

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Ultravist® 370, 768,86 mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju

INN: jopromid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 768,86 mg jopromida (što odgovara 370 mg joda).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.

Bistar rastvor bez vidljivih čestica.

Fizičko-hemijske osobine leka Ultravist 370, rastvor za injekciju/infuziju, prikazane su u tabeli:

<b>Koncentracija joda (mg/ml)</b>	370
Osmolalnost (osm/kg H <sub>2</sub> O) na 37°C	0,77
Viskoznost (mPa x s) na 20°C na 37°C	22,0 10,0
Gustina (g/mL) na 20°C na 37°C	1,409 1,399
pH vrednost	6,5-8,0

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ovaj lek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

Za intravaskularnu primenu i snimanje telesnih šupljina:

Pojačanje kontrasta kod kompjuterizovane tomografije (CT), arteriografije i venografije, angiokardiografije, intravenske/intraarterijske digitalne suptrakcijske angiografije (DSA), intravenske urografije, endoskopske retrogradne holangiopankreatografije (ERCP), artrografije i snimanja drugih telesnih šupljina.

Nije namenjen za intratekalnu primenu.

#### 4.2. Doziranje i način primene

## Opšte informacije

Iskustva pokazuju da se kontrastni medijum bolje podnosi i lakše injektuje zbog smanjene viskoznosti, ukoliko se pre upotrebe zagreje na telesnu temperaturu. Za dodatna uputstva, videti odeljak 6.6.

## Doziranje

### **Doziranje kod intravaskularne primene**

Doziranje mora biti prilagođeno godinama, telesnoj masi, minutnom volumenu srca, kliničkoj slici i tehnici ispitivanja, prirodi i veličini vaskularne oblasti koja se ispituje (videti odeljke 4.4. i 5.1).

Doze navedene u nastavku su samo preporuka i predstavljaju uobičajene doze kod prosečne normalne odrasle osobe telesne mase 70 kg. Doze su prikazane za pojedinačno injektovanje ili po kilogramu telesne mase.

Uopšteno, doze do 1,5 g joda po kg telesne mase se dobro podnose.

Preporuka je da se pacijent prati najmanje pola sata nakon primene leka (videti odeljak 4.4).

Preporučene doze za pojedinačne injekcije su sledeće:

### **Uobičajena angiografija**

Angiografija aortnog luka	50-80 mL kontrastnog sredstva Ultravist 300
Selektivna angiografija	6-15 mL kontrastnog sredstva Ultravist 300
Grudna aortografija	50-80 mL kontrastnog sredstva Ultravist 300/370
Aortografija abdomena	40-60 mL kontrastnog sredstva Ultravist 300

#### Arteriografija:

Gornji ekstremiteti	8-12 mL kontrastnog sredstva Ultravist 300
Donji ekstremiteti	20-30 mL kontrastnog sredstva Ultravist 300

#### Angiokardiografija:

Srčane komore	40-60 mL kontrastnog sredstva Ultravist 370
Koronarografija	5-8 mL kontrastnog sredstva Ultravist 370

#### Venografija:

Gornji ekstremiteti	15-30 mL kontrastnog sredstva Ultravist 300
Donji ekstremiteti	30-60 mL kontrastnog sredstva Ultravist 300

### **Intravenska DSA**

Intravenska bolus injekcija od 30-60 mL leka Ultravist 300 ili leka Ultravist 370 (protok: 8-12 mL/sekunda u kubitalnoj veni; 10-20 mL/sekunda u veni kavi), preporučuje se samo za kontrastno prikazivanje velikih krvnih sudova trupa. Količina kontrastnog sredstva koja je preostala u venama može da se smanji i da se dijagnostički iskoristi ispiranjem sa izotoničnim rastvorom natrijum-hlorida u obliku bolus injekcije odmah nakon dijagnostičke procedure.

#### *Odrasli:*

30-60 mL kontrastnog sredstva Ultravist 300 ili Ultravist 370.

### **Intraarterijska DSA**

Doze i koncentracije koje se koriste u tradicionalnog angiografiji mogu biti smanjene kod intraarterijske DSA u odnosu na intravensku DSA. Što je angiografija selektivnija, to mogu biti niže doze kontrastnog sredstva. Vrednosti primenjene u tradicionalnoj angiografiji za koncentracije bolusa, zapreminu bolusa i brzinu protoka se mogu smanjiti kod intraarterijske DSA.

## Kompjuterizovana tomografija (CT)

Kad god je to moguće, kontrastno sredstvo Ultravist se mora dati kao intravenska bolus injekcija, najbolje korišćenjem infuzione pumpe. Samo kada se koriste spori aparati oko polovina od ukupne doze mora biti primenjena kao bolus injekcija, a preostala količina kontrastnog sredstva se primenjuje u roku od 2-6 minuta, kako bi se obezbedila relativno konstantna - mada ne maksimalna - koncentracija kontrastnog sredstva u krvi.

Spiralna CT u jednoslojnoj, a posebno u tehnici više preseka (engl. *multi-slice*) omogućava brzo prikupljanje podataka samo za vreme jednog zadržavanja daha. Kako bi efekat intravenskog bolusa bio najbolji (80-150 mL leka Ultravist 300) u predelu posmatranja (pik, vreme i trajanje pojačanja slike kontrastnim sredstvom), preporučuje se upotreba automatske infuzione pumpe i označene bolus injekcije.

- CT celog tela:

U kompjuterizovanoj tomografiji celog tela, potrebne doze kontrastnog sredstva kao i brzina primene, zavise od organa koji treba pregledati, dijagnostičkog problema i posebno od različitog vremena potrebnog za rekonstrukciju snimka i slika u aparatima koji se koriste.

- Kranijalna CT:

Odrasli:

lek Ultravist 300: 1-2 mL/kg telesne mase

lek Ultravist 370: 1-1,5 mL/kg telesne mase

## Intravenska urografija

Fiziološki nedovoljno razvijena sposobnost koncentrovanja nezrelog nefrona kod bubrega male dece, zahteva relativno visoke doze kontrastnog sredstva.

Preporučuju se sledeće doze:

<i>Novorođenčad</i> (<1meseca)	1,2 g joda/kg TM	= 4,0 mL/kg TM leka Ultravist 300 = 3,2 mL/kg TM leka Ultravist 370
<i>Odojčad</i> (1 mesec-2 godine)	1,0 g joda/kg TM	= 3,0 mL/kg TM leka Ultravist 300 = 2,7 mL/kg TM leka Ultravist 370
<i>Deca</i> (2-11god.)	0,5 g joda/kg TM	= 1,5 mL/kg TM leka Ultravist 300 = 1,4 mL/kg TM leka Ultravist 370
<i>Adolescenti i odrasli</i>	0,3 g joda/kg TM	= 1,0 mL/kg TM leka Ultravist 300 = 0,8 mL/kg TM leka Ultravist 370

Moguće je povećanje doze kod odraslih ako je to neophodno u specifičnim indikacijama.

### Vreme snimanja

Prilikom primene kontrastnog sredstva Ultravist 300 ili Ultravist 370, u trajanju preko 1 do 2 minuta renalni parenhim je obično veoma dobro uočljiv tokom 3 do 5 minuta kada se prave snimci, dok se snimci renalnog pelvisa sa urinarnim traktom prave u vremenu od 8 do 15 minuta od početka primene. Za mlađe pacijente treba odabrati kraće, a za starije duže vreme.

Obično se preporučuje da se prvi snimak uradi u prva 2-3 minuta nakon davanja kontrastnog sredstva. Kod novorođenčadi, male dece i pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, kasnije snimanje može da poboljša vizualizaciju urinarnog trakta.

### **Doziranje za upotrebu u telesnim šupljinama**

Za vreme artrografije i ERCP-a injekcije kontrastnog sredstva moraju da se prate fluoroskopski.

#### Preporučene doze za pojedinačne preglede:

Doziranje zavisi od uzrasta, telesne mase i opšteg stanja pacijenta. Takođe zavise od kliničke slike, tehnike pregleda i dela tela koji se ispituje. Doze navedene u nastavku su samo preporuka i predstavljaju prosečnu dozu za normalnu odraslu osobu.

*Artrografija:* 5-15 mL kontrastnog sredstva Ultravist 300 ili Ultravist 370

*ERCP (endoskopska retrogradna holangiopankreatografija):* doziranje zavisi od kliničke slike i veličine strukture koja se snima.

*Ostalo:* doziranje zavisi od kliničke slike i veličine strukture koja se snima.

Pregled primene različitih koncentracija rastvora jopromida u rendgen dijagnostici uključujući rastvor za injekciju i infuziju – preporučena doza za svaki pojedinačni slučaj prikazana je u nastavku teksta.

Indikacija	Koncentracija jedinjenja joda (mg/mL)	Zapremina (mL)	
		Tradicionalna angiografija	Digitalna suptrakcijska angiografija
<b>Cerebralna angiografija</b>			
<i>Luk aorte</i>	300	50-80	25 - 40
	370	40-60	25 - 30
<i>A.carotis communis</i>	300	10-12	6 - 8
<i>A.carotis externa</i>	300	4-8	4 - 6
<i>A.vertebralis</i>	300	4-8	4 - 6
<b>Grudna angiografija</b>			
<i>Aorta</i>	300	50-70	30-50
	370	50-60	25-30
<b>Abdominalna angiografija</b>			
<i>Aorta</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>Angiografija ekstremiteta</b>			
<i>Gornji ekstremiteti</i>			
Arteriografija	300	20-30	10-15
Flebografija	300	20-30	8-15
<i>Donji ekstremiteti</i>			
Arteriografija karlica-noga	300	70-150	40-80
	370	60-120	40-70
<i>A.femoralis</i>			
Flebografija	300	20-30	10-15
	300	60-80	60-80

<b>Angiokardiografija</b>			
Komore	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>Kompjuterizovana tomografija</b>			
Glava odrasli	300/370		100
deca	300		2,0 mL/kg TM
Celo telo odrasli	300/370		100 - 150
deca	300		1,0 do 3,0 mL/TM
<b>Intravenska urografija</b>			
Odrasli	300/370		1,0 do 1,5 mL/TM
Odojčad < 5 kg	300/370		4 mL/TM
Deca 5<10 kg	300/370		3 mL/TM
Deca 10<30 kg	300/370		2 mL/TM
Deca školskog uzrasta >30 kg	300/370		1,5 mL/TM
<b>Telesne šupljine</b>			
Artrografija	300/370		2-15
Histerosalpingografija	300/370		10-25
Fistulografija	300/370		1-10
ERCP	300/370		10-30
Galaktografija	300/370		
Ezofagus-stomak-intestinum	300/370		1-3
Ureterografija, retrogradna urografija,	300/370		10-100
Uretrografija, pijelografija	300/370		2-20
Mikciona cistografija	300/370		250-500

#### Dodatne informacije za posebne populacije pacijenata

- **Pedijatrijska populacija**

Odojčad (uzrasta < 1 godine), a posebno novorođenčad, podložna su elektrolitnom disbalansu i hemodinamskim promenama. Treba voditi računa o dozi kontrastnog sredstva koja će biti data, tehničkim uslovima same procedure radiološkog ispitivanja i statusu pacijenta (videti odeljak 5.2).

- **Stariji pacijenti (starosti 65 godina i više)**

Ako se primenjuje kod starijih pacijenata, treba uzeti u obzir mogućnost smanjene bubrežne funkcije, koja vodi smanjenju klirensa (videti odeljak 5.2), jer u tom slučaju može doći do povećanog rizika od oštećenja bubrega indukovano primenom kontrastnog sredstva.

- **Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre**

Oštećenje funkcije jetre ne utiče na izlučivanje jopromida s obzirom na to da se samo 2% doze izlučuje putem stolice i da se jopromid ne metaboliše. Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

- **Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega**

Kako se jopromid izlučuje skoro isključivo u nepromenjenom obliku putem bubrega, eliminacija jopromida je produžena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Da bi se smanjio rizik za dodatno oštećenje funkcije bubrega primenom kontrastnog sredstva, kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije bubrega treba primeniti najmanju moguću dozu (videti odeljke 4.4, 5.1 i 5.2).

### 4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na kontrastna sredstva koja sadrže jod, aktivnu supstancu jopromid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Ne postoje apsolutne kontraindikacije za primenu leka Ultravist 370.

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

#### Za sve indikacije

- *Reakcije preosetljivosti*

Primena leka Ultravist 370 može biti povezana sa anafilaktoidnim reakcijama/reakcijama preosetljivosti ili drugim idiosinkratskim reakcijama koje karakterišu kardiovaskularne, respiratorne i kožne manifestacije. Moguće su reakcije slične alergijama u rasponu od blagih do teških uključujući šok (videti odeljak 4.8). Većina ovih reakcija ispoljava se u roku od 30 minuta nakon primene. Međutim, mogu se ispoljiti i odložene reakcije (nakon nekoliko sati do nekoliko dana).

Rizik za pojavu reakcija preosetljivosti je veći u slučaju:

- prethodno ispoljenih reakcija na primenu kontrastnih sredstava
- bronhijalne astme ili drugih alergijskih poremećaja u istoriji bolesti

Zbog povećanog rizika za ispoljavanje reakcija preosetljivosti (uključujući teške reakcije), potrebna je posebno pažljiva procena odnosa korist/rizik kod pacijenata sa prethodno ispoljenom reakcijom preosetljivosti na lek Ultravist 370 ili na bilo koju pomoćnu supstancu leka, ili kod pacijenata sa prethodno ispoljenom reakcijom preosetljivosti na bilo koje kontrastno sredstvo koje sadrži jod. U praksi, takve reakcije su neredovne i nepredvidive po svojoj prirodi.

Pacijenti koji imaju takve reakcije dok su na terapiji beta blokatorima, mogu biti rezistentni na terapiju beta agonistima (videti odeljak 4.5).

U slučaju ispoljavanja teških reakcija preosetljivosti, pacijenti sa kardiovaskularnom bolešću podložniji su ozbiljnim ili čak smrtnim ishodima.

Preporučuje se nadzor pacijenta nakon ispitivanja zbog mogućnosti ispoljavanja teških reakcija preosetljivosti nakon primene.

Spremnost za primenu urgentnih mera je neophodna za sve pacijente.

Kod pacijenata sa povećanim rizikom od akutnih reakcija nalik alergijskim, pacijenata sa prethodno ispoljenim umerenim ili teškim akutnim reakcijama, astmom ili alergijama koje zahtevaju lečenje, treba razmotriti premedikaciju kortikosteroidima.

- *Poremećaj funkcije tireoidne žlezde*

Potrebna je posebno pažljiva procena odnosa koristi i rizika kod pacijenata sa poznatim ili suspektim hipertireoidizmom ili gušavošću, jer kontrastna sredstva koja sadrže jod mogu indukovati hipertireoidizam ili tireotoksičnu krizu. Treba razmotriti testiranje funkcije tireoidne žlezde pre primene leka Ultravist 370 i/ili preventivnu tireostatsku medikaciju kod pacijenata sa poznatim ili suspektim hipertireoidizmom.

Kod novorođenčadi, posebno prevremeno rođenih beba, koje su bile izložene leku Ultravist 370, bilo preko majke u toku trudnoće ili u neonatalnom periodu, preporučuje se praćenje funkcije tireoidne žlezde, pošto prekomerna izloženost velikim dozama joda može uzrokovati hipotireoidizam, koji može zahtevati terapiju.

- *Poremećaji CNS-a*

Pacijenti sa poremećajima CNS-a mogu da imaju povećan rizik od razvoja neuroloških komplikacija povezanih sa primenom leka Ultravist 370. Neurološke komplikacije su mnogo češće tokom cerebralne angiografije i sličnih ispitivanja.

Potreban je oprez u situacijama u kojima može biti snižen prag za konvulzije, kao što su postojanje konvulzivnih napada u istoriji bolesti i istovremena primena određenih lekova.

Faktori koje povećavaju propustljivost krvno-moždane barijere olakšavaju prolaz kontrastnog sredstva u moždano tkivo, što može uzrokovati reakcije CNS-a.

- *Hidratacija*

Treba obezbediti odgovarajuću hidrataciju pre i nakon intravaskularne primene leka Ultravist 370 u cilju smanjenja rizika od razvoja nefrotoksičnosti indukovane primenom kontrastnih sredstava (videti odeljak 4.2 *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*). Ovo se posebno odnosi na pacijente sa multiplim mijelomom, dijabetes melitusom, poliurijom, oligurijom ili hiperurikemijom, kao i na novorođenčad, odojčad, malu decu i starije pacijente. Postojeći poremećaj ravnoteže vode i elektrolita mora se korigovati pre primene jopromida.

- *Anksioznost*

Izražena stanja uzbuđenosti, anksioznosti i bola mogu da povećaju rizik od neželjenih dejstava ili da pojačaju reakcije povezane sa primenom kontrastnog sredstva. Kod takvih pacijenata treba voditi računa o smanjenju anksioznosti.

- *Testiranje pre primene kontrastnog sredstva*

Testiranje osetljivosti, korišćenjem male test doze kontrastnog sredstva, se ne preporučuje jer nema predvidljivu vrednost. Osim toga, testiranje osetljivosti je povremeno dovodilo do ozbiljnih reakcija preosetljivosti, pa čak i sa smrtnim ishodom.

## **Intravaskularna primena**

- *Oštećenje funkcije bubrega*

Nefrotoksičnost indukovana kontrastnim sredstvom, koja se manifestuje kao prolazno oštećenje funkcije bubrega, može se ispoljiti nakon intravaskularne primene leka Ultravist 370. U nekim slučajevima, može se javiti akutna bubrežna insuficijencija.

Faktori rizika uključuju, na primer:

- postojeću bubrežnu insuficijenciju
- dehidrataciju
- dijabetes melitus
- multipli mijelom / paraproteinemiju
- ponovljene i/ili velike doze leka Ultravist 370

Mora se obezbediti odgovarajuća hidratacija svih pacijenata kod kojih je primenjen lek Ultravist 370.

Kod pacijenata na dijalizi koji nemaju rezidualnu bubrežnu funkciju, može se primeniti lek Ultravist 370 radi radiološkog pregleda, jer se kontrastna sredstva koja sadrže jod odstranjuju procesom dijalize.

- *Kardiovaskularno oboljenje*



Pacijenti sa značajnim oboljenjem srca ili teškim oboljenjem koronarnih arterija imaju povećan rizik za razvoj klinički značajnih hemodinamskih promena i aritmija.

Intravaskularna injekcija leka Ultravist 370 može izazvati plućni edem kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

- *Feohromocitom*

Pacijenti sa feohromocitomom mogu da imaju povećan rizik za razvoj hipertenzivnih kriza.

- *Miastenija gravis*

Primena leka Ultravist 370 može da pogorša simptome miastenije gravis.

- *Tromboembolijski događaji*

Nejonska kontrastna sredstva imaju neznatan uticaj na normalne fiziološke funkcije. Kao posledica toga, nejonska kontrastna sredstva imaju manju antikoagulantnu aktivnost *in vitro* od jonskih kontrastnih sredstava.

Pored kontrastnog sredstva, postoje brojni faktori koji mogu da doprinesu razvoju tromboembolijskih događaja, uključujući trajanje ispitivanja, broj injekcija, materijal od koga su izrađeni kateter i špric, stanje već postojeće bolesti i istovremena primena drugih lekova. Zbog toga, treba biti oprezan prilikom obavljanja procedura vaskularne kateterizacije i pedantno sprovoditi angiografske tehnike, često ispirati kateter fiziološkim rastvorom (ako je moguće uz dodatak heparina), skratiti trajanje ispitivanja kako bi se smanjio rizik za nastanak tromboza i embolija povezanih sa ispitivanjem.

### **Lek Ultravist 370 sadrži natrijum**

Lek Ultravist 370 sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Bigvanidini (metformin): kod pacijenata sa akutnom bubrežnom insuficijencijom ili teškim hroničnim oboljenjem bubrega eliminacija bigvanidina može da bude redukovana što može da dovede do kumulacije i razvoja laktatne acidoze. Kako primena leka Ultravist 370 može da dovede i do oštećenja funkcije bubrega ili pogoršanja već postojećeg oštećenja funkcije bubrega, pacijenti koji primaju metformin mogu da imaju povećan rizik od razvoja laktatne acidoze, posebno oni sa već postojećim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4 *Oštećenje funkcije bubrega*). Na osnovu merenja funkcije bubrega, potrebno je razmotriti privremeni prekid primene metformina.

Beta blokatori: Pacijenti koji su imali reakcije preosetljivosti dok su bili na terapiji beta blokatorima, mogu biti rezistentni na terapiju beta agonistima (videti odeljak 4.4).

Interleukin-2: Prethodna terapija (do nekoliko nedelja) sa interleukinom-2 udružena je sa povećanim rizikom od nastanka odloženih reakcija na lek Ultravist 370.

Radioizotopi: dijagnostikovanje i lečenje poremećaja tireoidne žlezde tireotropnim radioizotopima, može da bude ometano, nekoliko nedelja posle primene leka Ultravist 370, zbog smanjene resorpcije radioizotopa.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### **Trudnoća**

Kod trudnica nisu sprovedene adekvatne i dobro kontrolisane studije. Rezultati ispitivanja na eksperimentalnim životinjama ne ukazuju na štetne efekte koji se odnose na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj nakon dijagnostičke primene jopromida kod ljudi.

Kada je god to moguće, treba izbegavati izlaganje zračenju tokom trudnoće, potrebno je pažljivo proceniti korist rendgenskog pregleda - sa ili bez kontrastnog sredstva - u odnosu na mogući rizik.

### **Dojenje**

Bezbednost primene leka Ultravist 370 nije ispitivana u periodu dojenja. Kontrastna sredstva se slabo izlučuju u majčino mleko. Štetan uticaj na zdravlje odojčeta nije verovatan (videti odeljak 4.4 *Poremećaj funkcije tireoidne žlezde*).

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nije poznato. Ipak, zbog rizika od razvoja reakcija preosetljivosti, ne preporučuje se upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama bar 30 minuta nakon poslednje injekcije/infuzije leka Ultravist 370 (videti odeljak 4.4).

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbednosnog profila

Ukupan bezbednosni profil leka Ultravist 370 zasniva se na podacima dobijenim iz ispitivanja sprovedenih pre stavljanja leka u promet na više od 3900 pacijenata, zatim iz ispitivanja sprovedenih tokom perioda postmarketinškog praćenja na više od 74000 pacijenata, kao i na podacima dobijenim putem spontanog prijavljivanja i iz literature.

Najčešće zabeležene neželjene reakcije na lek ( $\geq 4\%$ ) kod pacijenata koji su primali lek Ultravist 370 su glavobolja, mučnina i vazodilatacija.

Najozbiljnije neželjene reakcije na lek kod pacijenata koji su primali Ultravist 370 su anafilaktoidni šok, prestanak disanja, bronhospazam, edem larinksa, edem farinksa, astma, koma, moždani infarkt, moždani udar, edem mozga, konvulzije, aritmija, srčani zastoj, ishemija miokarda, infarkt miokarda, srčana insuficijencija, bradikardija, cijanoza, hipotenzija, šok, dispneja, plućni edem, respiratorna insuficijencija i aspiracija.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije zabeležene prilikom primene leka Ultravist 370 prikazane su u tabeli ispod.

Klasifikovane su prema MedDRA klasi sistema organa. Najprikladniji MedDRA termin je korišćen da opiše određenu reakciju i njene sinonime kao i srodna stanja.

Neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja klasifikovane su prema učestalosti njihovog ispoljavanja.

Učestalosti ispoljavanja grupisane su prema sledećoj konvenciji:

- često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )
- retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )

Neželjene reakcije zabeležene samo tokom perioda postmarketinškog praćenja, za koje učestalost ne može da se proceni na osnovu dostupnih podataka, navedene su pod „nepoznato”.

### **Tabela 1: Neželjene reakcije zabeležene tokom kliničkih ispitivanja ili perioda postmarketinškog praćenja kod pacijenata koji su primali lek Ultravist 370**

Klasa organskog sistema	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema		reakcije preosetljivosti / anafilaktoidne reakcije (anafilaktoidni šok <sup>§*</sup> , prestanak disanja <sup>§*</sup> , bronhospazam*, edem		

		larinksa*, farinksa*, lica, jezika <sup>§</sup> , spazam <sup>§</sup> larinksa/farinksa, astma <sup>§*</sup> , konjunktivitis <sup>§</sup> , suzenje očiju <sup>§</sup> , kijanje, kašalj, otok sluznica, rinitis <sup>§</sup> , promuklost <sup>§</sup> , iritacija grla <sup>§</sup> , urtikarija, pruritus, angioedem)		
<b>Endokrini poremećaji</b>				Tireotoksična kriza, poremećaji tireoidne žlezde
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>			Anksioznost	
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Vrtoglavica, glavobolja, disgeuzija	Vazovagalne reakcije, stanje konfuzije, nemir, parestezije/hipoestezijske, somnolencija		Koma*, moždana ishemija / infarkt*, moždani udar*, edem mozga <sup>a*</sup> , konvulzije*, tranzitorno kortikalno slepilo <sup>a</sup> , gubitak svesti, agitacija, amnezija, tremor, poremećaji govora, pareza/paralize
<b>Poremećaji oka</b>	Zamagljen vid /poremećaj vida			
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>				Poremećaji sluha
<b>Kardiološki poremećaji</b>	Bol / nelagodnost u grudima	Aritmija*	Srčani zastoj*, Ishemija miokarda*, palpitacije	Infarkt miokarda*, srčana insuficijencija*, bradikardija*, tahikardija, cijanoza*
<b>Vaskularni poremećaji</b>	Hipertenzija, vazodilatacija	Hipotenzija*		Šok*, tromboembolijski događaji <sup>a</sup> , vazospazam <sup>a</sup>
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>		Dispneja*		Plućni edem*, respiratorna insuficijencija*, aspiracija*
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Povraćanje, mučnina	Abdominalni bol		Disfagija, uvećanje pljuvačne žlezde, dijareja
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>				Bulozna stanja (npr. <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom ili <i>Lyell-ov</i> sindrom), osip, eritem, hiperhidroza

<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>				Oštećenje tkiva (engl. <i>compartment sindrom</i> ) u slučaju ektravazacije <sup>a</sup>
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>				Oštećenje funkcije bubrega <sup>a</sup> , akutna bubrežna insuficijencija <sup>a</sup>
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Bol, reakcije na mestu primene injekcije (razne promene npr. bol, osećaj toplote <sup>§</sup> , edem <sup>§</sup> , inflamacija <sup>§</sup> i povrede mekog tkiva <sup>§</sup> u slučaju ektravazacije), osećaj vrućine	Otok		Malaksalost, jeza, bledilo
<b>Ispitivanja</b>				Fluktuacije telesne temperature

\*prijavljeni su životno ugrožavajući i/ili smrtni slučajevi

<sup>a</sup> samo u slučaju intravaskularne primene

<sup>§</sup> reakcije identifikovane samo tokom postmarketinškog praćenja (nepoznata učestalost)

Dodatno uz gore navedene neželjene reakcije zabeležene su i sledeće neželjene reakcije nepoznate učestalosti kod primene kontrastnog sredstva za ERCP: povećane vrednosti enzima pankreasa i pankreatitis.

Većina reakcija javlja se nekoliko sati nakon primene leka u telesne šupljine.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

##### *Predoziranje prilikom intravaskularne primene*

Simptomi mogu uključiti poremećaj ravnoteže tečnosti i elektrolita, insuficijenciju bubrega, kardiovaskularne i plućne komplikacije.

U slučaju nenamernog predoziranja prilikom intravaskularne primene, preporučuje se praćenje telesnih tečnosti, elektrolita i funkcije bubrega. Terapiju predoziranja treba usmeriti u pravcu održavanja vitalnih funkcija.

Lek Ultravist 370 može da se ukloni dijalizom (videti odeljak 5.1).

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Kontrastna sredstva; Nefrotropna, niskoosmolarna kontrastna sredstva, rastvorljiva u vodi.

**ATC šifra:** V08AB05

Jopromid, supstanca koja daje kontrastna svojstva kontrastnom sredstvu Ultravist 370, je nejonska, trijodna-izoftalična kiselina, rastvorljiva u vodi sa molarnom masom 791,12 g/mol u kojoj čvrsto vezani jod resorbuje X-zrake.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

#### *Opšte informacije*

Jopromid se u organizmu ponaša kao i druga visoko hidrofilna biološki inertna jedinjenja, koja se izlučuju putem bubrega (npr. manitol ili inulin).

#### *Resorpcija i distribucija*

Nakon intravenske primene, koncentracije jopromida u plazmi brzo opadaju usled distribucije u ekstracelularni prostor i prateće eliminacije. Ukupni volumen distribucije pri stanju ravnoteže je oko 16 L, što odgovara zapremini ekstracelularnog prostora.

Vezivanje za proteine je zanemarljivo (oko 1%). Ne postoji nagoveštaj da jopromid prolazi neoštećenu krvno-moždanu barijeru. U studijama na životinjama, mala količina prolazi placentu (<0,3% doze je zabeleženo u fetusu kunića).

Nakon primene u žučnim i/ili pankreasnim kanalima kod endoskopske retrogradne holangiopankreatografije (ERCP), kontrastna sredstva koja sadrže jod se sistemski resorbuju i dostižu maksimalnu koncentraciju u plazmi između 1 i 4 sata nakon primene. Najveće koncentracije u serumu, nakon primene srednje doze od oko 7,3 g joda, bile su oko 40 puta niže u odnosu na najveće koncentracije u serumu posle intravenske primene odgovarajućih doza.

#### *Biotransformacija*

Jopromid se ne metaboliše.

#### *Eliminacija*

Poluvreme eliminacije jopromida iznosi otprilike 2 sata, nezavisno od veličine doze.

U opsegu ispitivanih doza, vrednost srednjeg ukupnog klirensa jopromida je  $106 \pm 12$  mL/min i slična je vrednosti bubrežnog klirensa  $102 \pm 15$  mL/min. To znači da se jopromid u potpunosti izlučuje putem bubrega. Samo oko 2% primenjene doze se izlučuje putem stolice unutar 3 dana.

Otp rilike 60% doze se izlučuje unutar 3 sata nakon intravenske primene putem urina. Srednja vrednost  $\geq 93\%$  doze izluči se unutar 12 sati. Eliminacija je u osnovi završena u periodu od 24 sata.

Nakon primene u žučne i/ili pankreasne kanale kod ERCP-a, serumske koncentracije joda iz urina se vraćaju na vrednosti pre primenjene doze u periodu od 7 dana.

#### *Linearnost/nelinearnost*

Vrednosti farmakokinetičkih parametara jopromida kod ljudi menjaju se proporcionalno dozi (npr.  $C_{max}$ , PIK) ili su nezavisni od doze (npr.  $V_{ss}$ ,  $t_{1/2}$ ).

## *Posebne populacije*

### *Stariji pacijenti (stariji od 65 godina)*

Pacijenti u srednjem životnom dobu (49-64 godina) i pacijenti starije životne dobi (65-70 godina), bez značajnog oštećenja funkcije bubrega, imali su vrednost ukupnog plazma klirensa između 74 i 114 mL/min (srednje životno doba, srednja vrednost 102 mL/min) i između 72 i 110 mL/min (starije životno doba, srednja vrednost 89 mL/min), što je neznatno niže nego kod mladih zdravih osoba (88- 138 mL/min, srednja vrednost 106 mL/min). Pojedinačno poluvreme eliminacije je bilo između 1,9 – 2,9 sati, odnosno 1,5 – 2,7 sati. U poređenju sa rasponom od 1,4 do 2,1 sati kod mladih zdravih dobrovoljaca, poluvreme eliminacije je slično. Manje razlike odnose se na fiziološki smanjenu glomerularnu filtraciju u zavisnosti od godina starosti.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika jopromida nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji (videti odeljak 4.2).

### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, poluvremene eliminacije iz plazme za jopromid je produženo srazmerno smanjenju brzine glomerularne filtracije.

Kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega ( $80 > CL_{cr} > 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), klirens leka u plazmi je smanjen na 49,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CV=53%), dok je kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega koji nisu na dijalizi ( $30 > CL_{CR} > 10$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) smanjen na 18,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CV=30%).

Srednja vrednost poluvremena eliminacije je 6,1 sati (CV=43%) kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije ( $80 > CL_{cr} > 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), a 11,6 sati (CV=49%) sati kod pacijenata sa teškim oštećenjem koji nisu na dijalizi ( $30 > CL_{CR} > 10$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Izlučena količina u urinu unutar 6 sati nakon primene kontrastnog sredstva bila je 38% kod blagog i umerenog oštećenja funkcije bubrega, a 26% kod teškog oštećenja funkcije bubrega, u poređenju sa 83% kod zdravih dobrovoljaca. Unutar 24 sata nakon primene izluči se 60% kod blagog i umerenog oštećenja funkcije bubrega, a 51% kod teškog oštećenja funkcije bubrega, u poređenju sa 95% kod zdravih dobrovoljaca.

Jopromid se može ukloniti dijalizom. Otprilike 60% doze se ukloni tokom 3 sata dijalize.

### Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre ne utiče na eliminaciju, jer se jopromid ne metaboliše i samo 2% doze se izlučuje stolicom.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci, bazirani na konvencionalnim ispitivanjima farmakološke bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na postojanje rizika za ljude.

- Sistemska toksičnost

Eksperimentalna ispitivanja sistemske podnošljivosti nakon ponovljene dnevne intravenske primene nisu dala rezultate koji bi se negativno odnosili na dijagnostičku primenu leka Ultravist 370 kod ljudi.

- Genotoksičan potencijal, tumorogenost

Ispitivanja genotoksičnog dejstva (na genetske, hromozomske i testove mutacija genoma) *in vivo* i *in vitro*, pokazale su da kontrastno sredstvo Ultravist 370 nema mutageni potencijal.

S obzirom na odsustvo genotoksičnih dejstava, i uzimajući u obzir metaboličku stabilnost, farmakokinetiku i odsustvo toksičnih uticaja na brzorastuća tkiva, kao i činjenicu da se kontrastno sredstvo Ultravist 370 daje odjednom (u jednoj dozi), nema dokazanog rizika od tumorogenog delovanja na ljude.

- Lokalna podnošljivost i podnošljivost na mestu primene

Ispitivanja lokalne podnošljivosti, pojedinačne i ponavljane intravenske primene i pojedinačne intraarterijske, intramuskularne, paravenske, intraperitonealne, intratekalne i konjuktivalne primene, pokazala su da lokalna neželjena dejstva ne treba očekivati, a ukoliko se pojave, ona su vrlo blaga i mogu se javiti u krvnim sudovima, paravenskom tkivu, subarahnoidalnom prostoru ili mukozni.

Ispitivanja potencijala za kontaktnu osetljivost nisu pokazala da postoji takav potencijal leka Ultravist 370.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Natrijum-kalcijum-edetat;  
Trometamol;  
Hlorovodonična kiselina 10 % (za podešavanje pH vrednosti) i  
Voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnost**

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.  
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30 °C, zaštićeno od svetlosti i jonizujućeg zračenja.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena boca zatvorena gumenim čepom (halogenovan hlorom) sive boje, koja sadrži 200 mL rastvora za injekciju/infuziju. Preko gumenog čepa nalazi se aluminijumski prsten (lakiran sa unutrašnje i spoljašnje strane) i plastični poklopac od polipropilena sive boje. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih boca rastvora za injekciju/infuziju (10 x 200 mL) i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Lek Ultravist 370, rastvor za injekciju/infuziju, treba zagrejati na telesnu temperaturu pre upotrebe (videti odeljak 4.2).

- Vizuelni pregled pre primene

Kontrastno sredstvo treba vizuelno pregledati pre upotrebe, ne sme da se koristi ako je došlo do promene boje ili ako su prisutne čestice (uključujući kristale) ili ukoliko je boca oštećena. Pošto je lek Ultravist 370 veoma koncentrovan rastvor, kristalizacija (mlečno - opalescentan izgled i/ili talog na dnu ili plutajući kristali) može da se pojavi veoma retko.

- Bočice/boce

Rastvor kontrastnog sredstva se uvlači u špric ili bocu za infuziju iz kompleta za infuziju neposredno pre ispitivanja.

Gumeni čep nikad ne treba da se buši više od jedanput kako bi se sprečilo da mikročestice iz čepa prodru u rastvor.

Za bušenje čepa i izvlačenje kontrastnog sredstva se preporučuje upotreba kanila sa dugačkim vrhom i maksimalnim prečnikom od 18 G (posebno su pogodne kanile sa bočnim otvorom).

Rastvor kontrastnog sredstva koji se ne primeni pri pregledu, mora biti odbačen.

Neupotrebljeni lek ili ostatak leka se uništava u skladu sa važećim propisima.

- Boce većih zapremina (samo za intravaskularnu primenu)

**Ovo se odnosi na višekratno izvlačenje kontrastnog sredstva iz pakovanja zapremine od 200 mL i više:**

Za višestruko uzimanje kontrastnog sredstva mora da se koristi poseban instrument namenjen za tu svrhu.

Gumeni čep boce nikad ne treba da se buši više od jedanput kako bi se sprečilo da velika količina mikročestica iz čepa prodre u rastvor.

Dodatna uputstva za autoinjektore:

Kontrastno sredstvo mora biti primenjeno automatskim injektorom, ili nekim drugim dozvoljenim postupkom koji obezbeđuje sterilnost kontrastnog sredstva.

Cev koja povezuje injektor sa pacijentom se mora zameniti posle primene leka kod svakog pacijenta kako bi se sprečila kontaminacija.

Cevi za povezivanje i svi delovi injektorskog sistema koji se menjaju, moraju da se bace pošto se isprazni boca, ili deset sati posle prvog otvaranja boce.

Treba se pridržavati i dodatnih uputstava proizvođača određenog pribora.

Neupotrebljeni rastvor za injekciju/infuziju leka Ultravist 370 iz otvorenih boca se mora baciti najkasnije 10 sati posle otvaranja.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

BAYER D.O.O. BEOGRAD, Omladinskih brigada 88b, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-01245-19-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 02.04.2004.

Datum poslednje obnove dozvole: 24.10.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktoibar, 2019.