

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ultravist 300 soluție injectabilă

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

1 ml de soluție injectabilă conține iopromid 623 mg (echivalent a 300 mg iod).

Excipient: fiecare ml conține până la 0,01109 mmol (echivalent a 0,2549 mg) de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră până la galben pal.

Proprietățile fizico-chimice ale Ultravist, la concentrații de mai jos sunt:

Concentrația de iod (mg/ml)	300
Osmolalitatea (mOsm/kg H <sub>2</sub> O) la 37°C	0,59
Vâscozitatea (mPa·s) la 20 °C la 37 °C	8,9 4,7
Densitate (g/ml) la 20 °C la 37 °C	1,328 1,322
Valoarea pH-ului	6,5-8,0

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.

Pentru utilizare intravasculară și în cavitățile corpului.

Îmbunătățirea contrastului la tomografia computerizată (TC), arteriografie și venografie, inclusiv angiografia de substracție digitală intraarterială/intravenoasă (ASD); urografie intravenoasă, colangiopancreatografie retrograde endoscopice (ERCP), artrografie și examinarea altor cavități ale corpului; la femeile adulte în mamografia îmbunătățită cu substanță de contrast (CEM), pentru evaluarea și detectarea leziunilor cunoscute sau suspectate ale sânului, ca adjuvant în mamografie (cu

sau fără ultrasunete) sau ca alternativă în imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) atunci când IRM este contraindicată sau nu este disponibilă.

Nu se utilizează intratecal.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Informații generale

Substanțele de contrast care se încălzesc la temperatura corpului înainte de administrare sunt tolerate mai bine și pot fi injectate cu mai multă ușurință, datorită vâscozității reduse.

Pentru instrucțiuni suplimentare, vezi pct. 6.6.

### Doze

#### Doze pentru administrarea intravasculară

Dozele trebuie adaptate vârstei, greutateii, anamnezei și tehnicilor de examinare.

Dozele menționate mai jos reprezintă numai recomandări și dozele uzuale pentru un adult normal cu o greutate de 70 kg. Dozele sunt date pentru administrare unică sau pe kg, după cum se indică mai jos.

Dozele până la 1,5 g iod/kg sunt în general bine tolerate.

Dozele recomandate pentru administrare unică:

#### Angiografia convențională

Angiografia arcului aortic	50-80 ml Ultravist 300
Angiografia selectivă	6-15 ml Ultravist 300
Aortografia toracică	50-80 ml Ultravist 300
Aortografie abdominală	40-60 ml Ultravist 300
Arteriografie:	
Extremități superioare	8-12 ml Ultravist 300
Extremități inferioare	20-30 ml Ultravist 300
Venografie:	
Extremități superioare	15-30 ml Ultravist 300
Extremități inferioare	30-60 ml Ultravist 300

#### ASD intravenoasă

Injectarea intravenoasă a 30-60 ml Ultravist 300, *in bolus* (viteza perfuzării: 8-12 ml/secundă în vena cubitală; 10-20 ml/sec. în vena cavă) se recomandă doar pentru demonstrațiile de contrast ale vaselor mari ale trunchiului. Cantitatea de substanță de contrast care rămâne în vene poate fi redusă și utilizată în scop de diagnostic prin spălare cu soluție izotonă de clorură de sodiu, *in bolus*, imediat după aceea.

#### Adulți:

30-60 ml Ultravist 300.

#### ASD intraarterială

Dozele și concentrațiile utilizate în angiografia obișnuită pot fi reduse pentru ASD intraarterială.

#### Tomografie computerizată (TC)

Ori de câte ori este posibil, Ultravist trebuie injectat intravenos *in bolus*, de preferat cu ajutorul unui injector de putere. Doar la scanerile lente, pentru a garanta un nivel sanguin relativ constant – deși nu

maxim, trebuie administrată *in bolus* doar o jumătate din doza totală, iar restul în decurs de 2-6 minute.

TC spirală, în secțiune unică, dar mai ales cea în secțiuni multiple, permite achiziționarea rapidă a unui volum de date în decursul unei singure rețineri a respirației. Pentru a optimiza efectul injectării intravenoase *in bolus* (80-150 ml Ultravist 300) în regiunea de interes (concentrația maximă, timpul și durata îmbunătățirii), se recomandă cu insistență utilizarea unui injector automat de putere și un reglaj al injectării rapide.

#### *TC a întregului corp*

La tomografia computerizată, dozele necesare de mediu de contrast și viteza de administrare depind de organele investigate, de afecțiunea de diagnosticat și, în special, de timpii diferiți de scanare și reconstruire a imaginii ai scannerului care se utilizează.

#### *TC craniană*

Adulți:

Ultravist 300: 1,0-2,0 ml/kg.

#### **Urografie intravenoasă**

Deoarece capacitatea fiziologică de concentrare a nefronului încă imatur din rinichii sugarilor este lentă, sunt necesare doze relativ mari de mediu de contrast.

Se recomandă următoarele doze:

Nou-născuți  
(< 1 lună) 1,2 g l/kg = 4,0 ml/kg Ultravist 300

Sugari  
(1 lună – 2 ani) 1,0 g l/kg = 3,0 ml/kg Ultravist 300

Copii  
(2 – 11 ani) 0,5 g l/kg = 1,5 ml/kg Ultravist 300

Adolescenți  
și adulți 0,3 g l/kg = 1,0 ml/kg Ultravist 300

Creșterea dozei la adulți este posibilă dacă acest lucru este considerat necesar în indicațiile speciale.

#### *Timp de filmare*

Atunci când dozele de mai sus sunt urmate și Ultravist 300 este administrat peste 1-2 minute, parenchimul renal este puternic opacifiat 3-5 minute, iar pelvisul renal cu tractul urinar în 8-15 minute de la începerea administrării. Pentru pacienții mai tineri trebuie un timp mai mic, iar pentru pacienții mai vârstnici un timp mai mare.

În mod normal, se recomandă să se facă primul film la 2-3 minute de la administrarea mediului de contrast. La nou-născuți, sugari și la pacienții cu disfuncții renale, filmele preluate mai târziu pot îmbunătăți vizualizarea tractului urinar.

#### **Mamografia îmbunătățită cu substanță de contrast (CEM)**

Ultravist trebuie injectat intravenos, preferabil utilizând un injector automat de putere. Preluarea filmului începe în aproximativ 2 minute după administrarea mediului de contrast.

Adulți:

Ultravist 300/370: 1,5 ml/kg greutate corporală.

#### **Doze pentru administrarea la nivelul cavităților corpului**

În timpul artrografiei, histerosalpingografiei și colangiopancreatografiei retrograde endoscopice (ERCP), administrarea substanței de contrast trebuie monitorizată prin fluoroscopie.

Dozele recomandate pentru o singură examinare:

Doza poate varia în funcție de vârstă, greutate și starea generală a pacientului. De asemenea, depinde de afecțiunile concomitente, de tehnica de examinare și de regiunea investigată. Dozele prezentate mai jos reprezintă numai recomandări și dozele medii uzuale pentru un adult normal.

Artrografie: 5-15 ml Ultravist 300

ERCP: Dozarea depinde, în general de starea clinică și mărimea structurii care urmează să fie examinată.

Altele: Dozarea depinde, în general de starea clinică și mărimea structurii care urmează să fie examinată.

### **Informații suplimentare pentru grupe speciale de pacienți**

#### **Nou-născuți (cu vârsta sub 1 lună) și copii (cu vârsta cuprinsă între 1 lună – 2 ani)**

Sugarii (cu vârsta sub 1 an) și în special nou-născuții sunt susceptibili la apariția dezechilibrului electrolitic și hemodinamic. Trebuie luate precauții privind doza de mediu de contrast care urmează să fie administrată, performanțele tehnice ale procedurii radiologice și starea clinică a pacientului.

#### **Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau peste)**

Într-un studiu clinic, nu au fost observate diferențe observate în farmacocinetica iopromid între vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste), și pacienții tineri. Prin urmare, nu este dată nicio recomandare specifică pentru o ajustare a dozelor la pacienții în vârstă, pe lângă cele descrise la pct. Doze.

#### **Pacienți cu insuficiență hepatică**

Eliminarea iopromid nu este afectată de o funcție alterată a ficatului deoarece doar 2% din doză este eliminat prin fecale, iar iopromid nu este metabolizat. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții care suferă de insuficiență hepatică.

#### **Pacienți cu insuficiență renală**

Deoarece iopromidul se excretă aproape exclusiv într-o formă nemetabolizată prin rinichi, eliminarea iopromid este prelungită la pacienții cu insuficiență renală. În scopul de a reduce riscul de leziuni ale rinichilor induse suplimentar de mediul de contrast la pacienții cu afecțiune pre-existentă de insuficiență renală, doza minimă posibilă trebuie utilizată la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la iopromid sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipertiroidie manifestă.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### ***Pentru toate indicațiile***

#### ***Reacții de hipersensibilitate***

Ultravist poate fi asociat cu reacții anafilactice/de hipersensibilitate sau alte reacții idiosincrazice caracterizate prin manifestări cardiovasculare, respiratorii și cutanate.

Sunt posibile alergii ca reacții adverse variind de la ușoare până la severe, inclusiv șoc (vezi pct. 4.8). Majoritatea acestor reacții apar în decurs de 30 de minute de la administrare. Cu toate acestea, pot să apară reacții întârziate (de la ore până la zile).

Riscul reacțiilor de hipersensibilitate este mai mare în caz de:

- reacție precedentă la medii de contrast
- antecedente de astm bronșic sau alte tulburări alergice.

În mod special, evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc este necesară la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la Ultravist sau la oricare dintre excipienții din Ultravist, sau cu o reacție

de hipersensibilitate anterioară la oricare alta substanță de contrast iodată, datorită unui risc crescut de reacții de hipersensibilitate (inclusiv reacții severe).

Totuși, astfel de reacții apar în mod neregulat și nu pot fi prevăzute.

Pacienții care prezintă reacții de hipersensibilitate în timpul tratamentului cu beta-blocante pot fi rezistenți la efectele tratamentului cu agoniști beta (vezi pct 4.5).

În cazul unei reacții de hipersensibilitate severe, pacienții cu boli cardiovasculare sunt mai sensibili la reacții adverse grave sau chiar letale.

Datorită posibilității de reacții severe de hipersensibilitate după administrare, este recomandată observarea pacientului post-procedură.

Pregătirea pentru instituirea de măsuri de urgență este necesară pentru toți pacienții.

La pacienții cu un risc crescut de reacții acute de tip alergic, pacienții cu o reacție anterioară acută moderată sau severă, astm sau alergii care necesită tratament medical, poate fi avută în vedere premedicația cu un regim de corticosteroizi.

#### *Reacții adverse cutanate severe (RACS)*

Au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), și pustuloza exantematoasă generalizată acută (PEGA), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, cu frecvență necunoscută, în asociere cu administrarea de iopromid.

Pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru reacții cutanate.

La copii, prezentarea inițială a erupției cutanate poate fi confundată cu o infecție, iar medicii trebuie să aibă în vedere posibilitatea unei reacții la iopromid la copiii la care apar semne de erupție cutanată și febră.

Majoritatea acestor reacții au apărut în interval de 8 săptămâni (PEGA 1-12 zile, DRESS 2-8 săptămâni, SSJ/NET 5-8 săptămâni).

Dacă la un pacient a apărut o reacție severă, cum ar fi SSJ, NET, PEGA sau DRESS la utilizarea de iopromid, iopromid nu mai trebuie administrată niciodată acestui pacient.

#### *Disfuncție tiroidiană*

Substanțele de contrast iodate pot induce hipertiroidism și criză tireotoxică la pacienții cu hipertiroidism sau gușă. Testarea funcției tiroidiene înainte de administrarea Ultravist și/sau administrarea de medicamente preventive tireostatice poate fi avută în vedere la pacienții cu hipertiroidism suspectat.

Au fost raportate teste ale funcției tiroidiene care indică hipotiroidism sau supresie tranzitorie a tiroidei după administrarea substanțelor de contrast iodate la pacienții adulți și copii și adolescenți. Riscul potențial de hipotiroidism la pacienții cu afecțiuni tiroidiene cunoscute sau suspectate trebuie evaluat înainte de a utiliza substanțe de contrast iodate.

La nou-născuți, în special la sugari născuți prematur, care au fost expuși la Ultravist, fie prin intermediul mamei în timpul sarcinii sau în perioada neonatală, se recomandă monitorizarea funcției tiroidiene, deoarece o expunere la excesul de iod care poate cauza hipotiroidie, și eventual, tratamentul poate fi necesar.

### *Tulburări ale sistemului nervos central (SNC)*

Pacienții cu tulburări ale SNC pot avea un risc crescut de complicații neurologice, în asociere cu administrarea de iopromid. Complicațiile neurologice sunt mai frecvente la angiografia cerebrală și procedurile asociate.

S-a raportat encefalopatie la utilizarea de iopromid (vezi pct. 4.8). Encefalopatia indusă de substanța de contrast se poate manifesta cu simptome și semne de disfuncție neurologică, cum sunt cefalee, tulburări vizuale, cecitate corticală, confuzie, crize convulsive, pierderea coordonării, hemipareză, afazie, stare de inconștiență, comă și edem cerebral. Simptomele apar de obicei în interval de minute până la ore de la administrarea iopromid și, în general, se remit în interval de câteva zile.

Se recomandă prudență în situațiile în care poate exista un prag de convulsii redus, cum ar fi antecedente de convulsii și utilizarea concomitentă a anumitor medicamente.

Factorii care cresc permeabilitatea barierei hematoencefalice facilitează pasajul substanței de contrast în țesutul cerebral, ceea ce poate determina reacții la nivelul SNC, de exemplu, encefalopatie.

Dacă se suspicionează encefalopatia la substanța de contrast, trebuie inițiată abordarea terapeutică medicală corespunzătoare, iar administrarea de iopromid nu mai trebuie repetată.

### *Hidratarea*

Starea adecvată de hidratare adecvată trebuie să fie asigurată la toți pacienții înainte de administrarea intravasculară a Ultravist (vezi și subpunctul "Leziuni renale acute"). Acest lucru este valabil în special la pacienții cu mielom multiplu, diabet zaharat, poliurie, oligurie, hiperuricemie, precum și la nou-născuți, sugari, copiii mici și pacienți vârstnici.

Starea adecvată de hidratare trebuie asigurată la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, hidratarea profilactică intravenoasă la pacienții cu insuficiență renală moderată (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nu este recomandată deoarece nu au fost stabilite beneficii suplimentare de siguranță renală. La pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) și afecțiuni cardiace concomitente, hidratarea profilactică intravenoasă poate duce la creșterea complicațiilor cardiace grave. Consultați subpunctele "Leziuni renale acute", "Afecțiuni cardiovasculare", "Lista tabelară a reacțiilor adverse".

### *Anxietate*

Stări de anxietate pronunțate de emoție, anxietatea și durerea pot crește riscul de reacții adverse sau intensifica reacțiile legate de mediul de contrast. Trebuie avute în vedere precauții pentru a reduce starea de anxietate la acești pacienți.

### *Testarea sensibilității*

Testarea sensibilității utilizând o doză test mică de mediu de contrast nu este recomandată, deoarece ea nu are nici o valoare predictivă. În plus, testarea sensibilității în sine conduce uneori la reacții de hipersensibilitate grave și chiar fatale.

## **Utilizare intravasculară**

### *Leziuni renale acute*

Leziuni renale acute post-contrast (PC-AKI), care se prezintă ca o tulburare tranzitorie a funcției renale, pot să apară după administrarea intravasculară de Ultravist. Insuficiență renală acută poate să apară în unele cazuri.

Factorii de risc includ, de exemplu:

- insuficiență renală pre-existentă (vezi subpunctul “Pacienți cu insuficiență renală)
- deshidratare (vezi subpunctul “Hidratarea”)
- diabet zaharat
- mielom multiplu/paraproteinemie
- doze repetate/sau doze mari de Ultravist

Pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (eGFR 44-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sau insuficiență renală severă (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) prezintă un risc crescut de leziuni renale acute post-contrast (PC-AKI) la administrarea intraarterială a contrastului și expunere renală la primul pasaj.

Pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) prezintă un risc crescut de leziuni renale acute post-contrast (PC-AKI) la administrarea intravenoasă sau intraarterială a contrastului cu expunere renală la al doilea pasaj (vezi subpunctul “Hidratarea”).

Pacienților care urmează ședințe de dializă, dar fără funcției renale reziduale, li se poate administra Ultravist pentru proceduri radiologice, deoarece substanțe de contrast iodate sunt eliminate prin dializă.

#### *Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare*

Pacienții cu boli cardiovasculare semnificative sau coronaropatii severe prezintă risc crescut de apariție a modificărilor hemodinamice și aritmii relevante clinic.

La pacienții cu insuficiență cardiacă administrarea intravasculară de Ultravist poate precipita apariția edemului pulmonar.

#### *Feocromocitom*

Pacienții cu feocromocitom pot prezenta un risc crescut de apariție a crizei hipertensive.

#### *Miastenia gravis*

Administrarea de Ultravist poate agrava simptomele miasteniei gravis.

#### *Evenimente tromboembolice*

O proprietate a mediilor de contrast non-ionice, este interferența scăzută cu funcțiile fiziologice normale. Ca o consecință a acestui fapt, mediile de contrast non-ionice au mai puțină activitate anticoagulantă *in vitro* decât mediile ionice. Numeroși factori, în plus față de mediul de contrast, inclusiv durata procedurii, numărul de injecții, cateterul și materialele seringii, afecțiunea de bază, și medicația în asocieră pot contribui la dezvoltarea de evenimente tromboembolice. Prin urmare, atunci când se efectuează procedura de cateterizare vasculară trebuie avut în vedere acest lucru și să se acorde o atenție meticuloasă tehnicii angiografice, iar cateterul trebuie spălat frecvent cu ser fiziologic (dacă este posibil, cu adaos de heparină) și dacă este posibil minimizarea duratei procedurii, astfel încât să reducă la minimum riscul procedurii legat de tromboză și embolie.

#### ***Mamografia îmbunătățită cu substanță de contrast (CEM)***

Mamografia cu substanța de contrast are ca rezultat o expunere mai mare a pacientului la radiații ionizante decât mamografia standard. Doza de radiații depinde de densitatea sânului, de tipul de dispozitiv mamografic și de setările sistemului. Doza totală de radiații CEM rămâne sub pragul prevăzut în ghidurile internaționale pentru realizarea mamografiei (sub 3 mGy).

Ultravist conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu pe doză (bazat pe valoarea medie dată unei persoane de 70 kg, adică practic nu conține sodiu).

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### **Biguanide (metformin)**

La pacienții cu insuficiență renală acută sau boală renală cronică severă eliminarea biguanidelor poate fi redusă, ducând la acumularea și dezvoltarea de acidoză lactică. Deoarece administrarea de Ultravist poate duce la insuficiență renală sau la o agravare a insuficienței renale, pacienții tratați cu metformin

pot prezenta un risc crescut de apariție a acidozei lactice, în special la cei cu insuficiență renală anterioară (vezi pct. 4.4 – subpunctul „Utilizarea intravasculară”, ”Leziuni renale acute”). În funcție de parametrii obținuți în urma evaluării funcției renale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării metformin.

#### Interleukin-2

Tratamentul anterior (până la câteva săptămâni) cu Interleukin-2 este asociat cu un risc crescut de reacții întârziate la Ultravist.

#### Radioizotopi

Diagnosticul și tratamentul tulburărilor tiroidiene cu radioizotopi tirotropici poate fi împiedicat timp de câteva săptămâni după administrarea de Ultravist ca urmare a captării reduse de radioizotopi.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### **Sarcina**

Nu au fost efectuate studii adecvate și bine controlate la gravide.

Nu s-a demonstrat suficient că mediile de contrast non-ionice sunt sigure pentru utilizarea la femeile gravide. Deoarece, ori de câte ori este posibil, expunerea la radiații trebuie evitată în timpul sarcinii, beneficiile unei examinări cu raze X, cu sau fără mediu de contrast trebuie atent evaluate comparativ cu riscul potențial.

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale după administrarea pentru diagnosticare a iopromid, la om.

#### **Alăptarea**

Nu a fost investigată siguranța administrării Ultravist la sugarii alăptați. Mediile de contrast sunt slab excretate în laptele matern. Nu a fost demonstrat efectul nociv al administrării Ultravist la sugarul alăptat și femeia care alăptează (vezi pct. 4.4– subpunctul Disfuncție tiroidiană).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu sunt date disponibile.

### **4.8 Reacții adverse**

Profilul general de siguranță al Ultravist se bazează pe datele obținute în studii pre-marketing pe mai mult de 3.900 pacienți și studii post-marketing la mai mult de 74.000 pacienți, precum și datele din raportările spontane și literatura de specialitate.

Cele mai frecvente reacții adverse observate ( $\geq 4\%$ ) la pacienții care au primit Ultravist sunt dureri de cap, greață și vasodilatație.

Cele mai grave reacții adverse la medicament la pacienții la care s-a utilizat Ultravist sunt șoc anafilactic, stop respirator, bronhospasm, edem laringian, edem faringian, astm, comă, infarct cerebral, accident vascular cerebral, edem cerebral, convulsii, aritmii, stop cardiac, ischemie miocardică, infarct miocardic, insuficiență cardiacă, bradicardie, cianoza, șoc, hipotensiune arterială, dispnee, edem pulmonar, insuficiență respiratorie și aspirație.

#### ***Lista tabelară a reacțiilor adverse***

Reacțiile adverse observate la Ultravist sunt reprezentate în tabelul de mai jos. Acestea sunt clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe (clasificarea MedDRA). Cel mai adecvat termen MedDRA este utilizat pentru a descrie o reacție cu simptomele sale, sinonimele sale și condițiile conexe. Reacțiile



adverse la medicament din studiile clinice sunt clasificate în funcție de frecvențele lor. Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție:

- frecvente:  $(\geq 1/100 \text{ și } < 1/10)$
- mai puțin frecvente:  $(> 1/1000 \text{ și } < 1/100)$
- rare:  $(\geq 1/10000 \text{ până la } < 1/1000)$

Reacțiile adverse la medicament identificate numai în timpul supravegherii după punerea pe piață, și pentru care frecvența nu a putut fi estimată, sunt enumerate cu frecvență necunoscută.

Tabelul 1: Reacțiile adverse la medicament (RAM) raportate în studiile clinice sau în timpul monitorizării post-autorizare la pacienții cărora li s-a administrat Ultravist.

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate/ reacții anafilactice (șoc anafilactoid <sup>§)</sup> *), arest respirator <sup>§)</sup> *), bronhospasm *), edem laringian*) /faringian*)/al feței, edem al limbii <sup>§)</sup> , spasm laringian/ faringian <sup>§)</sup> , astm bronșic <sup>§)</sup> *), conjunctivită <sup>§)</sup> , lăcrimare <sup>§)</sup> , strănut, tuse, edem al mucoaselor, rinită <sup>§)</sup> , disfonie <sup>§)</sup> , iritația gâtului <sup>§)</sup> , urticarie, prurit, angioedem)		
Tulburări endocrine				Criză tirotoxică, Tulburări tiroidiene
Tulburări psihice			Anxietate	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli, Cefalee, Disgeuzie	Reacții vasovagale, Stare de confuzie, Neliniște, Parestezii/hipoestezii, Somnolență		Comă*), Ischemie cerebrală/infarct*), Atac cerebral*), Edem cerebral <sup>a)</sup> *), Convulsii*), Cecitate corticală tranzitorie <sup>a)</sup> , Pierderea cunoștinței, Agitație, Amnezie, Tremor, Tulburări de vorbire, Pareză/paralizie, Encefalopatie indusă de substanța de contrast

Tulburări oculare	Vedere neclară/ tulbure			
Tulburări acustice și vestibulare				Tulburări de auz
Tulburări cardiace	Dureri în piept/disconfort	Aritmie <sup>*)</sup>	Arest cardiac <sup>*)</sup> , Ischemie miocardică <sup>*)</sup> , Palpitații	Infarct miocardic <sup>*)</sup> , Insuficiență cardiacă <sup>*)</sup> Bradicardie <sup>*)</sup> , Tahicardie, Cianoză <sup>*)</sup>
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială Vasodilatație	Hipotensiune arterială <sup>*)</sup>		Stare de șoc <sup>*)</sup> , Evenimente tromboembolice <sup>a)</sup> , Vasospasm
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee <sup>*)</sup>		Edem pulmonar <sup>*)</sup> , Insuficiență respiratorie <sup>*)</sup> , Aspirație <sup>*)</sup>
Tulburări gastrointestinale	Vărsături Greață	Dureri abdominale		Disfagie, Hipertrofia glandei salivare, Diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				Elemente veziculo- buloase (de exemplu sindrom Stevens-Johnson sau Lyell), Erupții cutanate tranzitorii, Eritem, Hiperhidroză, Pustuloză exantematoasă generalizată acută,  Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv				Sindrom de compartimentare în caz de extravazare <sup>a)</sup>
Tulburări renale și ale căilor urinare				Afectare renală <sup>a)</sup> , Insuficiență renală acută <sup>a)</sup>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere, Reacții la locul de administrare (de diverse tipuri, cum sunt durere,	Edem		Indispoziție, Frisoane, Paloare

	senzație de căldură <sup>§)</sup> , edem <sup>§)</sup> , inflamație și leziuni ale țesutului moale <sup>§)</sup> în caz de extravazare), Pirexie			
Investigații diagnostice				Fluctuații ale temperaturii corpului

\*<sup>)</sup> au fost raportate cazuri care pun viața în pericol și/sau au potențial letal

a<sup>)</sup> numai administrare intravasculară

§<sup>)</sup> identificate numai în timpul supravegherii post-autorizare (cu frecvență necunoscută).

În plus față de RAM enumerate mai sus, următoarele RA raportate cu utilizarea pentru ERCP: creșterea nivelurilor enzimelor pancreatice și pancreatită cu o frecvență necunoscută.

Majoritatea acestor reacții apar după câteva ore de la administrare la mielografie sau la investigațiile în cavitățile corpului.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

Rezultatele din studiile de toxicitate acută la animale nu indică risc de intoxicație acută după utilizarea Ultravist.

#### *Supradozaj intravascular*

Simptomele pot include dezechilibru de fluide și electrolitic, insuficiență renală, complicații cardiovasculare și pulmonare.

În caz de supradozaj intravascular accidental, se recomandă monitorizarea lichidelor, electroliților și a funcției renale. Tratamentul supradozajului trebuie să fie îndreptat spre susținerea funcțiilor vitale.

Ultravist este dializabil.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medii de contrast cu iod, pentru radiologie, nefrotropice, hidrosolubile, cu osmolaritate mică, codul ATC: V08AB05.

Substanța de contrast din formulele Ultravist este iopromid, un derivat al acidului isoftalic triiodat cu o greutate moleculară de 791,12, în care iodul bine legat absoarbe razele X.

Administrarea de iopromid opacifiază vasele sau cavitățile corpului în calea fluxului de substanță de contrast, care permite vizualizarea radiografică a structurilor interne până la diluarea semnificativă.

### **Mamografia îmbunătățită cu substanță de contrast (CEM)**

Nouă studii, incluzând 1531 de pacienți, s-au concentrat pe performanța diagnosticului în setările relevante.

În studiile de evaluare a leziunilor suspectate, CEM a arătat o sensibilitate, variind de la 96,9% și 100%, și o specificitate, variind de la 69,7% la 87%, comparative cu mamografia digitală cu o sensibilitate de 96,9% și o specificitate de 42,0%.

În studiile de evaluare a preciziei CEM în comparație cu alte modalități de diagnostic, CEM a arătat o sensibilitate de 100% și o valoare predictivă negativă (VPN) de 100% în comparație cu IRM (93% și 65%,  $p=0,04$  și respectiv,  $p < 0,001$ ). În comparație cu mamografia digitală full-field (FFDM) combinată cu ultrasunete, CEM a arătat o sensibilitate de 92,3% vs 89,8%,  $p < 0,05$ , valoare predictivă pozitivă (VPP) (93% vs 88,7%,  $p < 0,01$ ) și precizie (90,2% vs 87%,  $p < 0,05$ ).

La pacienții cu contraindicații de IRM, atât mamografia cât și clasificarea CEM au fost corelate semnificativ cu semnificația histopatologică. CEM a arătat o sensibilitate de 98,8% și o specificitate de 54,55% vs. 89,16% și respective, 36,36% față de mamografie.

În studiile de evaluare a analizei pre-operatorii și a stadializării cancerului de sân, CEM a demonstrat o sensibilitate, specificitate, VPP, VPN și precizie de 93%, 98%, 90%, 98% și respectiv, 97%. CEM a modificat planul chirurgical stabilit în 18,4% dintre cazuri.”

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### *Informații generale*

Iopromid se comportă în organism ca și alți compuși extrem de hidrofilii biologic inerti eliminați pe cale renală, de exemplu, manitol sau inulină.

### *Absorbție și distribuție*

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de iopromid scad rapid din cauza distribuției în spațiul extracelular și eliminării ulterioare. Volumul total de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 16 l, ceea ce corespunde aproximativ cu volumul spațiului extracelular.

Legarea de proteine este neglijabilă (aproximativ 1%). Nu există niciun indiciu că iopromid traversează intact bariera hematoencefalică. O cantitate mică a traversat bariera placentară în studiile la animale ( $\leq 0,3\%$  din doză s-a găsit la feteșii de iepure).

În urma administrării în ductul biliar și/sau pancreatic în timpul Colangiopancreaticografiei endoscopice retrograde (CPRE), substanța de contrast iodată este absorbită sistemic și atingerea concentrațiilor plasmatice maxime este între 1 și 4 ore după administrare. Concentrațiile serice maxime de iod după o doză medie de circa 7,3 g de iod au fost mai mici de aproximativ 40 factori față de nivelurile serice maxime atinse după dozele respective administrate intravenos.

### *Metabolizare*

Iopromid nu este metabolizat.

### *Eliminare*

Timul de înjumătățire prin eliminare, este de aproximativ două ore indiferent de doză.

În intervalul de doze testate, clearance-ul mediu total al iopromid este de  $106 \pm 12$  ml/min și este similar cu clearance-ul renal de  $102 \pm 15$  ml/min. Astfel, excreția de iopromid este aproape exclusiv renală. Doar aproximativ 2% din doza administrată este excretată pe cale fecală în termen de 3 zile.

Aproximativ 60% din doză este excretă prin urină în decurs de 3 ore după administrarea intravenoasă. În medie  $\geq 93\%$  din doză au fost recuperate în termen de 12 de ore. Excreția este, în esență completă în 24 de ore.

În urma administrării în ductul biliar și/sau pancreatic pentru CPRE concentrațiile de iod în urină au revenit la valorile pre-doză în decurs de 7 zile.

#### *Liniaritate/Non-liniaritate*

La om, parametrii farmacocinetici ai iopromidului se schimbă proporțional cu doza (de exemplu,  $C_{max}$ , ASC) sau sunt independenți de doză (de exemplu,  $V_{ss}$ ,  $t_{1/2}$ ).

### **Caracteristici la grupe speciale de pacienți**

#### *Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)*

Pacienții de vârstă mijlocie (49 - 64 ani) și pacienți vârstnici (65 - 70 de ani), fără funcție renală afectată în mod semnificativ, au avut clearance-ul plasmatic total între 74 și 114 ml/min (grup de vârstă mijlocie, medie 102 ml/min) și între 72 și 110 ml/min (grupul în vârstă, media 89 ml/min), care este doar marginal mai mic decât cel de la subiecții tineri sănătoși (88 - 138 ml/min, medie 106 ml/min). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare individual a fost cuprins între 1,9 - 2,9 ore și respectiv 1,5 - 2,7 ore. Comparativ cu intervalul de 1,4 - 2,1 ore la voluntarii tineri sănătoși, timpii terminali de înjumătățire plasmatică sunt similari. Diferențele minore corespund cu rata de filtrare glomerulară, redusă fiziologic cu vârsta.

#### *Copii și adolescenți*

Farmacocinetica iopromidului nu a fost investigată la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală, timpul de înjumătățire plasmatică a iopromidului este prelungit în conformitate cu rata de filtrare glomerulară redusă.

Clearance-ul plasmatic a fost redus la  $49,4$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> (CV = 53%) la pacienții cu insuficiență ușoară și moderată ( $80 > Cl_{CR} > 30$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) și la  $18,1$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> (CV = 30%) la pacienții cu insuficiență severă care nu depind de dializă ( $Cl_{CR} = 30 - 10$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>).

Timpul mediu terminal de înjumătățire este de 6,1 ore (CV = 43%) la pacienții cu insuficiență ușoară și moderată ( $80 \geq Cl_{CR} > 30$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) și 11,6 ore (CV = 49%) la pacienții cu insuficiență severă și care nu depind de dializă ( $Cl_{CR} = 30 - 10$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>).

După administrarea dozei cantitatea recuperată în urină în decurs de 6 ore a fost de 38% la pacienții cu insuficiență ușoară până la moderată și 26% la pacienții cu funcția renală afectată grav, comparativ cu mai mult de 83% la voluntarii sănătoși. În termen de 24 ore după administrarea dozei, recuperarea a fost de 60%, în cazul insuficienței ușoare până la moderată și 51% la pacienții cu funcția renală severă afectată, comparativ cu mai mult de 95% la voluntarii sănătoși.

Iopromid poate fi eliminat prin dializă. Aproximativ 60% este eliminat în decurs de 3 ore de dializă.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Eliminarea nu este afectată de insuficiența hepatică deoarece iopromid nu este metabolizat și numai aproximativ 2% din doză este eliminată prin fecale.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

#### *Toxicitate sistemică*

Studiile de toleranță sistemică după administrarea de doze zilnice repetate pe cale intravenoasă și doze săptămânale repetate pe cale intratecală nu au oferit niciun indiciu cu privire la administrarea în scop diagnostic a Ultravist la om.

#### *Genotoxicitate, carcinogenitate*

Studiile referitoare la efectele genotoxice (testele de mutație genică, cromozomială și de genom) *in vivo* și *in vitro* nu au oferit niciun indiciu de potențial mutagenic al Ultravist.

Datorită absenței efectelor genotoxice și luând în considerare stabilitatea metabolică, farmacocinetica și absența indiciilor de efecte toxice asupra țesuturilor cu creștere rapidă, precum și faptul că Ultravist a fost administrat o singură dată, nu există niciun risc evident de efect carcinogen la om.

#### *Toleranță locală și potențial de sensibilizare la contact*

Studiile de toleranță locală după administrare intravenoasă unică și repetată, precum și administrarea unică intraarterială, intramusculară, paravenoasă, intraperitoneală, intratecală și conjunctivală nu au evidențiat niciun fel de reacții adverse locale sau doar reacții adverse ușoare, așteptate, la nivelul vaselor sanguine, țesutului paravenos, spațiului subarahnoidal sau în mucoasa umană.

Studiile care se referă la efectul de sensibilizare la contact nu au oferit niciun indiciu referitor la potențialul de sensibilizare al Ultravist.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Edetat de calciu disodic

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Trometamol

Apă pentru preparate injectabile.

### **6.2 Incompatibilități**

Mediul de contrast nu trebuie amestecat cu alte medicamente, pentru a evita riscul posibilelor incompatibilități.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original, ferit de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 1 flacon din sticlă de tip I, incoloră, cu dop din elastomer clorobutilic de culoare gri, sigilat cu o capsă din aluminiu lăcuit interior și exterior și cu un capac colorat din polipropilenă, conținând 50 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 1 flacon din sticlă de tip I, incoloră, cu dop din elastomer clorobutilic de culoare gri, sigilat cu o capsă din aluminiu lăcuit interior și exterior și cu un capac colorat din polipropilenă, conținând 100 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 1 flacon din sticlă de tip I, incoloră, cu dop din elastomer clorobutilic de culoare gri, sigilat cu o capsă din aluminiu lăcuit interior și exterior și cu un capac colorat din polipropilenă, conținând 200 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 1 flacon din sticlă de tip I, incoloră, cu dop din elastomer clorobutilic de culoare gri, sigilat cu o capsă din aluminiu lăcuit interior și exterior și cu un capac colorat din polipropilenă, conținând 500 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 10 flacoane din sticlă de tip I, incoloră, cu dop din elastomer clorobutilic de culoare gri, sigilate cu o capsă din aluminiu lăcuit interior și exterior și cu un capac colorat din polipropilenă, a câte 50 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 10 flacoane din sticlă de tip I, incoloră, cu dop din elastomer clorobutilic de culoare gri, sigilate cu o capsă din aluminiu lăcuit interior și exterior și cu un capac colorat din polipropilenă, a câte 100 ml soluție injectabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Ultravist trebuie încălzit la temperatura corpului înainte de utilizare.

### *Inspectare*

*Ultravist* se livrează gata pentru utilizare, sub forma unei soluții clare, incolore până la galben pal. Mediul de contrast trebuie inspectat vizual înainte de utilizare și nu trebuie utilizat în caz de modificări de culoare importante, apariției de particule și recipient deteriorat. Deoarece *Ultravist* este o soluție concentrată, cristalizarea (aspectul lăptos și sau/sediment la bază ori cristale în suspensie) poate apărea foarte rar.

### *Flacoanele*

Soluția de substanță de contrast nu trebuie încărcată în seringă sau în flaconul atașat trusei de perfuzie decât imediat înainte de a fi administrată pacientului.

Dopul de cauciuc nu trebuie găurit mai mult de o dată, pentru a preveni intrarea cantităților mari de microparticule din dop în soluție. Utilizarea canulelor cu un vârf lung și cu un diametru maxim de 18 G se recomandă pentru străpungerea dopului și tragerea mediului de contrast (tuburi speciale de tragere cu orificiu lateral, de exemplu tuburile Nocore-Admix sunt potrivite în mod special). Soluția de substanță de contrast care nu se utilizează în cadrul unei examinări trebuie aruncată.

### *Flacoane de volume mari (numai pentru administrare intravasculară)*

Următoarele recomandări sunt valabile în cazul utilizării multiple de substanță de contrast din flacoanele cu 200 ml soluție injectabilă sau mai mult.

Utilizarea multiplă a mediului de contrast trebuie să se efectueze folosind un dispozitiv aprobat pentru utilizare multiplă.

Dopul de cauciuc al flaconului nu trebuie găurit mai mult de o dată, pentru a preveni intrarea cantităților mari de microparticule din dop în soluție.

Mediul de contrast trebuie administrat prin intermediul unui injectomat automat sau prin alte metode care asigură menținerea sterilității mediului de contrast.

Tubul de la injector la pacient (tubul pacientului) trebuie înlocuit după fiecare pacient pentru a evita contaminarea încrucișată.

Tuburile de conectare și toate părțile sistemului injector trebuie aruncate atunci când flaconul de perfuzare este gol.

Orice soluție de substanță de contrast care a rămas neutilizată, în tuburile de conectare și în toate părțile sistemului injector trebuie aruncate în 10 ore de la prima deschidere a recipientului.

Orice instrucțiuni suplimentare oferite de fabricantul dispozitivului respectiv trebuie de asemenea să fie urmate.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8027/2015/01 - ambalaj cu 1 flacon cu 50 ml  
8027/2015/02 - ambalaj cu 1 flacon cu 100 ml  
8027/2015/03 - ambalaj cu 1 flacon cu 200 ml  
8027/2015/04 - ambalaj cu 1 flacon cu 500 ml  
8027/2015/05 - ambalaj cu 10 flacoane cu 50 ml  
8027/2015/06 - ambalaj cu 10 flacoane cu 100 ml

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.