

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ultravist 300 mg I/ml injekční roztok

Ultravist 370 mg I/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ultravist 300 mg I/ml: 1 ml obsahuje iopromidum 0,623 g (odpovídá 300 mg jódu)

Ultravist 370 mg I/ml: 1 ml obsahuje iopromidum 0,769 g (odpovídá 370 mg jódu)

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Popis přípravku: čirý, lehce nažloutlý nebo lehce nahnědlý roztok.

Fyzikálně-chemické vlastnosti Ultravistu v koncentraci uvedené níže jsou:

Koncentrace jódu (mg/ml)	300	370
Osmolalita (osm/kg H ₂ O) při 37 °C	0,59	0,77
Viskozita (mPa·s) při 20 °C při 37 °C	8,9 4,7	22,0 10,0
Denzita (g/ml) při 20 °C při 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 indikace**

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Ultravist 300 mg I/ml / Ultravist 370 mg I/ml:

Pro intravaskulární použití a použití v tělních dutinách.

Zesílení kontrastu při počítačové tomografii (CT), arteriografii a venografii, intravenózní/intraarteriální digitální subtrakční angiografii (DSA); intravenózní urografie, ERCP, artrografie a vyšetření dalších tělních dutin s výjimkou intratekálního použití.

Pro použití v kontrastní mamografii u dospělých žen k vyhodnocení a detekci známých nebo suspektních lézí prsu, jako doplněk k mamografii (s ultrazvukem nebo bez ultrazvuku) nebo jako alternativa k zobrazování magnetickou rezonancí (MRI), když je MRI kontraindikována nebo nedostupná.

Ultravist 370 mg I/ml:

Zvláště pro angiokardiografii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Obecné informace

Zahřátí kontrastní látky před podáním

Kontrastní látka zahřátá před aplikací na tělesnou teplotu je lépe snášena a lze ji také snáze aplikovat, protože má nižší viskozitu.

Pro další instrukce viz bod 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním.

Dávkování

Dávkování pro intravaskulární podání

Dávka musí být přizpůsobena věku, hmotnosti, klinické problematice a vyšetřovací technice.

Dále uvedené dávky jsou pouze doporučené běžné dávky pro průměrného dospělého člověka, jehož tělesná hmotnost je 70 kg. Dávky jsou uvedeny jako jednotlivé injekce nebo jako množství na kg tělesné hmotnosti.

Obecně jsou dávky do 1,5 g jódu na kg tělesné hmotnosti dobře tolerovány.

Doporučené dávky pro jednotlivé injekce:

Konvenční angiografie

Angiografie aortálního oblouku	50 - 80 ml Ultravistu 300 mg I/ml
Selektivní angiografie	6 - 15 ml Ultravistu 300 mg I/ml
Torakální aortografie	50 - 80 ml Ultravistu 300 mg I/ml / Ultravistu 370 mg I/ml
Abdominální aortografie	40 - 60 ml Ultravistu 300 mg I/ml
Arteriografie	
Horní končetiny:	8 - 12 ml Ultravistu 300 mg I/ml
Dolní končetiny:	20 - 30 ml Ultravistu 300 mg I/ml
Angiokardiografie	
Srdeční komory:	40 - 60 ml Ultravistu 370 mg I/ml
Intrakoronárně	5 - 8 ml Ultravistu 370 mg I/ml
Flebografie	
Horní končetiny:	15 – 30 ml Ultravistu 300 mg I/ml
Dolní končetiny:	30 – 60 ml Ultravistu 300 mg I/ml

Intravenózní DSA

Intravenózní bolusová injekce 30 – 60 ml Ultravistu 300 mg I/ml /Ultravistu 370 mg I/ml (rychlost aplikace: 8 – 12 ml/s do kubitální žíly, 10 – 20 ml/s do vena cava) se doporučuje pouze pro zobrazení velkých cév trupu. Množství kontrastní látky, které zůstane v žilách lze redukovat a diagnosticky využít, vstříkne-li se bezprostředně po aplikaci kontrastní látky bolus izotonického roztoku chloridu sodného.

Dospělí:

30 – 60 ml Ultravistu 300 mg I/ml/Ultravistu 370 mg I/ml

Počítačová tomografie (CT)

Ultravist by měl být pokud možno aplikován jako i.v. bolus, nejlépe s využitím tlakového injektoru. Pouze při použití pomalého skeneru se aplikuje polovina celkové dávky jako bolus a zbývající množství látky se podá během 2 – 6 minut, aby se zajistila pokud možno konstantní, i když ne maximální, hladina v krvi.

Spirálová CT v jednovrstevné, ale zvláště ve vícevrstevné technice, umožňuje rychlé získání množství dat během jediného zadržení dechu. Pro optimalizaci účinku intravenózně podaného bolusu (80 – 150 ml Ultravistu 300) ve vyšetřované oblasti (vrchol, čas a trvání zesílení) se velmi doporučuje využití automatického tlakového injektoru a sledovat zvyšování intenzity v oblasti zájmu (bolus tracking).

- Celotělová CT

V počítačové tomografii velikost dávky kontrastní látky a rychlost jejího podání závisí na vyšetřovaných orgánech, diagnostickém problému a zvláště na různých skenovacích a rekonstrukčních časech použitého skeneru.

- Kraniální CT

Dospělí:

Ultravist 300 mg I/ml: 1,0 – 2,0 ml/kg tělesné hmotnosti

Ultravist 370 mg I/ml: 1,0 – 1,5 ml/kg tělesné hmotnosti

Kontrastní mamografie (CEM)

Ultravist by měl být aplikován intravenózně, nejlépe pomocí tlakového injektoru. Snímání obrazu začíná přibližně 2 minuty po podání kontrastní látky.

Dospělí:

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

Intravenózní urografie

Fyziologicky nízká koncentrační schopnost nezralých nefronů dětských ledvin vyžaduje poměrně vysoké dávky kontrastní látky.

Doporučeny jsou následující dávky:

Novorozenci (do 1 měsíce)	1,2 g I/kg tělesné hmotnosti = 4,0 ml/kg tělesné hmotnosti Ultravistu 300 mg I/ml = 3,2 ml/kg tělesné hmotnosti Ultravistu 370 mg I/ml
------------------------------	---

Děti (1 měsíc – 2 roky)	1,0 g I/kg tělesné hmotnosti = 3,0 ml/kg tělesné hmotnosti Ultravistu 300 mg I/ml = 2,7 ml/kg tělesné hmotnosti Ultravistu 370 mg I/ml
----------------------------	---

Děti (2 roky – 11 let)	0,5 g I/kg tělesné hmotnosti = 1,5 ml/kg tělesné hmotnosti Ultravistu 300 mg I/ml = 1,4 ml/kg tělesné hmotnosti Ultravistu 370 mg I/ml
---------------------------	---

Dospívající a 0,3 g I/kg tělesné hmotnosti = 1,0 ml/kg tělesné hmotnosti Ultravistu 300 mg I/ml
dospělí = 0,8 ml/kg tělesné hmotnosti Ultravistu 370 mg I/ml

Je-li nezbytné, dávky lze u dospělých v určitých indikacích zvýšit.

Snímkovací časy

Jsou-li dodržena výše uvedená doporučení pro dávkování a je-li Ultravist 300 mg I/ml/ Ultravist 370 mg I/ml podán během 1- 2 minut, je renální parenchym obvykle zvýrazněn za 3 – 5 minut po začátku aplikace, renální pánvička s močovým traktem za 8 – 15 minut. Dřívější časy platí pro mladší pacienty, pozdější časy pro starší pacienty.

Obvykle se doporučuje snímkovat na první film za 2 – 3 minuty po aplikaci kontrastní látky. U novorozenců, kojenců a pacientů se sníženou funkcí ledvin mohou vizualizaci močového traktu zlepšit pozdější filmy.

Dávkování při vyšetření tělních dutin

Při artrografii a ERCP (endoskopická retrogradní cholangiopankreatografie) je třeba injekci kontrastní látky monitorovat fluoroskopicky.

Doporučené dávky pro jednotlivá vyšetření:

Dávky se mohou lišit v závislosti na věku, tělesné hmotnosti a celkovém stavu pacienta. Závisí také na klinickém problému, vyšetřovací technice a vyšetřované oblasti. Dále uváděné dávky jsou pouze doporučení a představují průměrné dávky pro běžného dospělého.

Artrografie

5 – 15 ml Ultravistu 300 mg I/ml / Ultravistu 370 mg I/ml

ERCP

Dávkování obecně závisí na klinickém problému a velikosti struktury, která má být zobrazena.

Ostatní

Dávkování obecně závisí na klinickém problému a velikosti struktury, která má být zobrazena.

Další informace o použití u speciální populace

Novorozenci (< 1 měsíc) a děti (1 měsíc – 2 roky)

Malé děti (věk < 1 rok) a zvláště novorozenci jsou citliví na nerovnováhu elektrolytů a změny hemodynamiky. Je třeba si dát pozor na podávanou dávku kontrastní látky, technické provedení radiologického vyšetření a stav pacienta.

Starší osoby (věk 65 let a více)

V klinických studiích nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakokinetice jódu mezi staršími (věk 65let a více) a mladšími pacienty. Proto nejsou žádná specifická doporučení pro dávkovací režim u starších pacientů kromě doporučení uvedených v bodu „Dávkování“.

Pacienti s poškozením jater

Eliminace iopromidu není ovlivněna poškozenou funkcí jater, neboť pouze okolo 2 % dávky se vylučuje stolicí a iopromid není metabolizován. U pacientů s poškozením jater se nepovažuje za nutné upravovat dávkování.

Pacienti s poškozením ledvin

Jelikož se iopromid vylučuje téměř výhradně ledvinami v nezměněné formě, je jeho eliminace u pacientů s poškozením ledvin prodloužená. Aby se snížilo riziko dalšího poškození ledvin indukovaného kontrastní látkou u pacientů s pre-existujícím poškozením ledvin, měla by se u těchto pacientů použít minimální možná dávka (viz také bod „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“ a „Farmakokinetické vlastnosti“).

4.3 Kontraindikace

Neexistují absolutní kontraindikace pro použití Ultravistu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro všechny indikace

- **Hypersenzitivní reakce**

Ultravist může být spojován s anafylaktoidními/hypersenzitivními nebo jinými idiosynkratickými reakcemi charakterizovanými kardiovaskulárními, respiračními a kožními projevy.

Možné jsou alergii podobné reakce od mírných až po závažné včetně šoku (viz bod Nežádoucí účinky). K většině reakcí dochází během 30 minut po aplikaci. Mohou se však vyskytnout i opožděné reakce (po hodinách až dnech).

Riziko hypersenzitivních reakcí je vyšší v případě:

- předcházející reakce na kontrastní látku
- anamnézy bronchiálního astmatu nebo jiného alergického onemocnění

Obzvláště pečlivé zhodnocení rizika a prospěchu se požaduje u pacientů se známou přecitlivělostí na Ultravist nebo na některou jeho pomocnou látku nebo u pacientů, kteří mají v anamnéze hypersenzitivní reakci na některou jódovanou kontrastní látku, a to z důvodu vyššího rizika vzniku hypersenzitivní reakce (včetně závažných reakcí).

Tyto reakce se však nevyskytují pravidelně a jejich povahu nelze předvídat.

Pacienti, u kterých se objevily tyto reakce během léčby beta-blokátory, mohou být rezistentní na léčebný účinek beta-agonistů (viz „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“).

Pacienti s kardiovaskulárním onemocněním jsou mnohem více náchylní k závažným nebo dokonce k fatálním následkům v případě výskytu těžké hypersenzitivní reakce.

Vzhledem k možnosti závažných hypersenzitivních reakcí se doporučuje pacienta po vyšetření sledovat.

Pro všechny pacienty musí být zajištěna dostupnost prostředků pro neodkladnou péči.

U pacientů s vyšším rizikem akutních alergií podobných reakcí, u pacientů s předchozí střední nebo závažnou akutní reakcí, astmatem nebo alergií, která vyžaduje léčbu léky, je třeba zvážit premedikaci kortikosteroidy.

- **Tyreoidální dysfunkce**

Zvláště pečlivé zhodnocení prospěchu a rizika je nutné u pacientů se známým nebo suspektním hypertyreoidismem nebo strumou, protože jódované kontrastní látky mohou u těchto pacientů navodit hypertyreoidismus nebo tyreotoxickou krizi. U pacientů se známým nebo suspektním hypertyreoidismem je třeba zvážit vyšetření funkce štítné žlázy a/nebo preventivní podání tyreostatické medikace před aplikací Ultravistu.

Po podání jódové kontrastní látky dospělým a pediatrickým pacientům byly hlášeny výsledky funkčních testů štítné žlázy, které svědčí o hypotyreóze nebo přechodné supresi funkce štítné žlázy. Před použitím jódových kontrastních látek je potřeba vyhodnotit potenciální riziko hypotyreózy u pacientů se známým nebo suspektním onemocněním štítné žlázy.

U novorozenců, zvláště u předčasně narozených dětí, které byly vystaveny Ultravistu, buď přes matku během těhotenství nebo v neonatálním období, se doporučuje monitorovat funkci štítné žlázy, neboť expozice nadbytku jódu může způsobit hypotyreoidismus s možnou potřebou léčby.

- **Závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs)**

V souvislosti s podáním jopromidu byly s frekvencí „není známo“ hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové kožní reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pacienti musí být informováni o známkách a příznacích a musí u nich být pečlivě monitorovány kožní reakce.

U dětí může být počáteční výsev vyrážky omylem pokládán za infekci; lékaři musí u dětí, u kterých se vyvinou známky vyrážky a horečka, vzít v úvahu možnost reakce na jopromid. K většině těchto reakcí dojde do 8 týdnů (AGEP do 1–12 dnů, DRESS do 2–8 týdnů, SJS/TEN do 5 dnů až 8 týdnů).

Pokud se u pacientů po podání jopromidu vyvine závažná reakce, jako jsou např. SJS, TEN, AGEP nebo DRESS, nesmí být těmto pacientům jopromid nikdy znovu podán.

Poruchy CNS

U pacientů s poruchami CNS je zvýšené riziko výskytu neurologických komplikací v souvislosti s podáním Ultravistu. Neurologické komplikace jsou mnohem častější při cerebrální angiografii a souvisejících postupech.

Opatrnosti je třeba v situacích, kdy může být snížen práh záchvatové pohotovosti, jako jsou záchvaty v anamnéze a užívání určitých léčivých přípravků.

Při použití jopromidu byla hlášena encefalopatie (viz bod 4.8). Kontrastní látkou indukovaná encefalopatie se může projevit příznaky a známkami neurologické dysfunkce, jako jsou bolest hlavy, porucha zraku, kortikální slepota, zmatenost, záchvaty, ztráta koordinace, hemiparéza, afázie, bezvědomí, kóma a edém mozku. Příznaky se obvykle vyskytnou během několika minut až hodin po podání jopromidu a obvykle vymizí během několika dnů.

Faktory, které zvyšují propustnost hematoencefalické bariéry, usnadňují prostup kontrastní látky do mozkové tkáně a mohou vést k reakcím centrálního nervového systému, například k encefalopatii.

V případě podezření na kontrastní látkou indukovanou encefalopatii, má být zahájena odpovídající léčba a jopromid nesmí být znovu podáván.

Hydratace

U všech pacientů se před intravaskulárním nebo intratekálním podáním Ultravistu musí být zajištěn dostatečný stav hydratace (viz také část 4.4 „Akutní poškození ledvin“). To se týká zejména pacientů s mnohočetným myelomem, cukrovkou, polyurií, oligurií, hyperurikémií, dále novorozenců, kojenců, malých dětí a starých pacientů.

U pacientů s poruchou funkce ledvin se musí zabezpečit dostatečný stav hydratace. Profylaktická i.v. hydratace se však u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) nedoporučuje, protože nebyly stanoveny další přínosy pro bezpečnost ledvin. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) a doprovodnými srdečními onemocněními může profylaktická i.v. hydratace vést ke zvýšení závažných srdečních komplikací. Viz

části 4.4 "Akutní poškození ledvin", 4.4 "Kardiovaskulární onemocnění", 4.8 "Tabulkový přehled nežádoucích účinků"

Za individuálních a vysoce rizikových okolností (např. četné rizikové faktory, nedávný AKI, hraniční hodnota eGFR) může být zvážena profylaxe u pacientů s eGFR 30-44 ml/min/1,73 m² dle uvážení ošetřujícího lékaře.

Profylaktická iv hydratace by měla být aplikována po důkladném individuálním zhodnocení zdravotního stavu pacienta.

Úzkost

Výrazné stavy rozčilení, úzkosti a bolesti mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků nebo zesílit reakce spojené s kontrastní látkou. U těchto pacientů je třeba pocit úzkosti minimalizovat.

Testování před aplikací

Nedoporučuje se testovat sensitivitu pacienta před vyšetřením podáním malé dávky kontrastní látky, protože tento test nemá žádnou vypovídající hodnotu. Samotné testování může navíc v některých případech vést k závažným, někdy až fatálním reakcím hypersenzitivity.

Intravaskulární aplikace

Akutní poškození ledvin Po intravaskulárním podání Ultravistu může dojít k akutnímu poškození ledvin vlivem kontrastní látky (PC-AKI, z ang. Post-Contrast Acute Kidney Injury), který se projevuje jako přechodná porucha ledvinných funkcí. Ve vzácných případech může dojít k akutnímu renálnímu selhání.

Rizikové faktory zahrnují např.:

již dříve existující renální insuficienci („viz bod 4.2 Pacienti s poškozením ledvin“),

- dehydrataci („viz bod 4.4 Hydratace“),
- diabetes mellitus,
- mnohočetný myelom / paraproteinémii,
- opakovanou a/nebo vysokou dávku Ultravistu.

U pacientů se středně závažnou až závažnou (eGFR 44-30 ml/min/1,73 m²) nebo závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR<30 ml/min/1,73 m²) je zvýšené riziko akutního poškození ledvin vlivem kontrastní látky (PC -AKI) při intraarteriálním podání kontrastní látky a expozici během prvního průchodu ledvinami.

Pacienti se závažnou poruchou ledvin (eGFR<30 ml/min/1,73 m²) jsou vystaveni zvýšenému riziku PC-AKI při intravenózním nebo intraarteriálním podání kontrastní látky při expozici během druhého průchodu ledvinami („viz bod 4.4. Hydratace“).

Pacienti na dialýze bez zbytkové renální funkce mohou dostat Ultravist pro radiologické vyšetření, protože jódované kontrastní látky lze odstranit dialyzačním procesem.

• Kardiovaskulární onemocnění

Pacienti se závažným srdečním onemocněním nebo závažným onemocněním koronárních tepen mají zvýšené riziko rozvoje klinicky významných hemodynamických změn a arytmií.

U pacientů se srdečním selháním může intravaskulární injekce Ultravistu vyvolat plicní edém.

• Feochromocytom

U pacientů s feochromocytomem je vyšší riziko rozvoje hypertenzní krize.

• Myasthenia gravis

Podání Ultravistu může zhoršit příznaky myasthenia gravis.

• Tromboembolické příhody

Vlastností neionických kontrastních látek je nízká interference s normálními fyziologickými funkcemi. V důsledku toho mají neionické kontrastní látky nižší antikoagulační aktivitu in vitro než ionické látky. Kromě kontrastní látky samotné může ke vzniku tromboembolické příhody přispět mnoho dalších faktorů: trvání procedury, počet injekcí, materiál katétru a stříkačky, existující onemocnění a konkomitanti léčba. Proto je naprosto nezbytné při vaskulární katetrizaci věnovat velkou péči technickému provedení angiografie, často proplachovat katétre fyziologickým roztokem (pokud možno s přidavkem heparinu) a co nejvíce zkrátit dobu vyšetření, aby riziko vzniku trombózy a embolie související s vyšetřením bylo co nejmenší.

Kontrastní mamografie (CEM)

Kontrastní mamografie má za následek vyšší expozici pacientek ionizujícímu záření než standardní mamografie. Dávka radiace závisí na tloušťce prsu, typu mamografického přístroje a systémovém nastavení přístroje. Celková dávka záření CEM zůstává pod prahem definovaným mezinárodními směrnicemi pro mamografii (pod 3 mGy).

Ultravist obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce (založeno na průměrném množství podaném osobě vážící 70 kg), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Biguanidy (metformin): u pacientů s akutním selháním ledvin nebo vážným chronickým onemocněním ledvin může být snížena eliminace biguanidů, což vede ke kumulaci a rozvoji laktátové acidózy. Jelikož podání Ultravistu může vést k renálnímu poškození nebo ke zhoršení renálního poškození, je u pacientů léčených metforminem vyšší riziko rozvoje laktátové acidózy, zvláště u pacientů s předchozím poškozením ledvin (viz bod „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“ – část „Intravaskulární aplikace“ – „Akutní poškození ledvin“).

Interleukin-2: předchozí léčba (až několik týdnů) interleukinem-2 je spojena se zvýšeným rizikem pozdních reakcí na Ultravist.

Radioizotopy: diagnóza a léčba poruch štítné žlázy tyreotropními radioizotopy může být opožděna až o několik týdnů po použití Ultravistu, vzhledem ke sníženému vychytávání radioizotopů.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství: adekvátní a dobře kontrolované studie nebyly u těhotných žen provedeny. Nezávadnost užití neionických kontrastních látek u těhotných pacientek nebyla dosud dostatečně prokázána. Protože během těhotenství je třeba se v každém případě vyhnout radiační zátěži, měly by být výhody rentgenového vyšetření u těhotných pacientek - ať už s kontrastní látkou nebo bez ní - pečlivě zváženy vzhledem k možnému riziku.

Studie na zvířatech nenaznačily škodlivé účinky diagnostického použití iopromidu u člověka s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj.

Kojení: bezpečnost Ultravistu pro kojené dítě nebyla studována. Kontrastní látky téměř nejsou vylučovány do mateřského mléka. Poškození kojeného dítěte není pravděpodobné (viz také bod „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“ – část „Tyreoidální dysfunkce“).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou dostupné žádné údaje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil Ultravistu je založen na údajích získaných z pre-marketingových studií u více jak 3900 pacientů a post-marketingových studií u více jak 74 000 pacientů, jakož i údajích ze spontánních hlášení a literatury.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími reakcemi ($\geq 4\%$) u pacientů, kterým byl podán Ultravist byly: bolest hlavy, nauzea a vazodilatace.

Nejzávažnějšími nežádoucími reakcemi u pacientů, kterým byl podán Ultravist, jsou anafylaktoidní šok, zástava dechu, bronchospasmus, laryngální edém, faryngální edém, astma, koma, cerebrální infarkt, mrtvice, otok mozku, křeče, arytmie, srdeční zástava, ischemie myokardu, infarkt myokardu, srdeční selhání, bradykardie, cyanóza, hypotenze, šok, dyspnoe, pulmonální edém, respirační insuficience a aspirace.

Nežádoucí účinky uspořádané do tabulky

Nežádoucí účinky pozorované po podání Ultravistu jsou uvedeny v tabulce níže. Jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů (MedDRA verze 13.0). K popisu určitých reakcí a jejich synonym a přidružených stavů jsou použity nejvhodnější termíny podle databáze MedDRA.

Nežádoucí účinky z klinických studií jsou klasifikovány podle jejich četnosti. Skupiny četností jsou definovány podle následující úmluvy:

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),

vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Nežádoucí účinky zjištěné během post-marketingového výzkumu a pro které nelze četnost určit, jsou uvedeny jako „Není známo“.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích nebo během post-marketingového výzkumu u pacientů léčených Ultravistem

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita / anafylaktoidní reakce (anafylaktoidní šok [§] *), zástava dechu [§] *), bronchospasmus [§]), laryngální [§] / faryngální [§] otok/ otok obličeje, otok jazyka [§]), laryngální / faryngální spasmus [§]), astma [§] *), konjunktivitida [§]), slzení [§]), kýchání, kašel, edém sliznice, rýma [§]), chrapot [§]), podráždění hrdla [§]), kopřivka, pruritus, angioedém)		
Endokrinní poruchy				Tyreotoxická krize, Tyreoidální poruchy
Psychiatrické poruchy			Anxieta	
Poruchy	Závratě,	Vasovagální reakce,		Kóma*),

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
nervového systému	Bolest hlavy, Porucha chuti	Stavy zmatenosti, Neklid, Parestézie / hypestézie, Somnolence		Cerebrální ischemie / infarkt*), Mrtvice*), Otok mozku ^{a)} *), Křeče*), Přechodná kortikální slepota ^{a)} , Ztráta vědomí, Agitace, Amnézie, Třes, Poruchy řeči, Paréza / paralýza, Kontrastní látkou indukovaná encefalopatie
Poruchy oka	Rozmazané / porušené vidění			
Poruchy ucha a labyrintu				Poruchy sluchu
Srdeční poruchy	Bolest na hrudi / diskomfort	Arytmie*)	Srdeční zástava*), Ischemie myokardu*), Palpitace	Infarkt myokardu*), Srdeční selhání*), Bradykardie*), Tachykardie, Cyanóza*)
Cévní poruchy	Hypertenze Vasodilatace	Hypotenze*)		Šok*), Tromboembolické příhody ^{a)} Vasospasmus ^{a)}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe*)		Pulmonální edém*), Respirační insuficience*), Aspirace*)
Gastrointestinální poruchy	Zvracení, Nauzea	Bolest břicha		Dysfagie, Zvětšení slinných žláz, Průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň				Bulózní onemocnění (např. Stevens- Johnsonův nebo Lyellův syndrom), Raš, Erytém, Hyperhidróza, Akutní generalizovaná

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
				exantematózní pustulóza, Léková kožní reakce s eozinofilií a systémovými příznaky
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Kompartment syndrom v případě extravazace ^{a)}
Poruchy ledvin a močových cest				Renální poškození ^{a)} , Akutní renální selhání ^{a)}
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest, Reakce v místě injekce (různého druhu, např. bolest, teplo ^{§)} , edém ^{§)} , zánět ^{§)} a poranění měkké tkáně ^{§)} v případě intravazace), Pocit tepla	Edém		Malátnost, Zimnice, Bledost
Vyšetření				Fluktuace tělesné teploty

*) byly hlášeny život ohrožující a/nebo fatální případy

^{a)} pouze intravaskulární použití

^{§)} zjištěno pouze během post-marketingového sledování (frekvence není známa)

Navíc k výše uvedeným nežádoucím účinkům byly při použití při ERCP hlášeny následující nežádoucí účinky: zvýšení hladiny pankreatických enzymů a pankreatitida neznámé četnosti výskytu.

Většina reakcí po myelografii nebo po použití v tělních dutinách se vyskytla během několika hodin po aplikaci.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Výsledky studií akutní toxicity na zvířatech neprokázaly žádné riziko akutní intoxikace po aplikaci Ultravistu.

Intravaskulární předávkování

Symptomy mohou zahrnovat nerovnováhu tekutin a elektrolytů, renální selhání, kardiovaskulární a pulmonální komplikace.

V případě neúmyslného intravaskulárního předávkování se doporučuje monitorovat tekutiny, elektrolyty a funkci ledvin. Léčba předávkování by měla směřovat k podpoře vitálních funkcí.

Ultravist je dialyzovatelný (viz bod „Farmakokinetické vlastnosti“).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Ve vodě rozpustná, nefrotropní, nízko-osmolární kontrastní látka
ATC kód: V08AB05

Substance vytvářející kontrast v Ultravistu je iopromid, neionický, ve vodě rozpustný derivát trijódované isoftalické kyseliny s molekulovou hmotností 791,12, ve které pevně vázaný jód absorbuje rentgenové paprsky.

V dráze toku kontrastní látky zneprůhlední injekce iopromidu cévy nebo tělní dutiny, což umožní radiografické zobrazení vnitřních struktur, dokud nedojde k výraznému zředění.

Kontrastní mamografie (CEM)

Devět studií u 1 531 pacientek, bylo zaměřeno na diagnostický výkon v relevantních podmínkách.

Ve studiích hodnotících podezřelé léze prokázala CEM senzitivitu v rozmezí od 96,9 % do 100 % a specifitu v rozmezí od 69,7 % až 87 %, ve srovnání s digitální mamografií se senzitivitou 96,9 % a specifitou 42,0 %.

Ve studiích hodnotících přesnost CEM ve srovnání s jinými diagnostickými modalitami vykazovala CEM senzitivitu 100 % a negativní prediktivní hodnotu (NPV) 100 % ve srovnání s MRI (93 % a 65 %, $p=0,04$ a $p<0,001$, v tomto pořadí). Ve srovnání s celoplošnou digitální mamografií (FFDM) kombinovanou s ultrazvukem CEM vykazovala senzitivitu 92,3 % vs. 89,8 %, $p<0,05$, pozitivní prediktivní hodnotu (PPV) (93 % vs. 88,7 %, $p<0,01$) a přesnost (90,2 % vs 87 %, $p<0,05$).

U pacientek s kontraindikací MRI, mamografie i CEM klasifikace významně korelovaly s histopatologickou klasifikací. CEM vykazovala senzitivitu 98,8 % a specifitu 54,55 % vs. 89,16 % a 36,36 % pro mamografii.

Ve studiích hodnotících předoperační vyšetření a staging karcinomu prsu prokázala CEM senzitivitu 93 %, specifitu 98 %, PPV 90 %, NPV 98 % a přesnost 97 % respektive. CEM změnila stanovený operační plán v 18,4 % případů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecné informace

Iopromid se v organismu chová jako jiné vysoce hydrofilní biologicky inertní, ledvinami vylučované sloučeniny (např. manitol nebo inulin).

Absorpce a distribuce

Po intravenózním podání se plasmatická koncentrace iopromidu rychle snižuje díky distribuci do extracelulárního prostoru a následné eliminaci. Celkový distribuční objem v rovnovážném stavu je okolo 16 l, což zhruba odpovídá objemu extracelulárního prostoru.

Vazba na plasmatické proteiny je zanedbatelná (okolo 1 %). Nejsou žádné známky toho, že iopromid prochází intaktní hematoencefalickou bariérou. Při studiích na zvířatech malé množství procházelo přes placentu ($\leq 0,3$ % dávky bylo nalezeno v plodech králíka). Po intratekálním podání byla maximální koncentrace jódu 4,5 % podané dávky na celkový objem plasmy pozorována za 3,8 hodin. Po podání do žlučových a/nebo pankreatických ductů během ERCP je jódovaná kontrastní látka systémově absorbována a dosahuje maximální plasmatické koncentrace mezi 1 a 4 hodinami po podání. Maximální sérové hladiny jódu po průměrné dávce okolo 7,3 g jódu byly asi 40-krát nižší ve srovnání s maximálními sérovými hladinami dosaženými po odpovídající intravenózní dávce.

Metabolismus

Iopromid se nemetabolizuje.

Eliminace

Terminální poločas eliminace iopromidu je přibližně 2 hodiny, nezávisle na velikosti dávky. V rozsahu testovaných dávek činí průměrná celková clearance iopromidu 106 ± 12 ml/min a je podobná renální clearance 102 ± 15 ml/min. Tudíž exkrece iopromidu probíhá téměř výlučně ledvinami. Pouze okolo 2 % podané dávky je vylučováno stolicí během 3 dnů.

Přibližně 60 % dávky se vyloučí močí během 3 hodin po intravenózním podání. V průměru ≥ 93 % dávky se vyloučí během 12 hodin. Exkrece je v podstatě kompletní během 24 hodin.

Po podání do žlučových a/nebo pankreatických cest při ERCP se sérová koncentrace jódu vrací na hladiny před vyšetřením během 7 dní.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetické parametry iopromidu u lidí mění dávku proporcionálně (např. $C_{\max}$, AUC) nebo jsou dávkově nezávislé (např. V_{ss} , $t_{1/2}$).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší populace (věk 65 let a více)

U pacientů ve středním věku (49 – 64 let) a starších pacientů (65 – 70 let) bez výrazně poškozené funkce ledvin je celková plasmatická clearance mezi 74 a 114 ml/min (střední věk, průměrně 102 ml/min) a mezi 72 a 110 ml/min (starší pacienti, průměrně 89 ml/min), což je jen nepatrně nižší než u mladých zdravých subjektů (88 až 138 ml/min, průměrně 106 ml/min). Individuální poločas eliminace byl mezi 1,9 – 2,9 hodin, respektive 1,5 – 2,7 hodin. V porovnání s rozmezím 1,4 – 2,1 u mladých zdravých dobrovolníků je terminální poločas podobný. Menší rozdíly odpovídají věkem fyziologicky sníženému poměru glomerulární filtrace.

Pediatrická populace

Farmakokinetika iopromidu nebyla u pediatrické populace studována (viz bod „Dávkování a způsob podání“).

Pacienti s poškozením ledvin

U pacientů s poškozenou funkcí ledvin je plasmatický poločas iopromidu prodloužen v závislosti na sníženém poměru glomerulární filtrace.

Plasmatická clearance byla snížena na 49,4 ml/min/1,73m² (CV = 53%) u pacientů s mírným a středním poškozením ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min/1,73m²) a na 18,1 ml/min/1,73m² (CV = 30 %) u pacientů se závažným poškozením, kteří nejsou závislí na dialýze ($CL_{CR} = 30 - 10$ ml/min/1,73m²).

Průměrný terminální poločas je 6,1 hodiny (CV = 43 %) u pacientů s mírným až středním poškozením ($80 \geq \text{CL}_{\text{CR}} > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a 11,6 hodin (CV = 49 %) u pacientů se závažným poškozením, kteří nejsou závislí na dialýze ($\text{CL}_{\text{CR}} = 30 - 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Množství, které se vyloučilo močí během 6 hodin po aplikaci u pacientů s mírným až středně závažným poškozením bylo 38 % a u pacientů se závažným poškozením 26 %, v porovnání s více jak 83 % u zdravých dobrovolníků. Během 24 hodin po aplikaci se vyloučilo 60 % u pacientů s mírným až středně závažným poškozením a 51 % u pacientů se závažným poškozením ve srovnání s více jak 95 % u zdravých dobrovolníků.

Iopromid lze odstranit hemodialýzou. Přibližně 60 % dávky iopromidu se vyloučí během 3 hodin dialýzy.

Pacienti s poškozením jater

Eliminace není ovlivněna poškozenou funkcí jater, protože se iopromid nemetabolizuje a pouze okolo 2 % podané dávky se vylučuje stolicí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje, založené na konvenčních studiích bezpečné farmakologie, toxicity po opakované dávce, genotoxicity a reprodukční toxicity, neprokázaly žádné riziko pro člověka.

Systémová toxicita

Experimentální studie zaměřené na systémovou toleranci po opakovaném denním intravenózním podání a opakovaném týdenním intratekálním podání nepřinesly žádné výsledky hovořící proti diagnostickému využití Ultravistu u lidí.

Genotoxický potenciál, tumorigenicita

Studie zaměřené na genotoxický vliv (testy na genové, chromosomální a genomové mutace) in vivo i in vitro neprokázaly mutagenní potenciál Ultravistu.

U Ultravistu není známo žádné riziko tumorigenního účinku na člověka. Důkazem je, že nebyl prokázán genotoxický účinek ani toxický vliv na rychle rostoucí tkáň, dále metabolická stabilita a farmakokinetika. Ultravist se navíc aplikuje pouze jednorázově.

Lokální tolerance a kontaktně senzitivizující potenciál

Studie zaměřené na lokální toleranci po jednorázovém i opakovaném intravenózním podání, po jednorázovém podání intraarteriálním, intramuskulárním, paravenózním, intraperitoneálním, intratekálním a konjunktiválním prokázaly, že u člověka lze očekávat pouze velmi slabou nebo žádnou lokální reakci v krevních cévách, paravenózní tkáni, subarachnoidálním prostoru a na sliznicích.

Studie zaměřené na kontaktně senzitivizující potenciál neprokázaly žádné známky senzitivizujícího potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-kalcium-edetátu
Trometamol
Kyselina chlorovodíková 10% (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Ultravist nelze mísit s jinými léčivými přípravky, aby nedošlo ke vzniku inkompatibilit.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření zůstává Ultravist stabilní po dobu 10 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před RTG zářením.

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

1. Infuzní láhev z bezbarvého skla, šedá chlorobutylová zátka, hliníkový pertl, propylenové světle oranžové víčko, krabička.

Velikost balení:

Ultravist 300 mg I/ml

1 x 50 ml; 1 x 100 ml; 1 x 200 ml; 10 x 50 ml; 10 x 100 ml; 10 x 20 ml, 1 x 500 ml;
8 x 500 ml

Ultravist 370 mg I/ml

1 x 50 ml; 1 x 100 ml; 1 x 200 ml; 10 x 50 ml; 10 x 100 ml; 10 x 200 ml, 1 x 500 ml;
8 x 500 ml

2. Předplněný plastový válec - cyclo-olefine-polymer; bezbarvý, silikonizovaný silikonovým olejem, zarážka pístu - polyisopren nebo bromobutyl, tmavě šedý, krytka hrotu - polyisopren, typ I, silikonizovaný silikonovým olejem, tělo pístu - polykarbonát, vrchní uzávěr - polypropylen, krabička

Velikost balení :

Ultravist 300 mg I/ml

1 x 75 ml, 1 x 100 ml, 1 x 125 ml, 1 x 150 ml

Ultravist 370 mg I/ml

1 x 75 ml, 1 x 100 ml, 1 x 125 ml, 1 x 150 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ultravist je třeba před použitím zahřát na tělesnou teplotu.

Vizuální kontrola přípravku

Před použitím kontrastních látek musí být provedena vizuální kontrola a kontrastní látka nesmí být použita, je-li výrazně změněna její barva, obsahuje-li roztok viditelné částice (včetně krystalů) nebo je-li poškozen obal. Protože Ultravist je vysoce koncentrovaný roztok, může se velmi vzácně objevit krystalizace (mléčně zkalený vzhled a/nebo sediment u dna nebo plovoucí krystaly).

- Lahvičky

Kontrastní látka se natáhne do stříkačky nebo infusní láhev se připojí k infusnímu setu až bezprostředně před vyšetřením.

Gumová zátka nesmí být nikdy propíchnuta více než jednou, aby neproniklo velké množství mikročástic z gumové zátky do roztoku. K propíchnutí zátky a k natažení kontrastní látky se doporučuje použít kanylu s dlouhým hrotem a max. průměrem 18 G. (Zvlášť vhodné jsou speciální kanyly s postranním otvorem např. Nocore-Admix).

Všechny kontrastní roztoky, který nebyl spotřebován během jednoho vyšetření daného pacienta, musí být zlikvidovány.

- *Lahve větších objemů (pouze při intravaskulární aplikaci)*

Pro několikanásobný odběr kontrastní látky z lahve o objemu 200 ml a více platí:

Větší počet odběrů kontrastní látky musí být proveden s využitím zařízení určeného pro vícenásobné použití.

Gumová zátka nesmí být nikdy propíchnuta více než jednou, aby neproniklo velké množství mikročástic z gumové zátky do roztoku.

Kontrastní látka musí být aplikována pomocí automatického injektoru nebo jinými schválenými postupy, které zajišťují sterilitu kontrastní látky.

Kanyla vedoucí od injektoru k pacientovi musí být vyměněna po vyšetření každého pacienta, aby nedošlo ke vzájemné kontaminaci.

Spojovací kanyla a všechny části injektoru určené pro jednorázové použití musí být zlikvidovány po vyprázdnění lahve nebo 10 hodin po prvním otevření obalu.

Musí být dodržovány pokyny výrobců použitých zařízení.

Nepoužitý Ultravist v otevřených lahvích musí být zlikvidován 10 hodin po jejich prvním otevření.

- *Předplněný plastový válec*

Podání kontrastní látky musí být provedeno kvalifikovanou osobou, která má k dispozici příslušné zařízení pro podání.

Při všech injekcích kontrastních látek musí být dodržována sterilní technika podání.

Musí být dodržovány pokyny výrobců použitých zařízení.

Kontrastní látka nespotebovaná během jednoho vyšetření musí být zlikvidována.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Ultravist 300 mg I/ml: 48/142/89-C

Ultravist 370 mg I/ml: 48/143/89-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 4. 1989

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 4. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 4. 2023