

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕК

Ултравист®-370, 370 mg јод/ml, раствор за инјектирање

Јопромид

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Ултравист-370:

1 ml раствор за инјектирање или инфузија, или орален раствор содржи:  
769 mg јопромид (еквивалентно на 370 mg врзан јод).

За целосната листа на помошни супстанции, видете го делот 6.1.

Експципиент со познато дејство: Секој ml содржи до 0,01109 mmol (еквивалентно на 0,2549 mg) натриум.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Ултравист-370: раствор за инјектирање или инфузија, или орален раствор

Просирен, безбоен до бледо жолтеникав раствор, без честички.

Физичко-хемиски и физички својства:

| Ултравист-                 | 150       | 240       | 300       | 370       |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| pH                         | 6,5 - 8,0 | 6,5 - 8,0 | 6,5 - 8,0 | 6,5 - 8,0 |
| Вискозитет (mPa·s or cP)   |           |           |           |           |
| на 20°C                    | 2,3       | 4,9       | 8,9       | 22,0      |
| на 37°C                    | 1,5       | 2,8       | 4,7       | 10,0      |
| Осмотски притисок на 37°C  |           |           |           |           |
| (MPa)                      | 0,86      | 1,22      | 1,59      | 2,02      |
| (атмосф.)                  | 8,5       | 12,1      | 15,7      | 19,9      |
| Осмоалност на 37°C         |           |           |           |           |
| (Osm/kg H <sub>2</sub> O)  | 0,33      | 0,48      | 0,59      | 0,77      |
| Осмоларност на 37°C        |           |           |           |           |
| (Osm/l раств.)             | 0,28      | 0,36      | 0,43      | 0,49      |
| Густина (g/ml)             |           |           |           |           |
| на 20°C                    | 1,164     | 1,263     | 1,328     | 1,409     |
| на 37°C                    | 1,158     | 1,255     | 1,322     | 1,399     |
| Молекуларна тежина (g/mol) | 791,12    |           |           |           |

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Овој медицински производ е наменет само за дијагностичка употреба.



Ултравист-370:

- Ангиографија, ангиокардиографија, дигитална суптракциска ангиографија
  - Подобрување на контрастот во компјутеризирана томографија
  - Урографија
  - Визуелизација на телесни шуплини
- (Исклучок: миелографија, вентрикулографија, цистернографија)

Ултравист -370:

Се користи кај возрасни жени за мамографија со зголемен контраст за проценка и откривање на познати или сомнителни лезии на дојката,

- покрај мамографија (со или без ултразвук) или
- како алтернатива на магнетната резонанца (МР) доколку МР е контраиндицирана или недостапна.

## 4.2 Дозирање и начин на апликација

### Општи информации

Дозата треба да се прилагоди во согласност со возраста на пациентот, тежината, срцевата и бубрежната функција, општата состојба, релевантното клиничко прашање, како и употребената техника на испитување и областа што треба да се испита.

Лекарот ја одредува соодветната концентрација на јод и потребниот волумен за секој пациент поединечно. На крајот од овој дел во табеларна форма е даден реглед на препорачаните волумени за различните концентрации на раствори на јопромид за секој регион на телото што треба да се визуелизира.

Вкупната дозволена доза од 1,5 g јод по kg телесна тежина не треба да се надминува во еден ден на испитување. Кај Ултравист-370 на волумен од приближно 4 ml на kg телесна тежина.

По правило, пациентите кои примаат контрастни средства интраваскуларно треба да останат во лежечка положба за време на постапката за апликација.

### *Загрејте го контрастното средство пред апликација*

Контрастните средства кои се загреваат до телесна температура пред апликација подобро се толерираат и полесно се инјектираат поради помалиот вискозитет.

*За дополнителни важни информации за ракување, видете го делот 6.6.*

### Тип на апликација:

Ултравист-370:            за интраваскуларна, интракавитарна или орална употреба.

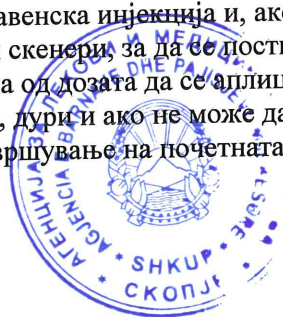
Информациите подолу се однесуваат на следниве поединечни области на апликација

### *Интравенозна урографија*

Важно е да се напомене дека при изведување на интравенска урографија кај деца, потребни се релативно високи дози на контрастно средство поради слабата физиолошка способност за концентрирање на незрелиот нефрон на инфантилниот бубрег.

### *Компјутеризирана томографија (КТ)*

Ултравист-300 треба да се аплицира како брза интравенска инјекција и, ако е можно, преку инјектор со висок притисок. Кога се користат бавни скенери, за да се достигнат релативно константни нивоа во крвта, препорачуваме половина од дозата да се аплицира како болус, а остатокот од дозата да се даде во рок од 2-6 минути, дури и ако не може да се одржи стабилен врв. Процесот на скенирање треба да започне по завршување на почетната фаза на апликација.



Кога се изведува спирална КТ, а особено кога се користат техники со повеќе пресеци, се собираат различни податоци додека пациентот е во фаза на задржување на здивот. Со цел да се оптимизира ефектот на интравенската болус инјекција во регионот што се испитува (оптимално навлегување се постигнува во различни периоди во зависност од патолошките измени на ткивата), се препорачува употреба на автоматски инјектор со висок притисок и болус.

При изведување на КТ, потребната количина на контрастно средство и стапката на апликација се одредуваат во зависност од органите што треба да се испитаат, дијагностичкото прашање, но земајќи ги и предвид апаратите што се достапни за конкретното испитување (на пример, скенирање и времиња на формирање снимки). При употреба на уреди што работат бавно се препорачува инфузија, а болус инјекција кај брзи скенери.

#### *Дигитална суптракциска ангиографија (ДСА)*

Во многу случаи, интра-артериската ДСА може да резултира со многу подобрени снимки од големите крвни садови и артерии на вратот, бубрезите и екстремитетите, дури и во случаи кога аплицираната концентрација на јопромид би била недоволна за конвенционална ангиографија. Затоа, овој метод се препорачува за пациенти со нарушена бубрежна функција.

При изведување на артериографија на долните екстремитети, во одредени случаи може да биде потребно да се аплицираат поголеми количини на контрастни средства (околу 200 ml), на пример, кога треба да се испитаат двете нозе (види табела).

#### *Шант за дијализа*

Ултравист-150 е погоден за визуелизација на шант за дијализа со цел да се провери дека функционира правилно, при што се аплицира 3-5 ml Ултравист-150 со една инјекција. Не се потребни повеќе од 50 ml контрастно средство за целата постапка на визуелизација на непосредниот шант сад и венска дренажа до *V. cava superior*.

#### *Визуелизација на телесни шуплини*

Контрастното средство треба да се инјектира под флуороскопско следење кога се аплицира при артрографија, хистеросалпингографија и ERCP (ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија).

#### *Контрастна мамографија (КМ)*

Ултравист треба да се инјектира интравенски, по можност со помош на инјектор. Снимањето започнува приближно 2 минути по администрацијата на контрастот.

Возрасни:

Ултравист-300/-370: 1,5 ml/kg телесна тежина

#### Дополнителни информации во врска со посебни групи пациенти

##### *Новороденчиња и бебиња*

Бебињата на возраст под една година — особено новороденчињата — се подложни на електролитен дисбаланс и хемодинамски промени. Затоа, покрај земањето предвид на специфичната здравствена состојба на пациентот, потребна е и претпазливост при изборот на дозата на контрастно средство и при изведување на испитувањето.

##### *Пациенти со нарушена функција на бубрезите*

Бидејќи јопромидот речиси исклучиво се излачува преку бубрезите во непроменета форма, потребно е подолго време да се елиминира кај пациенти со нарушена функција на бубрезите. Со цел да се намали ризикот од оштетување на бубрезите предизвикано од контрастно средство, пациентите со постојно оштетување на бубрезите треба да добијат најниска можна доза на контрастно средство (види дел 4.4 и 5.2). Исто така, се препорачува кај такви пациенти да се следи бубрежната функција најмалку три дена по испитувањето.



Табела: Преглед на областите на апликација на различни концентрации на раствори на јопромид при дијагностика со рендген, даден преку инјекција, инфузија или орална апликација – препорачаните раствори се задебелени:

| Област на апликација                                                       | Концентрација на врзан јод (mg/ml) | Волумен (ml)                     |                                     |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
|                                                                            |                                    | Конвенционална филм-ангиографија | Дигитална суптракциска ангиографија |
| <b>Церебрална ангиографија</b>                                             | 370                                | 40 - 60                          | 25 - 30                             |
| <b>Торакална ангиографија</b><br><i>Аорта</i>                              | 370                                | 50 - 60                          | 25 - 30                             |
| <b>Абдоминална ангиографија</b><br><i>Аорта</i>                            | 300                                | 50 - 80                          | 25 - 35                             |
|                                                                            | 370                                | 40 - 60                          | 20 - 25                             |
| <i>A. coeliaca</i>                                                         | 300                                | 25 - 35                          | 15 - 20                             |
| <i>A. mesenterica superior</i>                                             | 300                                | 30 - 40                          | 15 - 20                             |
| <i>A. mesenterica inferior</i>                                             | 300                                | 15 - 25                          | 8 - 12                              |
| <i>A. splenica</i>                                                         | 300                                | 15 - 30                          | 8 - 15                              |
| <i>A. hepatica</i>                                                         | 300                                | 20 - 40                          | 10 - 20                             |
| <i>A. renalis</i>                                                          | 300                                | 8 - 15                           | 5 - 8                               |
| <b>Ангиографија на екстремитетите</b><br><i>Горни екстремитети</i>         | 150                                | -                                | 10 - 40                             |
| <b>Артериографија</b>                                                      | 300                                | 20 - 30                          | 10 - 15                             |
| <b>Флебографија</b>                                                        | 240                                | 30 - 40                          | 10 - 15                             |
|                                                                            | 300                                | 20 - 30                          | 8 - 15                              |
| <b>Визуелизација на шант за дијализа</b>                                   | 150                                | 3 - 50                           | 3 - 50                              |
| <i>Долни екстремитети</i>                                                  | 150                                | -                                | ~ 100                               |
| <b>Артериографија на карлица-нога</b>                                      | 300                                | 70 - 150                         | 40 - 80                             |
|                                                                            | 370                                | 60 - 120                         | 40 - 70                             |
| <i>A. femoralis</i>                                                        | 300                                | 20 - 30                          | 10 - 15                             |
| <b>Флебографија</b>                                                        | 240                                | 80 - 100                         | 60 - 80                             |
|                                                                            | 300                                | 60 - 80                          | 60 - 80                             |
| <b>Ангиокардиографија</b><br>Комори                                        | 370                                | 40 - 60                          | 20 - 30                             |
| <i>A. coronaria sinistra</i>                                               | 370                                | 6 - 10                           | 4 - 5                               |
| <i>A. coronaria dextra</i>                                                 | 370                                | 4 - 8                            | 4 - 5                               |
| <b>Компјутеризирана томографија</b><br>Глава                      возрасни | 240/300/370                        | 100                              |                                     |
| деца                                                                       | 240/300                            | 2,0 ml/kg телесна тежина         |                                     |
| Цело тело                возрасни                                          | 240/300/370                        | 100 - 150                        |                                     |
| деца                                                                       | 240/300                            | 1,0 - 3,0 ml/kg телесна тежина   |                                     |
| <b>Интравенозна урографија</b><br>Возрасни                                 | 240/300/370                        | 1 - 1,5 ml/kg телесна тежина     |                                     |
| Новороденчиња       < 5 kg                                                 | 240/300/370                        | 4 ml/kg телесна тежина           |                                     |
| Бебиња                 5 < 10 kg                                           | 240/300/370                        | 3 ml/kg телесна тежина           |                                     |
| Мали деца             10 < 30 kg                                           | 240/300/370                        | 2 ml/kg телесна тежина           |                                     |
| Деца на училишна возраст > 30 kg                                           | 240/300/370                        | 1,5 ml/kg телесна тежина         |                                     |
| <b>Шуплини на телото</b><br>Артрографија                                   | 240/300/370                        | 2 - 15                           |                                     |
| Хистеросалпингографија                                                     | 240/300/370                        | 10 - 25                          |                                     |

|                                         |             |                          |
|-----------------------------------------|-------------|--------------------------|
| Фистулографија                          | 240/300/370 | 1 - 10                   |
| ERCP                                    | 240/300/370 | 10 - 30                  |
| Галактографија                          | 240/300/370 | 1 - 3                    |
| Езофагус-желудник-црева                 | 300/370     | 10 - 100                 |
| Уретерографија, ретроградна урографија, | 240/300/370 | 2 - 20                   |
| уретрографија, пиелографија             |             |                          |
| Уринарна цистографија                   | 240/300/370 | 250 – 500                |
| Контрастна мамографија (КМ)             |             |                          |
| Возрасни                                | 370         | 1,5 ml/kg телесна тежина |

### 4.3 Контраиндикации

Преосетливост (алергија) на активната супстанција или јод или на кој било од ексципиентите наведени во точка 6.1.

### 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

За сите видови апликација

*Алергоидни или анафилактоидни реакции (реакции на преосетливост)*

По апликација на Ултравист, може да се појават псевдо-алергиски (алергоидни)/реакции на преосетливост или други идиосинкротски реакции (кардиоваскуларни, респираторни и кожни реакции) независно од дозата. Можни се псевдо-алергиски реакции со различна тежина, па дури и шок (види и дел 4.8). Најголемиот дел од овие реакции се случуваат во рок од половина час по апликацијата на контрастни средства, но можни се и одложени реакции (по часови или денови).

Ризикот од реакции на преосетливост се зголемува во случај на:

- историја со реакции на контрастни средства
- дијагностицирана бронхијална астма или друга предиспозиција на алергии

На почетокот на секое испитување со контрастни средства, пациентите треба да бидат опсежно испрашани за нивната медицинска историја во однос на гореспоменатите фактори на ризик. Индикацијата мора да се утврди во строги граници за пациенти со алергиска дијатеза, поради поголем ризик од реакции на преосетливост (вклучително и тешки реакции).

Поради нивната нередовна појава, ваквите настани не се предвидливи во конкретни случаи.

Пациентите третирани со бета-блокатори може да доживеат посилни реакции на преосетливост, особено кога имаат бронхијална астма.

Понатаму, пациентите кои доживуваат реакции на преосетливост, а земаат и земаат бета-блокатори може да бидат отпорни на стандардниот третман со бета-агонисти.

Пациентите со кардиоваскуларни заболувања кои имаат тешка реакција на преосетливост се изложени на поголем ризик за сериозни, па дури и фатални последици.

Во такви случаи, односно кај пациенти со зголемен ризик за алергоидни реакции, пациенти кои веќе доживеале умерени до тешки акутни реакции, пациенти со астма или алергии за кои е потребен медицински третман — треба да се размисли дали да се користат лекови со кортикоиди пред испитување со контрастни средства.

*Подготовка за итна ситуација*

Без оглед на количината и видот на апликација, дури и благи алергоидни симптоми може да се први знаци на сериозна анафилактоидна реакција која бара лекување. Поради оваа причина,



јодираните контрастни средства треба да се користат само во медицински средини каде што има достапно лекување за итни случаи, односно каде што има потребна опрема и лекови, лекари со доволно клиничко искуство, како и обучен медицински персонал за асистенција.

Затоа, мора да има можност за спроведување итни мерки кај сите пациенти со цел да се лекува сериозна реакција и да има директен пристап до потребните лекови за итни случаи и итен хируршки комплет.

Пациентот треба да се набљудува најмалку половина час по завршувањето на апликацијата, бидејќи искуството покажува дека наголемиот дел сериозни инциденти се случуваат во овој временски период.

#### *Тешки несакани реакции на кожата (SCAR)*

При апликација на јопромид со непозната честота се пријавени тешки несакани реакции на кожата (SCAR) вклучувајќи Stevens Johnson синдром, токсична епидермална некролиза (TEN), реакција на лекови со еозинофилија и системски симптоми (DRESS) и акутна генерализирана егзантематозна пустилоза (AGEP), која може да биде опасна по живот, ексфолијативен дерматитис, Stevens Johnson синдром.

Пациентите треба да бидат известени за знаците и симптомите и внимателно да се следат во однос на реакции на кожата.

Кај децата, првичната појава на осип може погрешно да се протолкува како инфекција и лекарите треба да ја земат предвид можноста за реакција на јопромид кај деца што развиваат знаци на осип и треска.

Најголемиот дел од овие реакции се случува во рок од 8 седмици (AGEP 1-12 дена, DRESS 2-8 седмици, SJS/TEN 5 дена до 8 седмици).

Ако пациентот развил сериозна реакција како што се SJS, TEN, AGEP или DRESS при употреба на јопромид, јопромидот не смее никогаш повторно да се аплицира кај овој пациент.

#### *Дисфункција на тироидната жлезда*

Јодираните контрастни средства за рендген влијаат врз функцијата на тироидната жлезда поради слободниот јодид содржан во растворите, како и дополнителниот јодид ослободен во телото по апликацијата поради дејодинација.

Кај пациенти со дијагностициран или суспектен хипертироидизам или кај пациенти со нодуларна гушавост, потребна е особено внимателна проценка на ризикот наспроти придобивките, бидејќи јодираните контрастни средства може да предизвикаат хипертироидизам и тиреотоксична криза кај такви пациенти. Затоа, мора да се дознае состојбата на функционирањето на тироидната жлезда пред да се користи Ултравист. Кај пациенти со дијагностициран или суспектен хипертироидизам треба да се утврди дали има потреба од земање превентивни тиростатски лекови.

Има извештаи за резултати од тестови на функцијата на тироидната жлезда кои укажуваат на хипотироидизам или минлива супресија на тироидната жлезда по апликација на јодираните контрастни средства кај возрасни и педијатриски пациенти. Пред употреба на јодираните контрастни средства, треба да се има предвид потенцијалниот ризик од хипотироидизам кај пациенти со дијагностицирана или суспектна дисфункција на тироидната жлезда.

#### *Деца*

Кај педијатриски пациенти помали од 3 години по еднократно и повеќекратно изложување на контрастни средства кои содржат јод, пријавена е тироидна дисфункција карактеризирана со хипотироидизам или транзиторна тироидна супресија. Инциденцата е пријавена во ранг од 1% до 15% зависно од возраста на индивидуите кои биле следени како и од дозата на контрастниот



агенс кој содржи јод и најчесто е набљудуван кај новороденчиња и предвремено родени бебиња. Новороденчињата може исто така да бидат изложени преку мајката за време на бременоста.

Помала возраст, многу мала родилна тежина, прематурност, пропратни заболувања кои влијаат на функцијата на тироидната жлезда, престој во единици за неонатална или педијатриска интензивна нега и конгенитални срцеви заболувања се поврзани со зголемениот ризик од хипотироидизам по изложување на контрастни средства кои содржат јод. Педијатриски пациенти со конгенитални срцеви заболувања може да бидат во поголем ризик поради почестата потреба од високи дози на контраст за време на инвазивни срцеви процедури. Хипотироидизмот во детска возраст може да го наруши когнитивниот и невролошки развој и да се појави потреба од заместителна тироидна хормонска терапија. По изложување на контрастни средства кои содржат јод, потребно е индивидуално следење на тироидната функција базирано на присутните ризик фактори, особено кај новороденчиња и предвремено родени бебиња.

### *Нарушувања на ЦНС*

Пациентите со нарушувања на ЦНС може да бидат изложени на зголемен ризик да имаат невролошки компликации во врска со апликацијата на јопромид. Невролошките компликации се почести при церебрална ангиографија и слични процедури.

Има извештаи енцефалопатија при употреба на јопромид (види дел 4.8). Енцефалопатијата од контрастни средства може да се манифестира со симптоми и знаци на невролошка дисфункција, како што се главоболка, нарушување на видот, кортикално слепило, конфузија, напади, губење на координација, хемипареза, афазија, бесознание, кома и церебрален едем. Симптомите обично се појавуваат во рок од неколку минути до неколку часа по апликацијата на јопромид и обично исчезнуваат за неколку дена.

Факторите кои ја зголемуваат пропустливоста на крвно-мозочната бариера го олеснуваат преминувањето на контрастното средство во церебралното ткиво, што веројатно доведува до реакции во ЦНС, на пример, енцефалопатија.

Доколку постои сомневање за енцефалопатија од контрастни средства, треба да се започне со соодветен медицински третман, а апликацијата на јопромид не смее да се повтори.

### *Хидратација*

Мора да се обезбеди соодветна хидратација кај сите пациенти пред интраваскуларна апликација на Ултравист. Ова се однесува особено на пациенти кои се изложени на зголемен ризик од акутно бубрежно оштетување поврзано со контрастно средство (PC-AKI) (видете дел 4.4 „Интраваскуларна апликација – акутно бубрежно оштетување“), како и на пациенти со полиурија, олигурија, новороденчиња, бебиња, мали деца и постари пациенти.

Кај повеќето пациенти, по потреба, може да се постигне соодветен статус на хидратација. Треба да се утврди дали има потреба од профилатичка интравенска хидратација, особено кај пациенти со зголемен ризик од PC-AKI. Одлуката за тоа на кои пациенти им е потребна профилатичка интравенска хидратација треба да се заснова на препораки од најновите клинички упатства базирани на докази и индивидуалниот сооднос корист-ризик. Ова треба да вклучува разгледување на применетата доза (на пример, висока доза), начинот на апликација (изложеност на „пресистемска елиминација“) и бубрежната функција (присуство на тешка бубрежна инсуфициенција). Треба да се земе предвид присуството на пропратни болести. Во случај на пропратна срцева болест (на пример, напредната срцева слабост), профилатичката интравенска хидратација може да доведе до сериозни кардиолошки компликации (видете ги и деловите 4.4 „Интраваскуларна апликација - акутно бубрежно оштетување“, „Интраваскуларна апликација - кардиоваскуларно заболување“ и делот 4.8 „Табелирање на негативни реакции“).



### *Анксиозност*

Услови при кои има прекумерна возбуда, вознемиреност и болка може да го зголемат ризикот од несакани дејства или реакции поврзани со контрастни средства. Треба да се минимизираат сите услови што поттикнуваат вознемиреност.

### *Претходно тестирање*

Не се препорачува претходно тестирање на преосетливоста со мала доза на контрастно средство, бидејќи овој пристап не обезбедува предвидливост, туку понекогаш и доведува до сериозни, а понекогаш дури и смртоносни реакции на преосетливост.

### Интраваскуларна апликација

#### *Кардиоваскуларни заболувања*

Пациентите со сериозни кардиоваскуларни заболувања или тешка коронарна срцева болест се изложени на поголем ризик за клинички релевантни хемодинамички промени и аритмија.

Ова се однесува особено по интракоронарна, лева вентрикуларна и десна вентрикуларна апликација на контрастни средства (видете дел 4.8).

Особено изложени на ризик од срцеви реакции се пациентите со срцева слабост, тешка коронарна срцева болест, нестабилна ангина пекторис, заболувања на срцевите залистоци, неодамнешен миокарден инфаркт, со коронарен бајпас и пациенти со пулмонална хипертензија.

Интраваскуларното инјектирање на Ултравист може да предизвика пулмонален едем кај пациенти со срцева инсуфициенција.

#### *Акутно бубрежно оштетување*

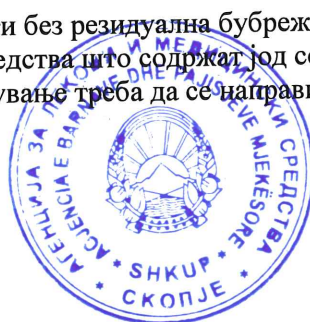
По интраваскуларна апликација на контрастното средство Ултравист може да се појави акутно оштетување на бубрезите поврзано со контрастно средство (PC-AKI); ова може да се манифестира како минливо нарушување на бубрежната функција или дури и акутна бубрежна инсуфициенција во ретки случаи.

Предиспонирачки фактори се: постојна бубрежна инсуфициенција (видете и дел 4.2 „Дополнителни информации во врска со посебни групи пациенти – пациенти со нарушена бубрежна функција“), дехидрација (видете и дел 4.4 „Сите видови на апликација – хидратација“, дијабетес мелитус, мултипен миелом/парапротеинемиија, високи дози на контрастни средства и/или повеќекратни инјектирања на Ултравист.

Пациентите со умерено до тешко нарушена бубрежна функција (eGFR 44-30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) се изложени на зголемен ризик од PC-AKI во случај на интра-артериска апликација на контрастно средство и бубрежна изложеност на „пресистемска елиминација“ (на пример, директна апликација на контрастно средство во бубрежната артерија, торакална и супраренална абдоминална аорта).

Пациентите со умерено до тешко нарушена бубрежна функција (eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) се изложени на зголемен ризик од PC-AKI во случај на интравенска или интра-артериска апликација на контрастно средство и бубрежна изложеност „пресистемска елиминација“ (на пример, по инјектирање во десно срце, белодробна артерија, каротидна артерија, субклавијална артерија, коронарна артерија, мезентерична артерија или инфраренална артерија) (видете и дел 4.4 „Сите видови на апликација – хидратација“).

Интраваскуларниот Ултравист може да се користи кај пациенти без резидуална бубрежна функција за кои е потребна дијализа, бидејќи контрастните средства што содржат јод се елиминираат преку дијализа. Веднаш по радиолошкото испитување треба да се направи хемодијализа.



Во случај на тешка бубрежна инсуфициенција, секое дополнително сериозно оштетување на црниот дроб може да резултира со сериозно одложено елиминирање на контрастното средство, за што може да биде потребна хемодијализа.

#### *Дијабетес мелитус*

За да се избегне млечна ацидоза, пациентите со дијабетес мелитус кои се лекуваат со метформин треба да го измерат нивото на креатинин во серумот пред интраваскуларна апликација на јодирано контрастно средство (видете дел 4.5).

Врз основа на резултатите од тестот за бубрежната функција, треба да се утврди дали има потреба за прекин на постојна терапија со метформин.

Кај итни пациенти и во случај на ограничена или непозната бубрежна функција, лекарите мора внимателно да ги проценат ризиците наспроти придобивките од испитувањето со контрастно средство и мора да ги преземат неопходните мерки на претпазливост: прекинување на терапијата со метформин, хидратација на пациентот, следење на вредностите на бубрежната функција, серумски лактат и рН и внимателно следење на пациентот за какви било клинички знаци на млечна ацидоза.

#### *Тромбоемболични настани*

Едно својство на нејонските контрастни средства е нивното ниско мешање со нормалните физиолошки функции. Следствено на тоа, *надвор од жив организам*, нејонските контрастни средства се одликуваат со послаб антикоагулантен ефект, отколку јонските контрастни средства.

Покрај самото контрастно средство, бројни други фактори може да придонесат за појава на тромбоемболични настани. Овие фактори вклучуваат: времетраење на испитувањето, бројот на инјектирања, материјалите од кои се изработени катетерот и шприцот, хроничните болести и лековите што се даваат истовремено. Ова треба да се земе предвид во контекст на катетеризација на крвните садови за да се минимизира ризикот од емболија и тромбоза поврзана со испитувањето. Особено мора да се користат внимателни ангиографски техники, катетерот треба често да се измива со физиолошки солени раствор (ако е можно со хепарин), а целокупното времетраење на постапката треба да се сведе на минимум.

#### *Нарушувања на ЦНС*

Треба да се внимава во однос на интраваскуларната апликација кај пациенти со акутен церебрален инфаркт или акутна интракранијална хеморагија, кај пациенти со болести кои може да ја нарушат крвно-мозочната бариера, како и кај пациенти со церебрален едем или акутна демиелинизација. По апликација на контрастно средство, инциденцата на церебрални напади може да се зголеми кај пациенти со интракранијални тумори, метастази или епилепсија. Невролошките симптоми кои произлегуваат од цереброваскуларни нарушувања, интракранијални тумори или метастази, дегенеративни или воспалителни процеси може да се влошат со интра-артериска апликација на контрастно средство. Интра-артериската апликација на контрастно средство може да предизвика вазоспазми и последователни церебрални исхемични феномени. Пациентите со симптоматски цереброваскуларни нарушувања, неодамнешен мозочен удар или чести минливи исхемични напади се под поголем ризик да страдаат од невролошки компликации предизвикани од контрастни средства.

Се препорачува на дофат да се има антиконвулзивна терапија за итна употреба.

#### *Дополнителни фактори на ризик*

Пациентите со феохромоцитом се изложени на поголем ризик за развој на криза со хипертензија по интраваскуларна апликација на контрастно средство.

Ултравист може да ги влоши симптомите на мијастенија гравис.



## Употреба во телесни шуплини

Не треба да се прави ERCP со Ултравист кај пациенти со акутен панкреатит и акутен холангитис без претходна внимателна проценка на ризиците и придобивките. Постапката мора да се одложи додека не се повлечат акутните симптоми (3-4 седмици), освен ако не се потребни итни терапевтски мерки како што се отстранување на опструктивен камен или бајпас на стеноза.

### *Контрастна мамографија (КМ)*

Мамографијата со зголемен контраст резултира со поголема изложеност на пациентот на јонизирачко зрачење од стандардната мамографија. Дозата на зрачење зависи од дебелината на дојката, типот на мамографскиот систем што се користи и системските поставки. Вкупната доза на зрачење што се користи во КМ останува под границата поставена во меѓународните упатства за мамографија (под 3 mGy).

## Информации за ексципиенси

Овој медицински производ содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза (базирано на просечната количина за лице со тежина од 70 kg), односно во суштина е „без натриум“.

## 4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

**Бигваниди (метформин):** Бигванидите може да се елиминираат со одложување кај пациенти кои страдаат од акутна бубрежна инсуфициенција или сериозно хронично заболување на бубрезите, што последователно може да се акумулираат, а со тоа веројатно да предизвикаат млечна ацидоза.

Бидејќи употребата на Ултравист може да доведе до нарушена бубрежна функција или може да го влоши нарушувањето на бубрежната функција, пациентите што примаат метформин може да бидат изложени на зголемен ризик за развој на млечна ацидоза, а особено пациенти со постојно нарушување на бубрежната функција (видете дел 4.4 „Интраваскуларна апликација - акутна бубрежно оштетување“). Во зависност од резултатите од тестот за бубрежна функција, треба внимателно да се разгледа дали е препорачливо да се направи прекин на лекувањето со метформин.

**Интерлеукин-2:** Претходен третман со интерлеукин-2 (до неколку седмици) е поврзан со зголемен ризик за одложен почеток на реакции на контрастни средства во врска со употребата на Ултравист.

**Радиоизотопи:** По интраваскуларна апликација, контрастните средства што содржат јод може да ја намалат способноста на ткивото на тироидната жлезда да апсорбира изотопи. Како последица на тоа, дијагностицирањето и лекувањето на нарушена функција на тироидната жлезда со тиростатски радиоизотопи може да бидат нарушени неколку седмици по употребата на Ултравист, па дури и подолго во изолирани случаи.

## 4.6 Бременост и лактација

### Бременост

Не се спроведени соодветни и добро контролирани студии кај бремени жени. Експерименталните студии за репродуктивна токсичност кај животни, спроведени за време на бременост, не покажаа никакви докази за штетни ефекти во однос на развојот на ембрионот/фетусот, раѓањето или постнаталниот развој, по употреба на јопромид кај луѓе за дијагностички цели.

Кај луѓето, безбедноста на апликацијата на контрастни средства за време на бременоста сè уште не е доволно докажана. Бидејќи изложеноста на зрачење за време на бременоста мора да се



избегнува колку што е можно повеќе, мора внимателно да се проценат придобивките од секое рендгенско испитување, со или без контрастни средства. При оваа проценка на ризикот наспроти придобивките, што се однесува на употребата на јодирани контрастни средства, мора да се земе предвид и осетливоста на јод на феталната тироидна жлезда.

#### Доење

Безбедноста на Ултравист кај доенчиња не е проучена. Само многу мал дел од јодирано контрастно средство поминува во мајчиното млеко. Не се очекува негативно влијание врз доенчето (видете дел 4.4 „Дисфункција на тироидната жлезда“).

Слободниот јодид содржан во растворот на контрастното средство и јодидот дополнително ослободен во телото по пат на дејодинација се акумулира во мајчиното млеко во повисок степен. Со цел да се заштити доенчето од преголема изложеност на јодид (ризик од блокирање на синтезата на тироидните хормони), од безбедносни причини се препорачува доењето на бебиња помали од 4 месеци да се паузира два дена и да се фрли сето сифонско млеко.

#### **4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини**

Не се спроведени студии во врска со ефектите врз способноста за возење и ракување со машини по употреба на Ултравист.

#### **4.8 Несакани дејства**

##### Резиме на безбедносниот профил

Целокупниот безбедносен профил на Ултравист се базира на податоци земени од клинички студии во кои беа вклучени 3.900 пациенти пред почетокот на продажбата, и повеќе од 74.000 пациенти потоа, како и податоците добиени од спонтани извештаи и извори на литература.

Најчесто појавувани несакани дејства забележани кај пациенти по земање Ултравист ( $\geq 4\%$ ) се главоболка, гадење и вазодилатација.

Најсериозните несакани дејства забележани кај пациенти по земање Ултравист се анафилактичен шок, респираторен застој, бронхоспазам, ларингеален едем, фарингеален едем, астма, кома, церебрален инфаркт, мозочен удар, церебрален едем, церебрални напади/конвулзии, аритмија, срцев застој, миокардна исхемија, миокарден инфаркт, срцева слабост, брадикардија, цијаноза, низок крвен притисок, шок, диспнеа, пулмонален едем, респираторна инсуфициенција и аспирација.

При употребата на контрастни средства што содржат јод може да се појават повеќе видови несакани дејства. Се прави разлика помеѓу непредвидливи псевдо-алергиски реакции (видете дел 4.4) и фармаколошки објасниви и предвидливи органотоксични реакции. Псевдо-алергиските и органотоксичните реакции може да се појават истовремено, така што не е секогаш можно конечно да се категоризира конкретниот настан.

##### Табеларна презентација на несакани настани

Несаканите дејства забележани по земање Ултравист се наведени во табелата подолу и се категоризирани по класа на системски органи. Беше избран најсоодветниот MedDRA термин за да се опише одредена реакција, нејзините синоними и слични симптоми.

Несаканите дејства од клиничките студии се класифицирани според нивната честота на појава.

Честотата на појава на несакани дејства се дефинира според следниве категории:

|              |                                 |
|--------------|---------------------------------|
| Вообичаени   | ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )    |
| Невообичаени | ( $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$ ) |



Rare  
Непознато  
податоци)

( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ )  
(честотата не може да се процени врз основа на достапните

Несаканите дејства земени од пријавите по пуштање во продажба и оние за кои не може да се даде изјава за честотата на појава се наведени под „непознато“.

| Класа на системски органи  | Вообичаени                                | Невообичаени                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ретки       | Непознато                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Имунолошки систем          |                                           | Преосетливост/анафилактоидни реакции (анафилактоиден шок <sup>§)</sup> *),<br>Апнеа <sup>§)</sup> *),<br>Бронхоспазам *),<br>Ларингеален едем <sup>*)</sup> / фарингеален едем <sup>*)</sup> / едем на лицето,<br>Едем на јазик <sup>§)</sup> ,<br>Ларингеален / фарингеален спазам <sup>§)</sup> ,<br>Астма <sup>§)</sup> *),<br>Конјунктивитис <sup>§)</sup> ,<br>Солзење <sup>§)</sup> ,<br>Кивање,<br>Кашлање,<br>Мукозен едем,<br>Ринитис <sup>§)</sup> ,<br>Засипнатост <sup>§)</sup> ,<br>Иритација на грлото <sup>§)</sup> ,<br>Уртикарија,<br>Чешање,<br>Ангиоедем) |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Ендокрини заболувања       |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             | Тиротоксична криза,<br>Нарушена функција на тироидната жлезда                                                                                                                                                                                                                                     |
| Психијатриски заболувања   |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Анксиозност |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Болести на нервниот систем | Вртоглавица,<br>Главоболка,<br>Дисгеузија | Вазовагални реакции,<br>Конфузија,<br>Немир,<br>Парестезија/ хипестезија,<br>Поспаност                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |             | Кома <sup>*)</sup> .<br>Церебрална исхемија/инфаркт <sup>*)</sup> ,<br>Мозочен удар <sup>*)</sup> ,<br>Церебрален едем <sup>а)*)</sup> ,<br>Церебрални напади/конвулзии <sup>*)</sup> ,<br>Привремено кортикално слепило <sup>а)</sup> ,<br>Бесознание,<br>Вознемиреност,<br>Амнезија,<br>Тремор, |



| Класа на системски органи                                      | Вообичаени                          | Невообичаени                | Ретки                                                                          | Непознато                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                |                                     |                             |                                                                                | Нарушувања на говорот, Пареза/парализа, Енцефалопатија од контрастно средство                                                                                                                                                                 |
| Болести на очите                                               | Заматен вид/нарушување на видот     |                             |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                               |
| Болести на увото и лавиринтот                                  |                                     |                             |                                                                                | Оштетен слух                                                                                                                                                                                                                                  |
| Срцеви заболувања                                              | Болка во градите/стегане во градите | Аритмии <sup>*)</sup>       | Срцев застој <sup>*)</sup><br>Миокардна исхемија <sup>*)</sup> ,<br>Палпитации | Миокарден инфаркт <sup>*)</sup> ,<br>Срцева слабост <sup>*)</sup> ,<br>Брадикардија <sup>*)</sup> ,<br>Тахикардија,<br>Цијаноза <sup>*)</sup>                                                                                                 |
| Васкуларни заболувања                                          | Хипертензија, Вазодилатација        | Хипотензија <sup>*)</sup> , |                                                                                | Шок <sup>*)</sup> ,<br>Тромбоемболични настани <sup>a)</sup> ,<br>Вазоспазам <sup>a)</sup>                                                                                                                                                    |
| Болести на дишните патишта, градите и медијастинумот           |                                     | Диспнеа <sup>*)</sup> ,     |                                                                                | Белодробен едем <sup>*)</sup> ,<br>Респираторна инсуфициенција <sup>*)</sup> ,<br>Аспирација <sup>*)</sup>                                                                                                                                    |
| Болести на гастроинтестиналниот тракт                          | Повраќање, Гадење                   | Стомачна болка              |                                                                                | Дисфагија,<br>Оток на плунковните жлезди,<br>Дијареа                                                                                                                                                                                          |
| Болести на кожата и поткожното ткиво                           |                                     |                             |                                                                                | Болести на кожата со појава на плускавци (на пример, Стивенс-Џонсонов или Лајлов синдром),<br>Егзантем,<br>Еритем,<br>Хиперхидроза,<br>Акутна генерализирана егзантематозна пустулоза, Реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми |
| Заболување на скелетната мускулатура, сврзното ткиво и коските |                                     |                             |                                                                                | Компартман синдром по екстравазација <sup>a)</sup>                                                                                                                                                                                            |
| Болести на бубрезите и уринарниот тракт                        |                                     |                             |                                                                                | Нарушување на бубрежната функција <sup>a)</sup> ,<br>Акутна бубрежна инсуфициенција <sup>a)</sup>                                                                                                                                             |
| Општи заболувања и                                             | Болка, Реакција на                  | Едем                        |                                                                                | Неудобност,<br>Треска,                                                                                                                                                                                                                        |



| Класа на системски органи         | Вообичаени                                                                                                                                                                                                                        | Невообичаени | Ретки | Непознато                        |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------|----------------------------------|
| симптоми на местото на апликација | местото на инјектирање (разни, на пример, болка, чувство на топлина <sup>§</sup> ), едем <sup>§</sup> , воспаление на <sup>§</sup> и оштетување на меките ткива <sup>§</sup> во случај на екстравазација)<br>, Чувство на топлина |              |       | Бледило                          |
| Испитувања                        |                                                                                                                                                                                                                                   |              |       | Промени во телесната температура |

\*) пријавени се случаи опасни по живот и/или со смрт

а) се однесува само на интраваскуларна апликација

§) забележано само во пријави по пуштање во продажба (непозната честота на појава)

#### *Интраваскуларна употреба*

Несаканите дејства поврзани со интраваскуларна апликација на јодираните контрастни средства обично се благи до умерени и минливи по природа. Сепак, може да се појават сериозни и изолирани реакции, опасни по живот, за кои е потребно брзо и ефикасно итно лекување.

Реакциите кон контрастните средства се јавуваат многу почесто и се потешки при интраваскуларна апликација, отколку кога се аплицираат во телесни шуплини (интрадуктална, интракавитарна и орална апликација).

#### *Употреба во телесни шуплини*

Бидејќи мала количина контрастни средства може да навлезе во крвните садови по интрадуктална или интракавитарна апликација, можни се и алергоидни реакции при интракавитарна апликација, како што се опишани кај интраваскуларната апликација на контрастно средство.

Симптомите што се појавуваат во контекст на снимање на телесни шуплини може да варираат во зависност од регионот што се снима и генерално се предизвикани од користените техники за испитување. Повеќето несакани дејства се случуваат во рок од неколку часа по апликацијата во телесни шуплини.

При пополнување на телесните шуплини со контрастни средства може да дојде до болка поради експанзија на волуменот.

Покрај несаканите дејства опишани погоре, по **ERCР испитувања** пријавени се зголемување на ензимите на панкреасот и појава на панкреатитис, вклучувајќи некротизирачки панкреатитис. Честотата на појава на овие несакани дејства е непозната, што може да се должи на зголемување на притисокот во тесните канали на панкреасот како резултат на прекумерно полнење со Ултравист.



Забележани се гастроинтестинални симптоми по орална апликација.

### Пријавување на несакани дејства

Ако добиете некое несакано дејство, веднаш разговарајте со Вашиот доктор, фармацевт или медицинска сестра. Ова ги вклучува и сите можни несакани дејства кои не се опишани во ова упатство. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страна на Агенцијата <https://malmed.gov.mk/>. Со пријавување на несаканите дејства, може да помогнете да се обезбедат повеќе информации за безбедноста на овој лек.

## 4.9 Предозирање

Симптомите на предозирање може да вклучуваат дисбаланс на вода/електролити, бубрежна инсуфициенција, како и кардиоваскуларни и респираторни компликации.

Целта на лекувањето при предозирање е да се одржат сите витални функции и веднаш да се започне симптоматска терапија според индикациите. Во случај на случајно предозирање, покрај бубрежната функција, треба да се следи секој можен дисбаланс на вода и електролити. Ултравистот може да се дијализира.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

### 5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска категорија: растворлив во вода, нефротропен, контрастно средство за рендген со ниска осмоларност (мономерно нејонско контрастно средство за рендген), АТС код: V08A B05

Јопромидот, супстанца за подобрување на контрастот во сите методи на апликација на Ултравист, е три-јодирано, не-јонско контрастно средство за рендген, растворливо во вода, со молекуларна тежина од 791,12 g/mol. Неговите контрастни својства се постигнуваат со јодот кој е стабилно врзан во молекулата и кој ги апсорбира рендгенските зраци.

#### *Контрастна мамографија (КМ)*

Девет студии кои вклучија 1.531 пациент ги истражија дијагностичките перформанси во релевантни поставувања.

Во студиите за проценка на сомнителни лезии, КМ покажа чувствителност од 96,9% до 100% и специфичност од 69,7% до 87% во споредба со дигиталната мамографија, која имаше чувствителност од 96,9% и специфичност од 42,0%.

Во студиите за оценување на точноста на КМ во споредба со другите дијагностички методи, КМ покажа чувствителност од 100% и негативна предиктивна вредност (NPV) од 100% во споредба со МР (93% и 65%,  $p=0.04$  и  $p<0.001$ , соодветно). Во споредба со дигиталната мамографија на цело поле (FFDM) во комбинација со ултразвук, КМ покажа чувствителност од 92,3% наспроти 89,8%,  $p<0,05$ , позитивна предиктивна вредност (PPV) од 93% наспроти 88,7%,  $p<0,01$  и точност од 90,2% наспроти 87%,  $p<0,05$ .

Кај пациенти со контраиндикации за MRI, и мамографијата и КМ класификацијата значително корелираат со хистопатолошката класификација. КМ покажа чувствителност од 98,8% и специфичност од 54,55% во споредба со 89,16% и 36,36% за мамографија, соодветно.



Во студиите за предоперативната проценка и одредување на стадиумот на канцер на дојка, КМ покажа чувствителност, специфичност, PPV, NPV и точност од 93%, 98%, 90%, 98% и 97%, соодветно. КМ го смени хируршки план во 18,4% од случаите.

## 5.2 Фармакокинетички својства

### Ресорпција/дистрибуција

По интравенска апликација, концентрациите на јопромид во плазмата брзо се намалуваат поради дистрибуција во екстрацелуларниот простор и последователна елиминација. Вкупниот волумен на дистрибуција во состојба со стабилни услови изнесува прил. 16 L, што повеќе или помалку одговара на обемот на екстрацелуларниот простор.

Врзувањето за плазма протеините е занемарливо (приближно 1%). Не постои доказ дека јопромидот може да пенетрира нештетена бариера крв-мозок. Експериментални студии врз животни покажаа дека мали количини на јопромид може да помине низ бариерата на плацентата ( $\leq 0,3\%$  од аплицираната доза кај фетуси на зајак).

По апликација во жолчните и/или панкреасните канали во контекст на испитувањето ERCP, јодираниот контрастен средства систематски се апсорбираат и постигнуваат максимална концентрација во плазмата во рок од 1 до 4 часа по апликацијата. Максималните концентрации на јод во серумот по просечна доза од прил. 7,3 g јод беа прил. 40 пати пониски од максималните серумски концентрации по соодветната интравенска апликација.

### Биотрансформација

Јопромидот не се метаболизира.

### Елиминација

Крајниот полуживот на елиминација на јопромидот изнесува прил. 2 часа, без оглед на аплицираната доза.

Кога се користи во рамки на тестирањето опсег на дозирање, просечната вкупна елиминација на јопромид е  $106 \pm 12$  ml/мин, што е еквивалентно на бубрежна елиминација од  $102 \pm 15$  ml/мин. Тоа значи дека јопромидот се елиминира речиси исклучиво преку бубрезите. Само прил. 2% од применетата доза се елиминира преку изметот во рок од 3 дена.

При интравенско инјектирање, прил. 60% од дозата, а по 12 часа во просек  $\geq 93\%$  од дозата, се елиминира со урината по три часа. Елиминацијата е повеќе или помалку завршена по период од 24 часа.

По употреба за ERCP во жолчните и/или панкреасните канали, во рок од 7 дена концентрацијата на јод во серумот се врати во првобитните вредности пред апликацијата.

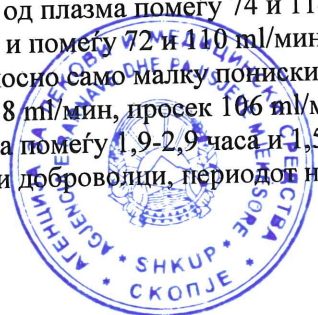
### Линеарност/не-линеарност

Фармакокинетските својства на јопромид кај луѓето се менуваат во однос на дозата (на пример,  $C_{max}$ , AUC) или зависат од дозата (на пример,  $V_{ss}$ ,  $t_{1/2}$ ).

### Особености во посебни групи пациенти

#### *Постари пациенти (65 години и постари)*

Средовечни пациенти (49-64 години) и постари пациенти (65-70 години), кои не страдаат од значајни оштетувања на бубрезите имаа вкупна елиминација од плазма помеѓу 74 и 114 ml/мин (просекот на групата средовечни пациенти беше 102 ml/мин) и помеѓу 72 и 110 ml/мин (просекот на групата постари пациенти беше 89 ml/мин); односно само малку пониски вредности од оние добиени за помлади здрави лица (88 до 138 ml/мин, просек 106 ml/мин). Индивидуалните вредности на полуживот на елиминација беа помеѓу 1,9-2,9 часа и 1,5-2,7 часа. Во споредба со опсегот 1,4-2,1 часа кај млади здрави доброволци, периодот на



крајниот полу-живот беше сличен. Малите разлики може да се објаснат со физиолошко намалување на гломеруларната филтрација поврзана со возраста.

#### *Педијатриски пациенти*

Фармакокинетските својства на јопромид не се испитани кај педијатриската популација (видете дел 4.2).

#### *Пациенти со бубрежна дисфункција*

Кај пациенти со нарушена бубрежна функција, времетраењето на плазма полуживотот на јопромидот е продолжено поради намалената стапка на гломеруларна филтрација.

Кај пациентите со мала до умерена бубрежна инсуфициенција ( $80 \geq \text{CLCR} > 30 \text{ ml/мин/1,73 m}^2$ ), елиминацијата од плазмата падна на  $49,4 \text{ ml/мин/1,73 m}^2$  ( $\text{CV} = 53\%$ ), како и кај пациенти со сериозно оштетување ( $\text{CLCR} = 30\text{-}10 \text{ ml/мин/1,73 m}^2$ ), но не и кај пациентите на дијализа, односно  $18,1 \text{ ml/мин/1,73 m}^2$  ( $\text{CV} = 30\%$ ).

Просечниот краен полуживот е 6,1 часа ( $\text{CV} = 43\%$ ) кај пациенти со мали до умерено тешки нарушувања на бубрежната функција ( $80 \geq \text{CLCR} > 30 \text{ ml/мин/1,73 m}^2$ ) и 11,6 часа ( $\text{CV} = 49\%$ ) кај пациенти со сериозно оштетување на бубрежната функција.

Количината пронајдена во урината во рок од 6 часа по апликацијата изнесува 38% кај пациенти со мало до умерено оштетена и 26% кај пациенти со сериозно оштетена бубрежна функција. Додека, пак, вредноста кај здрави доброволци беше 83%. Во рок од 24 часа по аплицирањето јопромид, распаѓањето изнесуваше 60% кај пациенти со слаб до умерен степен на оштетување и 51% кај пациенти со сериозно оштетување, за разлика од повеќе од 95% кај здравите доброволци.

Јопромид може да се елиминира по пат на хемодијализа. Речиси 60% од дозата на јопромид може да се отстрани за време на 3-часовна сесија за дијализа.

#### *Пациенти со хепатална дисфункција*

Елиминацијата не е ограничена кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб, бидејќи јопромидот не се метаболизира и само 2% од дозата се елиминира со фецесот.

### **5.3 Претклинички податоци за безбедност**

Врз основа на резултатите од конвенционалните студии за фармаколошка безбедност, токсичност во контекст на повторена апликација, репродукција и генотоксичност, достапните претклинички податоци не укажуваат на особена опасност за луѓето.

#### Системска токсичност

Токсичноста на јопромид е ниска. Единечните и повторените дневни студии за системска толеранција на интравенозни апликации кај животни не предизвикаа општа загриженост за апликацијата на единечна доза на Ултравист кај луѓе за дијагностички цели.

#### Репродуктивна токсичност, генотоксичност

Истражувањата со јопромид не покажаа докази за ембриотоксични, тератогени или мутагени ефекти.

#### Локална толеранција

Студиите за локална толеранција по единечна и повторена интравенска апликација, како и единечна интра-артериска, интрамускулна, паравенска, интраперитонеална, интратекална и конјунктивална индивидуална апликација покажаа докази дека нема или има само мали локални негативни ефекти врз крвните садови во параваскуларното ткиво, во субарахноидалниот простор и во мукозните мембрани кај луѓето.



Студиите што испитуваа ефекти на сензибилизација со контакт не покажаа докази за каква било потенцијални сензибилизација со контакт.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Список на ексципиенси**

Натриум калциум едетат,  
Натриум хидроксид (за прилагодување на pH)  
Хлороводородна киселина (за прилагодување на pH)  
Трометамол  
Вода за инјектирање

### **6.2 Некомпатибилност**

Поради можни ризици за некомпатибилност, Ултравист никогаш не треба да се меша со други лекови.

### **6.3 Рок на траење**

3 години

Хемиската и физичката стабилност на препаратот подготвен за употреба (раствор за инјекција или инфузија, или орален раствор) се демонстрирани на 36-38°C во период од 10 часа. Од микробиолошки аспект, препаратот подготвен за употреба треба да се користи веднаш, освен ако методот што се користи за да се отвори садот, гарантира дека не постои никаков ризик од контаминација.

Ако препаратот подготвен за употреба не се аплицира веднаш, операторот мора да осигура дека преостанатиот раствор се користи во определениот временски период и под соодветни услови.

### **6.4 Посебни мерки за чување**

Заштитете го од светлина и рендгенски зраци.

Не чувајте над 30°C.

Чувајте го Ултравист според упатствата и чувајте го подалеку од дофат на деца.

### **6.5 Тип и содржина на садот**

Вијала: безбојна, стакло тип I  
Шише: безбојно, стакло тип II  
Затка: хлориран бутил еластомер

Однапред наполнета пластична касета:

Канистер: циклоолефин полимер, безбоен, силиконизиран со емулзија од силиконско масло  
Гумичка на клипот и затворање на врвот: полиизопрен, тип I, силиконизиран со силиконско масло

Солидно јадро: поликарбонат  
Безбедно затворање: полипропилен

Големина на пакување



Ултравист-370:

10 шишиња, секое содржи 50, 100 или 200 ml

## 6.6 Посебни мерки на претпазливост при фрлање и друго ракување

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се фрли согласно локалните регулативи.

Ултравист треба да се загрее до телесна температура пред апликацијата.

Ултравистот се испорачува како просирен, безбоен до бледо жолт раствор, подготвен за употреба.

Контрастното средство треба визуелно да се прегледа пред употреба. Бидејќи Ултравист е висококонцентриран раствор, во ретки случаи може да дојде до кристализација (мечно-заматен изглед и/или седимент на дното или кристали во течноста). Забрането е користење на контрастните средства со многу сменета боја, ако се видливи честички (вклучително и кристали) или ако садот е оштетен.

Растворот на контрастното средство не треба да се повлекува во резервоарот за инфузија поврзан со уредот за инфузија до самиот почеток на испитувањето.

Гумената затка смее да се пробие само еднаш за да спречите навлегување на значителни количества микро честички во растворот преку затката. За пробивање на затката и за повлекување на контрастно средство се препорачува канила со долг врв, со максимален дијаметар од 18 G (особено практични се специјалните канили за повлекување со страничен отвор, на пример канилите Nocoire-Admix).

Растворите на контрастни средства за инјектирање или инфузија се спакувани само за еднакратна употреба. Сите контрастни средства што остануваат неискористени по испитувањето мора да се фрлат и соодветно да се отстранат.

Доколку се користи автоматски систем за апликација на медицински производ, производителот на медицинскиот производ мора да обезбеди доказ за соодветноста на секоја таква планирана употреба. Мора строго да се следат упатствата за употреба на медицинските производи за кои станува збор. Забрането е користење автоматски системи за апликација кај бебиња и мали деца.

Следниве правила се применуваат кога се користат наполнети пластични касети: контрастни средства смее да аплицира само квалификуван медицински персонал и постапката секогаш мора да се спроведува со користење на соодветните методи и уреди. Мора строго да се следат стерилните техники на ракување при сите инјекции кои вклучуваат контрастни средства. Контрастните средства мора да се аплицираат со употреба на соодветен инјектор. Потребниот тип на инјектор е јасно означен на самиот сад во зависност од видот на касетата. Мора строго да се почитуваат сите релевантни упатства на производителот.

## 7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo Ljubljana, Претставништво Скопје  
Ул. Антон Попов бр.1, лок. 4/мез./лам.2, 1000 Скопје

## 8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

|                        |           |
|------------------------|-----------|
| Ултравист 370 10x50 ml | 11-5262/2 |
| Ултравист 370 10x100ml | 11-5263/2 |
| Ултравист 370 10x200ml | 11-5264/2 |



**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И  
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

**10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

04.2024

