému a veľkosti štruktúry, ktorá sa má zobraziť.

Ďalšie informácie o použití u osobitných skupín pacientov

Novorodenci (< 1 mesiac) a dojčatá (vo veku 1 mesiaca až 2 rokov)

Malé deti (vo veku do 1 roka) a najmä novorodenci sú náchylní na poruchu rovnováhy elektrolytov a hemodynamické zmeny. Je potrebné venovať pozornosť dávke kontrastnej látky, ktorá sa má podať, technickému vykonaniu rádiologického vyšetrenia a stavu pacienta.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

V klinickej štúdii sa nepozorovali žiadne rozdiely vo farmakokinetike jopromidu medzi staršími (vo veku 65 rokov a viac) a mladšími pacientmi. Preto neexistujú žiadne osobitné odporúčania na úpravu dávkovania pre starších pacientov, okrem tých, ktoré sú popísané v časti 4.2 „Dávkovanie“.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Vylučovanie jopromidu nie je ovplyvnené poruchou funkcie pečene, pretože len asi 2 % dávky sa vylučujú stolicou a jopromid nie je metabolizovaný. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa úprava dávkovania nepovažuje za potrebnú.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Vzhľadom na to, že sa jopromid vylučuje takmer výlučne v nezmenenej forme obličkami, je u pacientov s poruchou funkcie obličiek eliminácia jopromidu predĺžená. Aby sa znížilo riziko ďalšieho poškodenia obličiek vplyvom kontrastnej látky u pacientov s poruchou funkcie obličiek, má sa u nich použiť najnižšia možná dávka (pozri tiež časti 4.4 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na jopromid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pre všetky indikácie

- Hypersenzitívne reakcie

Ultravist môže súvisieť s anafylaktoidnými/hypersenzitívnymi alebo ďalšími idiosynkratickými reakciami, ktoré sú charakterizované kardiovaskulárnymi, respiračnými a kožnými prejavmi. Je možný výskyt alergií podobných reakcií od miernych až po závažné, vrátane šoku (pozri časť 4.8). Väčšina týchto reakcií sa objaví do 30 minút po podaní. Môžu sa však vyskytnúť aj oneskorené reakcie (po hodinách až dňoch).

Riziko hypersenzitívnych reakcií je vyššie v prípade:

- predchádzajúcej reakcie na kontrastnú látku
- bronchiálnej astmy alebo iných alergických ochorení v anamnéze

U pacientov so známou precitlivosťou na Ultravist alebo na niektorú jeho pomocnú látku alebo u pacientov, ktorí majú v anamnéze hypersenzitívnu reakciu na niektorú jódovanú kontrastnú látku sa vyžaduje mimoriadne starostlivé posúdenie rizika a prínosu, pretože je u nich vyššie riziko vzniku hypersenzitívnych reakcií (vrátane závažných reakcií).

Tieto reakcie sa však nevyskytujú pravidelne a ich povahu nemožno predvídať.

Pacienti, u ktorých sa objavia takéto reakcie počas užívania betablokátorov, môžu byť rezistentní voči liečebným účinkom beta-agonistov (pozri tiež časť 4.5).

V prípade závažnej hypersenzitívnej reakcie sú pacienti s kardiovaskulárnym ochorením náchylnejší na závažné alebo dokonca fatálne následky.

Vzhľadom na možnosť výskytu závažných hypersenzitívnych reakcií po podaní sa odporúča pacienta po vyšetrení pozorovať.

Pripravenosť na vykonanie urgentných opatrení je nevyhnutná u všetkých pacientov.

U pacientov so zvýšeným rizikom výskytu akútnych, alergií podobných reakcií, u pacientov s predchádzajúcou stredne závažnou alebo závažnou akútnou reakciou, astmou alebo alergiou vyžadujúcou lekárske ošetrovanie, je možné zvážiť premedikáciu kortikosteroidmi.

- **Závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR)**

V súvislosti s podávaním jopromidu boli s neznámou frekvenciou výskytu hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) a akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné.

Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch kožných reakcií a majú byť starostlivo sledovaní.

U detí sa môže začiatočný výsev vyrážky chybné pokladať za infekciu; u detí, u ktorých sa vyskytnú prejavy vyrážky a horúčka, majú lekári zvážiť možnosť reakcie na jopromid.

Väčšina týchto reakcií sa vyskytla do 8 týždňov (AGEP 1-12 dní, DRESS 2-8 týždňov, SJS/TEN 5 dní až 8 týždňov).

Ak sa u pacienta pri použití jopromidu vyskytne závažná reakcia, ako je SJS, TEN, AGEP alebo DRESS, jopromid sa mu už nesmie nikdy znovu podať.

- **Tyreoidálna dysfunkcia**

U pacientov so známou alebo suspektnou hypertyreózou alebo strumou sa vyžaduje mimoriadne starostlivé posúdenie rizika a prínosu, pretože jódované kontrastné látky môžu u týchto pacientov vyvolať hypertyreózu alebo tyreotoxickú krízu. U pacientov so známou alebo suspektnou hypertyreózou možno zvážiť vyšetrenie funkcie štítnej žľazy pred aplikáciou Ultravistu a/alebo preventívne podať tyreostatiká.

Po podaní jódovanej kontrastnej látky dospelým a pediatrickým pacientom boli hlásené prípady, u ktorých výsledky vyšetrenia funkcie štítnej žľazy naznačovali hypotyreózu alebo prechodné zníženie funkcie štítnej žľazy. Pred použitím jódovaných kontrastných látok má byť vyhodnotené potenciálne riziko hypotyreózy u pacientov so známym alebo suspektným ochorením štítnej žľazy.

Pediatrická populácia:

U pediatrických pacientov mladších ako 3 roky bola po jednorazovej aj viacnásobnej expozícii hlásená tyreoidálna dysfunkcia charakterizovaná hypotyreózou alebo prechodným znížením funkcie štítnej žľazy. Incidencia hypotyreózy u pacientov mladších ako 3 roky vystavených jódovaným kontrastným látkam bola hlásená medzi 1,3 % a 15 % v závislosti od veku pacientov a dávky jódovanej kontrastnej

látky a je častejšie pozorovaná u novorodencov a predčasne narodených detí. Novorodenci môžu byť vystavení účinkom aj prostredníctvom matky počas tehotenstva.

So zvýšeným rizikom hypotyreózy po expozícii jódomaným kontrastným látkam súvisí nižší vek, veľmi nízka pôrodná hmotnosť, nedonosenosť, základné ochorenia ovplyvňujúce funkciu štítnej žľazy, prijatie na novorodenecké alebo pediatrické jednotky intenzívnej starostlivosti a vrodené srdcové ochorenia. Pediatrickí pacienti s vrodenými srdcovými ochoreniami môžu byť vystavení najväčšiemu riziku vzhľadom na to, že počas invazívnych operačných výkonov na srdci sa často vyžaduje podanie vysokých dávok kontrastnej látky. Nedostatočná činnosť štítnej žľazy v ranom veku môže byť škodlivá pre kognitívny a neurologický vývoj a môže vyžadovať substitučnú liečbu hormónmi štítnej žľazy. Po expozícii jódomaným kontrastným látkam sledujte funkcie štítnej žľazy individualizovane na základe základných rizikových faktorov, najmä u donosených a predčasne narodených novorodencov.

- **Poruchy centrálnej nervovej sústavy**

Pacienti s poruchami CNS môžu mať vyššie riziko výskytu neurologických komplikácií v súvislosti s podávaním jopromidu. Neurologické komplikácie sú častejšie pri mozgovej angiografii a súvisiacich zákrokoch.

Pri používaní jopromidu sa hlásila encefalopatia (pozri časť 4.8). Encefalopatia vyvolaná kontrastnou látkou sa môže prejavovať príznakmi a prejavmi neurologickej dysfunkcie ako je bolesť hlavy, poruchy videnia, kortikálna slepota, zmätenosť, záchvaty, strata koordinácie, hemiparéza, afázia, bezvedomie, kóma a mozgový edém. Príznaky sa zvyčajne vyskytnú v priebehu niekoľkých minút až hodín po podaní jopromidu a obvykle ustúpia do niekoľkých dní.

Faktory, ktoré zvyšujú permeabilitu hematoencefalickej bariéry, uľahčujú prechod kontrastnej látky do mozgového tkaniva, čo môže viesť k reakciám CNS, napríklad k encefalopatii.

Ak existuje podozrenie na encefalopatiu vyvolanú kontrastnou látkou, má sa začať vhodná liečba a podanie jopromidu sa už nesmie zopakovať.

- **Hydratácia**

U všetkých pacientov sa pred intravaskulárnym podaním Ultravistu musí zabezpečiť dostatočný stav hydratácie (pozri tiež časť 4.4, Akútne poškodenie obličiek). Týka sa to najmä pacientov s mnohopočetným myelómom, diabetes mellitus, polyúriou, oligúriou, hyperurikémiou, rovnako novorodencov, dojčiat, malých detí a starších pacientov.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa musí zabezpečiť dostatočný stav hydratácie. Profylaktická i.v. hydratácia sa však u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) neodporúča, pretože neboli stanovené ďalšie prínosy pre bezpečnosť obličiek. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) a sprievodnými srdcovými ochoreniami môže profylaktická i.v. hydratácia viesť k zvýšeniu závažných srdcových komplikácií. Pozri časti 4.4 Akútne poškodenie obličiek, 4.4 Kardiovaskulárne ochorenie, 4.8 Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov.

- **Úzkosť**

Výrazné stavy rozrušenia, úzkosti a bolesti môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov alebo zosilniť reakcie spojené s kontrastnou látkou. U týchto pacientov je potrebné minimalizovať stavy úzkosti.

- **Predbežná skúška**

Testovanie citlivosti použitím malej skúšobnej dávky kontrastnej látky sa neodporúča, pretože to nemá výpovednú hodnotu. Okrem toho, testovanie senzitivity ako také, občas viedlo k závažným a dokonca fatálnym hypersenzitívnym reakciám.

Intravaskulárna aplikácia

- **Akútne poškodenie obličiek**

Po intravaskulárnom podaní Ultravistu môže dôjsť k akútnemu poškodeniu obličiek vplyvom kontrastnej látky (PC-AKI, z ang. Post-Contrast Acute Kidney Injury), ktoré sa prejavuje ako prechodná porucha funkcie obličiek. V niektorých prípadoch sa môže vyskytnúť akútne renálne zlyhanie.

Rizikové faktory zahŕňajú napr.:

- už predtým existujúcu renálnu insuficienciu (pozri časť 4.2, Pacienti s poruchou funkcie obličiek),
- dehydratáciu (pozri časť 4.4, Hydratácia),
- diabetes mellitus,
- mnohopočetný myelóm/paraproteinémiu,
- opakované a/alebo vysoké dávky Ultravistu.

U pacientov so stredne závažnou až závažnou (eGFR 44-30 ml/min/1,73 m²) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR <30 ml / min / 1,73 m²) je zvýšené riziko akútneho poškodenia obličiek vplyvom kontrastnej látky (PC-AKI) pri arteriálnom podaní kontrastnej látky a expozícii počas prvého prechodu obličkami.

Pacienti so závažnou poruchou obličiek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) sú vystavení zvýšenému riziku PC-AKI pri intravenóznom alebo intraarteriálnom podaní kontrastnej látky pri expozícii počas druhého prechodu obličkami (pozri časť 4.4, Hydratácia).

Dialyzovaní pacienti, ak sú bez reziduálnej renálnej funkcie, môžu dostávať Ultravist na rádiologické vyšetrenie, pretože jódované kontrastné látky sa odstránia dialyzačným procesom.

- **Kardiovaskulárne ochorenie**

Pacienti so závažným ochorením srdca alebo so závažným ochorením koronárnych tepien majú zvýšené riziko rozvoja klinicky významných hemodynamických zmien a arytmií.

U pacientov so srdcovým zlyhaním môže injekcia Ultravistu podaná intravaskulárne vyvolať pľúcny edém.

- **Feochromocytóm**

Pacienti s feochromocytómom môžu mať zvýšené riziko vzniku hypertenznej krízy.

- **Myasthenia gravis**

Podanie Ultravistu môže zhoršiť príznaky myasténie gravis.

- **Tromboembolické príhody**

Vlastnosťou neiónových kontrastných látok je nízka interferencia s normálnymi fyziologickými funkciami. V dôsledku toho majú neiónové kontrastné látky nižšiu antikoagulačnú aktivitu *in vitro* než iónové látky. Okrem samotnej kontrastnej látky môže ku vzniku tromboembolickej príhody prispieť mnoho ďalších faktorov: trvanie procedúry, počet injekcií, materiál katétra a striekačky, existujúce ochorenie a súbežná liečba. Preto je úplne nevyhnutné pri vaskulárnej katetrizácii venovať veľkú pozornosť technike vykonania angiografie, často preplachovať katéter fyziologickým roztokom (pokiaľ možno s prídavkom heparínu) a čo najviac skrátiť čas vyšetrenia, aby riziko vzniku trombózy a embólie súvisiace s vyšetrením bolo čo najmenšie.

Kontrastná mamografia (CEM)

Kontrastná mamografia má za následok vyššiu expozíciu pacientky ionizujúcemu žiareniu ako štandardná mamografia. Dávka žiarenia závisí od veľkosti prsníka, typu mamografického prístroja a nastavenia systému prístroja. Celková dávka žiarenia pri CEM zostáva pod hranicou definovanou medzinárodnými smernicami pre mamografiu (pod 3 mGy).

Pomocné látky:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke (na základe priemerného množstva podaného osobe s hmotnosťou 70 kg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Avšak v dávke lieku väčšej ako 90 ml môže byť obsah sodíka vyšší ako 1 mmol (23 mg), čo je potrebné vziať do úvahy u pacientov na diéte s nízkym obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Biguanidy (metformín): u pacientov s akútnym zlyhaním obličiek alebo závažným chronickým ochorením obličiek môže byť eliminácia biguanidov znížená, čo vedie k akumulácii a vzniku

laktátovej acidozy. Vzhľadom na to, že podanie Ultravistu môže viesť ku poruche funkcie obličiek alebo zhoršeniu poruchy funkcie obličiek, môžu mať pacienti liečení metformínom zvýšené riziko vzniku laktátovej acidozy, najmä tí, u ktorých už bola prítomná porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.4 Intravaskulárna aplikácia – Akútne poškodenie obličiek).

Interleukín-2: predchádzajúca (až niekoľko týždňov) liečba interleukínom-2 je spojená so zvýšeným rizikom neskorých reakcií na Ultravist.

Rádioizotopy: diagnóza a liečba porúch štítnej žľazy tyreotropnými rádioizotopmi sa môže po použití Ultravistu oddialiť až o niekoľko týždňov, vzhľadom na znížené vychytávanie rádioizotopov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Adekvátne a dobre kontrolované štúdie sa u gravidných žien neuskutočnili. Bezpečnosť použitia neiónových kontrastných látok u gravidných pacientok nebola doteraz dostatočne preukázaná. Pretože je počas gravidity potrebné vyhnúť sa v každom prípade radiačnej záťaži, mali by sa výhody röntgenového vyšetrenia u gravidných pacientok - či už s kontrastnou látkou alebo bez nej – starostlivo zvážiť vzhľadom na možné riziko.

Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky diagnostického použitia jopromidu u ľudí s ohľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin.

Dojčenie

Bezpečnosť Ultravistu pre dojčené deti sa neskúmala. Kontrastné látky sa takmer nevylučujú do materského mlieka. Poškodenie dojčeného dieťaťa nie je pravdepodobné (pozri tiež časť 4.4, Tyreoidálna dysfunkcia).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je známe.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil Ultravistu je založený na údajoch získaných zo skúmaní pred uvedením lieku na trh u viac ako 3900 pacientov a skúmaní po uvedení lieku na trh u viac ako 74 000 pacientov, rovnako ako zo spontánnych hlásení a literatúry.

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie ($\geq 4\%$) u pacientov, ktorým bol podaný Ultravist, sú bolesť hlavy, nauzea a vazodilatácia.

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie u pacientov, ktorým bol podaný Ultravist, sú anafylaktoidný šok, zastavenie dýchania, bronchospazmus, opuch hrtanu, opuch hltanu, astma, kóma, cerebrálny infarkt, mozgová príhoda, opuch mozgu, konvulzie, arytmia, zastavenie srdca, ischemia myokardu, infarkt myokardu, zlyhanie srdca, bradykardia, cyanóza, hypotenzia, šok, dyspnoe, pľúcny edém, respiračná insuficiencia a aspirácia.

Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Nežiaduce liekové účinky pozorované po podaní Ultravistu sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Sú klasifikované podľa tried orgánových systémov (MedDRA verzia 13.0). Na popis určitej reakcie, jej synonym a súvisiacich stavov sa používajú najvhodnejšie termíny podľa databázy MedDRA.

Nežiaduce účinky z klinických štúdií sú klasifikované podľa ich frekvencie. Frekvencie výskytu sú definované podľa nasledujúcej konvencie:

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)

Nežiaduce účinky identifikované počas sledovania po uvedení lieku na trh a pre ktoré sa frekvencia nedá odhadnúť, sú uvedené ako „neznáme“.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita/ anafylaktoidné reakcie(anafylak- toidný šok ^{§*)} , zastavenie dýchania ^{§*)} , bronchospazmu s ^{*)} , opuch hrtanu ^{*)} , opuch hltanu ^{*)} , tvárový edém, edém jazyka [§]), spazmus hrtanu, hltanu [§]), astma ^{§*)} , konjunktivitída [§]) , slzenie [§]), kýchanie, kašeľ, opuch slizníc, rinitída [§]), chrapot [§]), podráždenie hrdla [§]), urtikária, pruritus, angioedém)		
Poruchy endokrinného systému				Tyreotoxická kríza, poruchy funkcie štítnej žľazy
Psychické poruchy			Úzkosť	
Poruchy nervového systému	Závrat, bolesť hlavy, dysgeúzia	vazovagálne reakcie, stav zmätenosti, nepokoj, parestézie/hype- stézie, somnolencia		Kóma ^{*)} , cerebrálna ischémia/ infarkt ^{*)} , mozgová príhoda ^{*)} , opuch mozgu ^{a)*)} , konvulzie ^{*)} , prechodná kortikálna slepota ^{a)} , strata vedomia, agitovanosť, amnézia, tremor, porucha reči, paréza/paralýza, encefalopatia

				vyvolaná kontrastnou látkou
Poruchy oka	Rozmazané videnie/poruchy videnia			
Poruchy ucha a labyrintu				Poruchy sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Bolesť na hrudi/nepohodlie	Arytmie*)	Zastavenie srdca*), ischémia myokardu*), palpitácie	Infarkt myokardu*), zlyhanie srdca*), bradykardia*), tachykardia, cyanóza*)
Poruchy ciev	Hypertenzia, vazodilatácia	Hypotenzia*)		Šok*), tromboembolické príhody ^{a)} , vazospazmus ^{a)} ,
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dyspnoe*)		Pľúcny edém*), respiračná insuficiencia*), aspirácia*)
Poruchy gastrointestinálne ho traktu	Vracanie, nauzea	Bolesť brucha		Dysfágia, zväčšenie slinných žliaz, hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva				Bulózne ochorenie (napr. Stevens- Johnsonov alebo Lyellov syndróm), vyrážka, erytém, hyperhidróza, akútna generalizovaná exantémová pustulóza, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				V prípade extravazácie syndróm kompartmentu ^{a)}
Poruchy obličiek a močových ciest				Porucha funkcie obličiek ^{a)} , akútne renálne zlyhanie ^{a)}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť, reakcie v mieste podania (rôzne druhy, napr. bolesť, pocit tepla ^{§)} , edém ^{§)} , zápal ^{§)} a poranenie	Edém		Malátnosť, zimnica, bledosť

	mäkkých tkanív ^{§)} v prípade extravazácie, pocit horúčavy			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				Kolísanie telesnej teploty

*) hlásené život ohrozujúce a/alebo fatálne prípady

a) len pri intravaskulárnom podaní

§) identifikované len počas sledovania po uvedení lieku na trh (frekvencia neznáma).

Okrem vyššie uvedených nežiaducich liekových reakcií (ADRs), boli pri použití na ERCP hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie: zvýšené hladiny pankreatických enzýmov a pankreatitída neznámej frekvencie.

Väčšina reakcií po myelografii alebo po použití v telových dutinách sa vyskytuje niekoľko hodín po podaní.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Výsledky štúdií akútnej toxicity na zvieratách nenaznačujú žiadne riziko akútnej intoxikácie po použití Ultravistu.

Intravaskulárne predávkovanie

Príznaky môžu zahŕňať nerovnováhu tekutín a elektrolytov, renálne zlyhanie, kardiovaskulárne a pulmonálne komplikácie.

V prípade neúmyselného intravaskulárneho predávkovania sa odporúča monitorovať tekutiny, elektrolyty a funkciu obličiek. Liečba predávkovania by sa mala zamerať na podporu vitálnych funkcií.

Ultravist je dialyzovateľný (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nízkoosmolárne nefrotropné RTG-kontrastné látky, rozpustné vo vode, ATC kód: V08AB05

Liečivom vytvárajúcim kontrast v Ultraviste je jopromid, neiónový, vo vode rozpustný derivát trijódovanej kyseliny izoftalovej s molekulovou hmotnosťou 791,12, v ktorej pevne viazaný jód absorbuje röntgenové žiarenie.

Injekcia jopromidu zakaľuje cievy alebo telové dutiny počas prietoku kontrastnej látky, čo umožňuje rádiografické zobrazenie vnútorných štruktúr, pokiaľ nedôjde k výraznému zriedeniu.

Kontrastná mamografia (CEM)

Deväť štúdií, zahŕňajúcich 1 531 pacientov, bolo zameraných na diagnostický výkon v relevantných podmienkach.

V štúdiách hodnotiacich podozrivé lézie vykazovala CEM senzitivitu v rozsahu od 96,9% do 100% a špecificitu v rozsahu od 69,7% do 87%, v porovnaní s digitálnou mamografiou so senzitivitou 96,9% a špecificitou 42,0%.

V štúdiách hodnotiacich presnosť CEM v porovnaní s inými diagnostickými modalitami vykazovala CEM senzitivitu 100% a negatívnu predikčnú hodnotu (*negative predictive value*, NPV) 100% v porovnaní s MRI (93% a 65%, $p=0,04$ a $p<0,001$, v uvedenom poradí). V porovnaní s digitálnou mamografiou (*full field digital mammography*, FFDM) kombinovanou s ultrazvukom, vykazala CEM senzitivitu 92,3% oproti 89,8%, $p<0,05$, pozitívnu predikčnú hodnotu (*positive predictive value*, PPV) (93% oproti 88,7%, $p<0,01$) a presnosť (90,2% oproti 87%, $p<0,05$).

U pacientok s kontraindikáciami MRI, mamografia aj CEM klasifikácia významne korelovali s histopatologickou klasifikáciou. CEM vykazala senzitivitu 98,8% a špecificitu 54,55% v porovnaní s 89,16% a 36,36% pre mamografiu.

V štúdiách hodnotiacich predoperačné posudzovanie a stanovenie štádia rakoviny prsníka preukázala CEM senzitivitu 93%, špecificitu 98%, PPV 90%, NPV 98% a presnosť 97%. CEM zmenila stanovený operačný plán v 18,4 % prípadov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecné informácie

Jopromid sa v organizme správa ako iné vysoko hydrofilné biologicky inertné zlúčeniny vylučované obličkami (napr. manitol alebo inulín).

Absorpcia a distribúcia

Po intravenóznom podaní plazmatické koncentrácie jopromidu rýchlo klesajú v dôsledku distribúcie do extracelulárneho priestoru a následnej eliminácie. Celkový distribučný objem v rovnovážnom stave je asi 16 l, čo približne zodpovedá objemu extracelulárneho priestoru.

Väzba na proteíny je zanedbateľná (okolo 1 %). Nič nenasvedčuje tomu, že jopromid prechádza intaktnou hematoencefalickou bariérou. V štúdiách na zvieratách malé množstvo prechádzalo placentárnou bariérou ($\leq 0,3$ % dávky sa zistilo v králičích plodoch). Po intratekálnom podaní bola maximálna koncentrácia jódu 4,5 % podanej dávky na celkový objem plazmy pozorovaná za 3,8 hodiny.

Po podaní do žlčových a/alebo pankreatického vývodu počas ERCP sú jódované kontrastné látky systémovo absorbované a dosahujú maximálne plazmatické koncentrácie v rozmedzí 1 až 4 hodín po podaní. Maximálne sérové hladiny jódu po priemernej dávke okolo 7,3 g jódu boli približne 40-násobne nižšie v porovnaní s maximálnymi sérovými hladinami, ktoré sa dosiahli po príslušných dávkach podaných intravenózne.

Biotransformácia

Jopromid sa nemetabolizuje.

Eliminácia

Terminálny polčas eliminácie jopromidu je približne 2 hodiny, nezávisle od veľkosti dávky.

V testovanom rozmedzí dávok je priemerná hodnota klírensu jopromidu 106 ± 12 ml/min a podobá sa renálnemu klírensu 102 ± 15 ml/min. Vylučovanie jopromidu teda prebieha takmer výlučne obličkami. Iba asi 2 % podanej dávky sa do 3 dní vylúči stolicou.

Približne 60 % dávky sa vylúči močom do 3 hodín po intravenóznom podaní. V priemere $\geq 93\%$ dávky sa odstránilo do 12 hodín. Vylúčenie je prakticky úplné do 24 hodín.

Po podaní do žlčových a/alebo pankreatického vývodu pri ERCP sa koncentrácie jódu v sére vrátia na úroveň pred podaním dávky do 7 dní.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetické parametre jopromidu u ľudí sa menia úmerne s dávkou (napr. C_{max} , AUC) alebo nie sú závislé od dávky (napr. V_{ss} , $t_{1/2}$).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Pacienti stredného veku (49 až 64 rokov) a starší pacienti (65 až 70 rokov), bez významných porúch funkcie obličiek, mali celkový plazmatický klírens v rozmedzí 74 a 114 ml/min (skupina stredného veku, v priemere 102 ml/min) a v rozmedzí 72 a 110 ml/min (skupina starších pacientov, v priemere 89 ml/min), čo je len o niečo nižšia ako u mladých zdravých dobrovoľníkov (88 až 138 ml/min, v priemere 106 ml/min). Jednotlivé polčasy eliminácie boli medzi 1,9 – 2,9 hodinami a 1,5 – 2,7 hodinami v určenom poradí. V porovnaní s rozmedzím 1,4 až 2,1 hodín u mladých zdravých dobrovoľníkov je terminálny polčas podobný. Menšie rozdiely zodpovedajú fyziologickej, vekom zníženej rýchlosti glomerulárnej filtrácie.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika jopromidu sa u pediatrickej populácie neskúmala (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa plazmatický polčas jopromidu predlžuje podľa zníženej rýchlosti glomerulárnej filtrácie. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou ($80 > \text{CL}_{\text{CR}} > 30$ ml/min/1,73 m²) bol plazmatický klírens znížený na 49,4 ml/min/1,73 m² (CV=53 %) a u pacientov so závažnou poruchou, ktorí nie sú nezávislí na dialýze ($\text{CL}_{\text{CR}} = 30 - 10$ ml/min/1,73 m²) bol 18,1 ml/min/1,73 m² (CV = 30 %).

Priemerný terminálny polčas je 6,1 hodín (CV = 43 %) u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou ($80 \geq \text{CL}_{\text{CR}} > 30$ ml/min/1,73 m²) a 11,6 hodín (CV = 49 %) u pacientov so závažnou poruchou, ktorí nie sú nezávislí na dialýze ($\text{CL}_{\text{CR}} = 30 - 10$ ml/min/1,73 m²).

Množstvo, ktoré sa vylúčilo v moči počas 6 hodín po aplikácii bolo 38 % u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou a 26 % u pacientov so závažnou poruchou, v porovnaní s viac ako 83 % u zdravých dobrovoľníkov.

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou sa vylúčilo 60 % do 24 hodín po aplikácii, u pacientov so závažnou poruchou sa vylúčilo 51 %, v porovnaní s viac ako 95 % u zdravých dobrovoľníkov.

Jopromid môže byť odstránený hemodialýzou. Približne 60 % dávky jopromidu sa odstráni počas 3 hodín dialýzy.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Eliminácia nie je ovplyvnená poruchou funkcie pečene, pretože jopromid sa nemetabolizuje a len okolo 2 % podanej dávky sa vylúči stolicou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Systémová toxicita

Experimentálne štúdie zamerané na systémovú toleranciu po opakovanom dennom intravenóznom podaní a opakovanom týždennom intratekálnom podaní nepriniesli žiadne zistenia, ktoré by svedčili proti diagnostickému podaniu Ultravistu u ľudí.

Genotoxický potenciál, karcinogenita

Štúdie genotoxických účinkov (testy na génové, chromozomálne a genómové mutácie) *in vivo* a *in vitro* nepreukázali mutagénny potenciál Ultravistu.

Vzhľadom na absenciu genotoxických účinkov a pri zohľadnení metabolickej stability, farmakokinetiky a neprítomnosti náznakov toxického vplyvu na rýchlo rastúce tkanivá, ako aj to, že Ultravist sa aplikuje iba jednorazovo, nie je žiadne zrejme riziko karcinogénneho pôsobenia pre ľudí.

Lokálna tolerancia a kontaktne senzibilizujúci potenciál

Štúdie lokálnej tolerancie po jednorazovom aj opakovanom intravenóznom podaní, po jednorazovom intraarteriálnom, intramuskulárnom, paravenóznom, intraperitoneálnom, intratekálnom a konjunktiválnom podaní dokázali, že u ľudí možno očakávať iba veľmi slabú alebo žiadnu lokálnu reakciu v krvných cievach, paravenóznom tkanive, subarachnoidálnom priestore a na slizniciach.

Štúdie zamerané na kontaktne senzibilizujúci účinok nepreukázali žiadne príznaky senzibilizujúceho potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

edetán sodno-vápenatý
kyselina chlorovodíková 10 % (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
trometamol
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Ultravist sa nesmie miešať s inými liekmi, aby sa zabránilo možným inkompatibilitám.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky
Po prvom otvorení zostáva Ultravist stabilný 10 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C, chránia sa pred svetlom a ionizujúcim žiarením.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Infúzna fľaša z bezfarebného skla typu II, chlórbutylová alebo brómbutylová sivá gumová zátku typu I, hliníková lakovaná obruba s polypropylénovým farebným kotúčikom a závesom, písomná informácia pre používateľa, škatuľka.

Veľkosť balenia:

Ultravist 300 mg I/ml
10 x 20 ml, 1 x 50 ml, 10 x 50 ml, 1 x 100 ml, 10 x 100 ml

Ultravist 370 mg I/ml
1 x 50 ml, 10 x 50 ml, 1 x 100 ml, 10 x 100 ml, 1 x 200 ml, 10 x 200 ml, 1x500 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ultravist je potrebné pred použitím zahriať na telesnú teplotu.

Vizuálna kontrola

Pretože Ultravist je roztok s vysokou koncentráciou, vo veľmi zriedkavých prípadoch sa môže objaviť kryštalizácia (mliečny zákal a/alebo sediment na dne alebo plávajúce kryštály). Kontrastné látky sa musia pred použitím vizuálne posúdiť a nesmú sa použiť v prípade zmeny farby alebo prítomnosti viditeľných častíc (vrátane kryštálov) alebo poškodeného obalu.

Kontrastná látka sa natiahne do striekačky alebo infúzna fľaša sa pripojí k infúznemu setu až bezprostredne pred vyšetrením.

Gumová zátka sa nesmie nikdy prepichnúť viac ako jeden raz, aby nepreniklo veľké množstvo mikročastíc z gumovej zátky do roztoku. Na prepichnutie zátky a k odberu kontrastnej látky sa odporúča použiť kanylu s dlhým hrotom a max. priemerom 18 G. (Zvlášť vhodné sú špeciálne kanyly s postranným otvorom napr. Nocore-Admix).

Celý roztok kontrastnej látky, ktorý sa nespotreboval počas jedného vyšetrenia daného pacienta, sa musí zlikvidovať.

- ***Fľaše väčších objemov (len pri intravaskulárnej aplikácii)***

Pre viacnásobný odber kontrastnej látky z infúznej fľaše o objeme 200 ml a viac platí:

Väčší počet odberov kontrastnej látky sa musí vykonať s využitím zariadenia určeného pre viacnásobné použitie.

Gumová zátka sa nesmie nikdy prepichnúť viac ako jeden raz, aby nepreniklo veľké množstvo mikročastíc z gumovej zátky do roztoku.

Kontrastná látka sa musí aplikovať pomocou automatického injektora alebo inými schválenými postupmi, ktoré zabezpečujú sterilitu kontrastnej látky.

Hadička vedúca od injektora k pacientovi sa musí vymeniť po vyšetrení každého pacienta, aby nedošlo ku krížovej kontaminácii.

Spojovacia hadička a všetky jednorazové časti injektora sa musia zlikvidovať po vyprázdnení fľaše alebo 10 hodín po prvom otvorení balenia.

Musia sa dodržiavať pokyny výrobcov ostatných použitých zariadení.

Nepoužitý Ultravist v otvorených baleniach sa musí zlikvidovať 10 hodín po ich prvom otvorení.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
513 73 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ultravist 300 mg I/ml: 48/0142/89-CS
Ultravist 370 mg I/ml: 48/0143/89-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12.apríla 1989
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24.februára 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025