CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ultravist 300, 623,40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań.

Ultravist 370, 768,86 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml produktu Ultravist 300 zawiera 623,40 mg jopromidu (równoważnik 300 mg jodu).

1 ml produktu Ultravist 370 zawiera 768,86 mg jopromidu (równoważnik 370 mg jodu).

Substancja pomocnicza: Każdy ml zawiera do 0,01109 mmol (co odpowiada 0,255 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Właściwości fizykochemiczne poszczególnych stężeń produktu Ultravist przeznaczonych do wstrzykiwań:

Stężenie jodu (mg/ml)	300	370
Osmolalność w temp. 37°C (osm/kg H_2O)	0,59	0,77
Lepkość (mPa·s) w temp. 20°C w temp. 37°C	 8,9 4,7	 22,0 10,0
Gęstość (g/ml) w temp. 20°C w temp. 37°C	 1,328 1,322	 1,409 1,399
pH	6,5-8,0	6,5-8,0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Ultravist 300/370: do podawania dożylnego, dotętniczego i do jam ciała.
Środek kontrastowy do stosowania w tomografii komputerowej (TK), arteriografii, wenografii, do podawania dożylnego lub dotętniczego w cyfrowej angiografii subtrakcyjnej (DSA), urografii dożylnej, endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ERCP), artrografii i badań innych jam ciała, do stosowania u dorosłych kobiet w mammografii ze wzmocnieniem kontrastowym w celu oceny i wykrycia

znanych lub podejrzewanych zmian w piersi, jako uzupełnienie mammografii (z USG lub bez USG) lub jako alternatywa dla rezonansu magnetycznego (MRI), gdy MRI jest przeciwwskazany lub niedostępny.

Ultravist 370: środek zalecany do stosowania w angiokardiografii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Informacje ogólne

Ogrzanie środków kontrastowych do temperatury ciała przed podaniem korzystnie wpływa na tolerancję oraz powoduje zmniejszenie lepkości cieczy, ułatwiając wstrzykiwanie.

Dodatkowe instrukcje przedstawiono w punkcie 6.6 „Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania”.

Dawkowanie – podawanie donaczyniowe

Dawkę dobiera się w zależności od wieku i masy ciała pacjenta oraz problemu diagnostycznego i techniki badania.
Poniżej przedstawiono jedynie zalecane dawki, odpowiadające przeciętnym wartościom stosowanym u zdrowych dorosłych osób o masie 70 kg. Podane dawki odnoszą się do pojedynczych wstrzyknięć w przeliczeniu na 1 kilogram (kg) masy ciała (mc.), zgodnie z poniższymi wskazówkami.

Dawki nieprzekraczające 1,5 g jodu na kg mc. są na ogół dobrze tolerowane.

Zalecane dawkowanie (pojedyncze wstrzyknięcie):

Angiografia konwencjonalna

Angiografia łuku aorty	od 50 do 80 ml produktu Ultravist 300
Angiografia selektywna	od 6 do 15 ml produktu Ultravist 300
Aortografia piersiowa	od 50 do 80 ml produktu Ultravist 300/370
Aortografia brzuszna	od 40 do 60 ml produktu Ultravist 300
Arteriografia:	
kończyn górnych	od 8 do 12 ml produktu Ultravist 300
kończyn dolnych	od 20 do 30 ml produktu Ultravist 300
Angiokardiografia:	
komór serca	od 40 do 60 ml produktu Ultravist 370
tętnic wieńcowych	od 5 do 8 ml produktu Ultravist 370
Wenografia:	
kończyn górnych lub kończyn dolnych	od 15 do 30 ml produktu Ultravist 300 od 30 do 60 ml produktu Ultravist 300

Dożylna cyfrowa angiografia subtrakcyjna

W badaniach kontrastowych dużych naczyń tułowia zaleca się dożylne podanie od 30 do 60 ml produktu Ultravist 300/370 w jednorazowym wstrzyknięciu (bolusie) z szybkością od 8 do 12 ml/s w przypadku podawania do żyły łokciowej lub od 10 do 20 ml/s podczas podawania do żyły głównej. Ilość środka kontrastowego pozostającego w żylnym łożysku naczyniowym można zmniejszyć, uzyskując jednocześnie efekt diagnostyczny, przez przepłukanie naczynia bolusem izotonicznego roztworu chlorku sodu tuż po podaniu środka.

Dorośli:

od 30 do 60 ml produktu Ultravist 300/370

Dotętnicza cyfrowa angiografia subtrakcyjna (DSA)

W tętniczej cyfrowej angiografii subtrakcyjnej można stosować mniejsze dawki w porównaniu z konwencjonalną angiografią.

Tomografia komputerowa (TK)

O ile to możliwe, produkt Ultravist należy podawać w jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym, najlepiej przy użyciu automatycznej strzykawki. Tylko w przypadku aparatów o długim czasie przebiegu skanu, w celu zapewnienia względnie stałego (choć nie maksymalnego) stężenia środka we krwi, połowę dawki całkowitej można podać w bolusie, a pozostałą część dawki – w ciągu 2-6 min.

Zastosowanie jednowarstwowej, a zwłaszcza wielowarstwowej spiralnej TK, umożliwia szybkie wykonanie skanu podczas wstrzymania oddechu. Aby uzyskać optymalne kontrastowanie w obszarze zainteresowania (stężenie maksymalne, czas wystąpienia i czas trwania kontrastowania) po podaniu jednorazowej dawki dożylnej 80-150 ml produktu Ultravist 300, zaleca się wstrzykiwanie środka kontrastowego automatyczną strzykawką oraz stosowanie techniki *bolus tracking* (rozpoczęcie badania po osiągnięciu zadanego stężenia środka w danej strukturze).

- TK całego ciała

W badaniach TK dawkę oraz szybkość podawania środków kontrastowych dobiera się w zależności od ocenianych organów, problemu diagnostycznego oraz, przede wszystkim, czasu przebiegu skanu i czasu rekonstrukcji obrazu – parametrów skanera wykorzystywanego w danej pracowni.

- TK czaszki

Dorośli:

Ultravist 300: od 1,0 do 2,0 ml/kg mc.

Ultravist 370: od 1,0 do 1,5 ml/kg mc.

Urografia dożylna

W przypadku noworodków konieczne jest stosowanie stosunkowo dużych dawek środka kontrastowego ze względu na niewielką zdolność niedojrzałych nefronów do zagęszczania.

Zaleca się stosowanie następujących dawek:

Noworodki (<1 miesiąca)	1,2 g I/kg mc.	= 4,0 ml/kg mc. produktu Ultravist 300 = 3,2 ml/kg mc. produktu Ultravist 370
Niemowlęta (wiek: 1 miesiąc-2 lata)	1,0 g I/kg mc.	= 3,0 ml/kg mc. produktu Ultravist 300 = 2,7 ml/kg mc. produktu Ultravist 370
Dzieci (wiek: 2-11 lat)	0,5 g I/kg mc.	= 1,5 ml/kg mc. produktu Ultravist 300 = 1,4 ml/kg mc. produktu Ultravist 370
Młodzież i osoby dorosłe	0,3 g I/kg mc.	= 1,0 ml/kg mc. produktu Ultravist 300 = 0,8 ml/kg mc. produktu Ultravist 370

W uzasadnionych przypadkach u osób dorosłych można stosować większe dawki.

Parametry czasowe badań

Podczas stosowania przedstawionego schematu dawkowania i wstrzyknięcia w ciągu 1-2 min produktu Ultravist 300/370 po 3-5 min od rozpoczęcia podawania produktu Ultravist 300/370 następuje silne wykontrastowanie miąższu nerek, a po 8-15 min – silne wykontrastowanie miedniczek nerkowych i dróg moczowych. Dolna wartość podanego przedziału czasowego odnosi się do młodszych pacjentów, a górna wartość – do pacjentów w podeszłym wieku.

Zwykle zaleca się wykonanie pierwszego zdjęcia już po 2-3 min od podania środka kontrastowego.
U noworodków, niemowląt i pacjentów z zaburzoną czynnością nerek na zdjęciach wykonanych w fazie opóźnionej uzyskuje się lepszą wizualizację układu moczowego.

Dawkowanie – podawanie do jam ciała

Wstrzyknięcia środka kontrastowego podczas artrografii, histerosalpingografii oraz ERCP należy wykonywać pod kontrolą fluoroskopową.

Zalecane dawkowanie dla pojedynczego badania

Dawkowanie zależy od wieku, masy ciała i stanu ogólnego pacjenta, a także od problemu klinicznego, techniki badania oraz badanej okolicy anatomicznej. Poniżej podano jedynie zalecane dawki, odpowiadające przeciętnym wartościom stosowanym u zdrowej dorosłej osoby.

Artrografia:

od 5 do 15 ml produktu Ultravist 300/370

ERCP: dawkę dobiera się w zależności od problemu diagnostycznego oraz rozmiarów badanej okolicy.

Inne: dawkę dobiera się w zależności od problemu diagnostycznego oraz rozmiarów badanej okolicy.

Mammografia ze wzmocnieniem kontrastowym (contrast-enhanced mammography, **CEM)**

Ultravist należy wstrzykiwać dożylnie, najlepiej przy użyciu automatycznego wstrzykiwacza. Akwizycja obrazu rozpoczyna się po około 2 minutach od podania środka kontrastowego.

Dorosłe kobiety:

Ultravist 300/370: 1,5 ml/kg mc.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

- Noworodki (wiek: <1 miesiąca) oraz niemowlęta (wiek: 1 miesiąc-2 lata)

Młodsze niemowlęta (w wieku <1 roku), a zwłaszcza noworodki, należą do grupy szczególnie zagrożonej występowaniem zaburzeń elektrolitowych i zmiennych warunków hemodynamicznych. Należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki środka kontrastowego, doboru parametrów badania radiologicznego oraz podczas monitorowania stanu pacjenta.

- Pacjenci z niewydolnością nerek

Ponieważ jopromid jest wydalany niemal wyłącznie w niezmienionej postaci przez nerki, eliminacja jopromidu jest wydłużona u pacjentów z niewydolnością nerek. W celu zmniejszenia ryzyka dodatkowego uszkodzenia nerek indukowanego przez środki kontrastowe u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek, należy u nich stosować minimalną możliwą dawkę (patrz też punkty 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na jod, jopromid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dotyczy wszystkich wskazań do stosowania

- **Reakcje nadwrażliwości**

Stosowanie produktu Ultravist może wiązać się z wystąpieniem odczynów rzekomoanafilaktycznych, reakcji nadwrażliwości bądź innych reakcji idiosynkratycznych przebiegających z objawami ze strony układu sercowo-naczyniowego, oddechowego oraz skóry.

Mogą wystąpić reakcje przypominające alergiczne o nasileniu od łagodnego przez ciężkie do wstrząsu (patrz punkt 4.8). Większość tego typu reakcji występuje w ciągu 30 minut od podania, jednak niekiedy dochodzi do reakcji opóźnionych (po kilku godzinach lub kilku dniach od podania).

Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest większe w przypadku pacjentów, u których:
- w przeszłości doszło do reakcji na środki kontrastowe;
- w wywiadzie chorobowym stwierdzono astmę lub inne alergie.

Szczególnie staranna ocena stosunku ryzyka do korzyści jest wymagana w przypadku pacjentów z potwierdzoną nadwrażliwością na produkt Ultravist lub na jakiekolwiek zawarte w nim substancje pomocnicze, jak również z wcześniejszą reakcją nadwrażliwości na jakikolwiek inny jodowy środek kontrastowy, z powodu wyższego ryzyka reakcji nadwrażliwości (w tym także reakcji ciężkich).

Jednak reakcje takie występują nieregularnie i mają nieprzewidywalny charakter.

U pacjentów leczonych beta-adrenolitykami, u których dojdzie do wspomnianych reakcji, może występować oporność na leczenie beta-adrenomimetykami (patrz również punkt 4.5).

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań lub nawet zgonu na skutek ciężkich reakcji nadwrażliwości jest większe u pacjentów dotkniętych chorobami układu naczyniowego.

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości zaleca się monitorowanie stanu pacjentów po podaniu środka kontrastowego.

Konieczne jest przygotowanie leczenia doraźnego na wypadek nagłego zagrożenia życia.

U pacjentów z podwyższonym ryzykiem reakcji przypominających reakcje alergiczne, pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi ostrymi reakcjami w wywiadzie, astmą lub alergiami wymagającymi leczenia farmakologicznego można rozważyć premedykację z zastosowaniem kortykosteroidów.

- **Zaburzenia czynności tarczycy**

Szczególnie starannie należy rozważyć bilans korzyści i ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się lub rozpoznano wole lub nadczynność tarczycy, z uwagi na możliwość wystąpienia nadczynności tarczycy i przełomu tarczycowego po podaniu jodowych środków kontrastowych. U pacjentów, u których podejrzewa się lub rozpoznano nadczynność tarczycy, przed podaniem produktu Ultravist można rozważyć wykonanie badań czynności tarczycy i (lub) zapobiegawcze podanie leków hamujących czynność tarczycy.

Po podaniu jodowego kontrastu pacjentom dorosłym oraz dzieciom i młodzieży, zgłaszano wyniki badań czynności tarczycy wskazujące na niedoczynność tarczycy lub przemijające zahamowanie czynności tarczycy. Przed zastosowaniem jodowych środków kontrastowych należy ocenić potencjalne ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy u pacjentów ze znanymi lub podejrzewanymi chorobami tarczycy.

Dzieci i młodzież:

Zaburzenia czynności tarczycy charakteryzujące się niedoczynnością tarczycy lub przejściową supresją tarczycy zgłaszano zarówno po pojedynczej, jak i wielokrotnej ekspozycji na jodowe środki kontrastowe (ang. *iodinated contrast media* (ICM)) u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Częstość występowania wynosi od 1% do 15% w zależności od wieku pacjentów i dawki jodowego środka kontrastowego i są częściej obserwowane u noworodków i wcześniaków. Noworodki mogą być również narażone za pośrednictwem matki podczas ciąży.

Młodszy wiek, bardzo niska masa urodzeniowa, wcześniactwo, podstawowe schorzenia wpływające na czynność tarczycy, przyjęcie na oddziały intensywnej opieki noworodkowej lub pediatrycznej oraz wrodzone schorzenia serca są związane ze zwiększonym ryzykiem niedoczynności tarczycy po ekspozycji na ICM. Dzieci z wrodzonymi wadami serca mogą być narażone na największe ryzyko, ponieważ często wymagają podania dużych dawek kontrastu podczas inwazyjnych zabiegów kardiologicznych. Niedoczynność tarczycy we wczesnym okresie życia może być szkodliwa dla rozwoju poznawczego i neurologicznego i może wymagać hormonalnej terapii zastępczej tarczycy. Po ekspozycji na ICM należy zindywidualizować monitorowanie czynności tarczycy w oparciu o podstawowe czynniki ryzyka, zwłaszcza u noworodków urodzonych o czasie i wcześniaków.

- **Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN)**

Pacjenci z zaburzeniami OUN mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powikłań neurologicznych w związku z podawaniem jopromidu. Powikłania neurologiczne są częstsze w przypadku angiografii mózgowej i powiązanych z nią zabiegów.

Podczas stosowania jopromidu notowano występowanie encefalopatii (patrz punkt 4.8). O rozwoju encefalopatii po podaniu środka kontrastującego mogą świadczyć przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń neurologicznych, takie jak ból głowy, zaburzenia widzenia, ślepota korowa, splątanie, drgawki, utrata koordynacji, niedowład połowiczy, afazja, utrata świadomości, śpiączka i obrzęk mózgu. Objawy występują zwykle w ciągu kilku minut do kilku godzin od podania jopromidu i zwykle ustępują w ciągu kilku dni.

Czynniki, zwiększające przepuszczalność bariery krew-mózg, ułatwiają przedostawanie się środka kontrastującego do tkanki mózgowej, co może prowadzić do reakcji OUN, np. encefalopatii.

Jeśli po podaniu środka kontrastującego podejrzewa się encefalopatię, należy rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne i nigdy nie podawać ponownie jopromidu.

Należy zachować ostrożność w sytuacjach, w których może występować obniżony próg drgawkowy, takich jak napady drgawkowe w wywiadzie oraz równoczesne stosowanie określonych leków.

- **Nawodnienie**

Należy zapewnić stan odpowiedniego nawodnienia u wszystkich pacjentów przed podaniem produktu Ultravist drogą donaczyniową (patrz też podpunkt „Ostra niewydolność nerek"). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów dotkniętych szpiczakiem mnogim, cukrzycą lub pacjentów, u których występuje wielomocz, skąpomocz, hiperurykemia, oraz noworodków, niemowląt, małych dzieci i osób w podeszłym wieku. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapewnić stan odpowiedniego nawodnienia. Jednakże nie zaleca się profilaktycznego nawadniania dożylnego u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m^2), ponieważ nie stwierdzono dodatkowych korzyści w zakresie bezpieczeństwa nerek. U chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) i współistniejącymi schorzeniami serca profilaktyczne nawadnianie dożylne może prowadzić do nasilenia poważnych powikłań sercowych. Patrz podpunkty "Ostra niewydolność nerek", "Choroby układu sercowo-naczyniowego", "Tabela działań niepożądanych".

- **Lęk**

Stany nadmiernego pobudzenia i lęku oraz dolegliwości bólowe mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub wzmagać nasilenie reakcji na środki kontrastowe. W takich przypadkach należy podjąć działania mające na celu zminimalizowanie stanu lękowego.

- **Podanie próbne**

Nie zaleca się próbnego badania nadwrażliwości przez podanie niewielkiej dawki środka kontrastowego, ponieważ ta metoda pozbawiona jest wartości predykcyjnej. Ponadto stwierdzono, że próbne badanie nadwrażliwości było niekiedy przyczyną ciężkich, a nawet śmiertelnych reakcji nadwrażliwości.

Podawanie donaczyniowe

- **Ostra niewydolność nerek**

Ultravist po podaniu donaczyniowym może powodować ostre pokontrastowe uszkodzenie nerek (ang. Post-Contrast Acute Kidney Injury (PC-AKI)) manifestujące się przejściowymi zaburzeniami czynności nerek. W sporadycznych przypadkach może wystąpić ostra niewydolność nerek.

Do czynników ryzyka zalicza się m.in.:
- występującą wcześniej niewydolność nerek (patrz podpunkt „Pacjenci z niewydolnością nerek”);
- odwodnienie (patrz podpunkt „Nawodnienie”);
- cukrzycę;
- szpiczak mnogi lub paraproteinemię;
- podawanie wielokrotnych i (lub) dużych dawek produktu Ultravist.

Pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (eGFR 44-30 ml/min/1,73 m^2) lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ostrego pokontrastowego uszkodzenia nerek (PC-AKI), po dotętniczym podaniu kontrastu i po pierwszym przejściu przez nerki.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia PC-AKI po podaniu dożylnym lub dotętniczym kontrastu przy drugim przejściu na nerki (patrz podpunkt "Nawodnienie").

Ponieważ jodowe środki kontrastowe ulegają eliminacji podczas dializy, u poddawanych dializoterapii pacjentów, u których nie występuje resztkowa czynność nerek, można wykonywać kontrastowe badania radiologiczne z użyciem produktu Ultravist.

- **Choroby układu sercowo-naczyniowego**

Po podaniu środków kontrastowych pacjentom z ciężkimi chorobami serca, w tym również zaawansowaną chorobą wieńcową, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia arytmii i istotnych zaburzeń hemodynamicznych.

Donaczyniowe podanie środka kontrastowego pacjentom z niewydolnością serca może wywołać obrzęk płuc.

- **Guz chromochłonny nadnerczy**

Pacjenci z guzem chromochłonnym nadnerczy mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

- **Miastenia**

Podanie produktu Ultravist może nasilać objawy miastenii.

- **Powikłania zakrzepowo-zatorowe**

Niejonowe środki kontrastowe nie wpływają w znaczący sposób na przebieg procesów fizjologicznych. W warunkach *in vitro* niejonowe środki kontrastowe wykazują słabsze działanie prozakrzepowe niż środki jonowe. Ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych może zależeć nie tylko od rodzaju środka kontrastowego, lecz również od czasu trwania badania, liczby wstrzyknięć, materiału, z jakiego zbudowany jest cewnik lub strzykawka, współistniejących chorób oraz stosowanych leków. Należy o tym pamiętać, wykonując cewnikowanie naczyń krwionośnych, aby zminimalizować ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Należy zwracać szczególną uwagę na technikę badania angiograficznego i często przepłukiwać cewnik roztworem fizjologicznym soli (o ile to możliwe z dodatkiem heparyny) oraz skrócić do minimum czas trwania badania.

- **Ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reaction)**

W związku z podawaniem jopromidu występowały z nieznaną częstością ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCAR), takie jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, ang. acute generalised exanthematous pustulosis), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

Należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz dokładnie obserwować, czy nie występują reakcje skórne.

U dzieci początkowa postać wysypki może zostać pomylona z zakażeniem. Jeśli u dziecka wystąpią objawy wysypki i gorączka, lekarz powinien wziąć pod uwagę możliwość reakcji na jopromid.

Większość z tych reakcji wystąpiła w ciągu 8 tygodni (AGEP 1–12 dni, DRESS 2–8 tygodni, SJS i TEN 5 dni do 8 tygodni).

Jeśli u pacjenta podczas stosowania jopromidu wystąpi ciężka reakcja, taka jak SJS, TEN, AGEP lub DRESS, nie należy nigdy ponownie podawać jopromidu temu pacjentowi.

- **Mammografia ze wzmocnieniem kontrastowym (CEM)**

Mammografia wzmocniona kontrastem powoduje większą ekspozycję pacjentki na promieniowanie jonizujące niż mammografia standardowa. Dawka promieniowania zależy od grubości piersi, rodzaju aparatu mammograficznego i ustawień systemowych urządzenia. Całkowita dawka promieniowania w CEM pozostaje poniżej progu określonego w międzynarodowych wytycznych dotyczących mammografii (poniżej 3 mGy).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód
Produkt leczniczy zawiera 0,255 mg sodu na mL co odpowiada 0,013% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Biguanidy (metformina): u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek lub ciężką przewlekłą chorobą nerek eliminacja biguanidu może ulec spowolnieniu, co może prowadzić do kumulacji leku i kwasicy mleczanowej. Ponieważ zastosowanie produktu Ultravist może prowadzić do zaburzeń czynności nerek lub do nasilenia niewydolności nerek, pacjenci leczeni metforminą mogą być narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej, szczególnie jeżeli występowała u nich niewydolność nerek w wywiadzie (patrz punkt 4.4 „Ostra niewydolność nerek”). Przerwanie podawania metforminy należy rozważyć na podstawie parametrów czynności nerek.

Interleukina 2: wcześniejsze leczenie interleukiną 2 w ciągu kilku tygodni poprzedzających badanie kontrastowe jest związane ze zwiększeniem ryzyka opóźnionych reakcji na Ultravist.

Radioizotopy: z uwagi na zmniejszenie wychwytu radioizotopu, w okresie do kilku tygodni od podania produktu Ultravist może dojść do zmniejszenia skuteczności diagnostyki i leczenia chorób tarczycy przy użyciu izotopów radioaktywnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie przeprowadzono dobrze zaplanowanych badań, z precyzyjnie dobraną grupą kontrolną, dotyczących kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego działania na ciążę, rozwój embrionalny, płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym na skutek stosowania jopromidu w diagnostyce u ludzi.

Karmienie piersią
Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa produktu Ultravist u niemowląt karmionych piersią. Środki kontrastowe w niewielkim stopniu przenikają do mleka kobiet karmiących piersią, dlatego ryzyko szkodliwego działania na niemowlę jest niewielkie (patrz także punkt 4.4 „Zaburzenia czynności tarczycy").

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Brak dostępnych danych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Ultravist jest oparty na danych uzyskanych w badaniach przedrejestracyjnych z udziałem ponad 3 900 pacjentów oraz na badaniach porejestracyjnych z udziałem ponad 74 000 pacjentów, jak również na danych pochodzących ze spontanicznych zgłoszeń oraz z literatury.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (≥ 4%) u pacjentów otrzymujących Ultravist należą: bóle głowy, nudności i rozszerzenie naczyń krwionośnych.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów otrzymujących Ultravist są: wstrząs rzekomoanafilaktyczny, zatrzymanie oddechu, skurcz oskrzeli, obrzęk krtani, obrzęk gardła, astma, śpiączka, zawał mózgu, udar, obrzęk mózgu, drgawki, zaburzenia rytmu serca, zatrzymanie akcji serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, bradykardia, sinica, niedociśnienie tętnicze, wstrząs, duszność, obrzęk płuc, niewydolność oddechowa i aspiracja.

Tabela działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane po zastosowaniu produktu Ultravist są wymienione w poniższej tabeli. Są one przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Zastosowano terminologię MedDRA do opisania określonych reakcji i ich synonimów oraz związanych z nimi zaburzeń.

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pogrupowano według częstości ich występowania. Grupy częstości występowania zdefiniowano następująco:

często (≥ 1/100 do < 1/10),
niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100),
rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000).

Działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu produktu na rynek, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w kategorii „Częstość nieznana".

Tabela 1: Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów otrzymujących produkt Ultravist

Klasyfikacja układów i narządów	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia układu immunologi-cznego		Reakcje nadwrażliwości / rzekomoanafilaktyczne (wstrząs rzekomoanafilaktyczny[$)*)], zatrzymanie oddechu[$)*)], skurcz oskrzeli*), obrzęk krtani*) / gardła*) / obrzęk twarzy, obrzęk języka[$)], skurcz krtani / gardła[$)], astma[$)*)], zapalenie spojówek[$)], łzawienie[$)], kichanie, kaszel, obrzęk śluzówek, nieżyt nosa[$)], chrypka, podrażnienie gardła[$)], pokrzywka, świąd, obrzęk naczynioruchowy)		
Zaburzenia endokrynologi-czne				Przełom tarczycowy, zaburzenia czynności tarczycy
Zaburzenia psychiczne			Niepokój	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia odczuwania smaku	Reakcje wazowagalne, stan splątania, niepokój ruchowy, parestezje / niedoczulica, senność		Śpiączka*), niedokrwienie / zawał mózgu*), udar*),obrzęk mózgu [a)] *), drgawki*), przemijająca ślepota korowa [a)], utrata przytomności,

Klasyfikacja układów i narządów	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Częstość nieznana**
				pobudzenie, amnezja, drżenia, zaburzenia mowy, niedowład / porażenie, encefalopatia po podaniu środka kontrastującego
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie / zaburzenia widzenia			
Zaburzenia ucha i błędnika				Zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca	Ból / dyskomfort w klatce piersiowej	Niemiarowość*)	Zatrzymanie akcji serca*), niedokrwienie mięśnia sercowego*), kołatanie serca	Zawał mięśnia sercowego*), niewydolność serca*), bradykardia*), częstoskurcz, sinica*)
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych	Niedociśnienie tętnicze*)		Wstrząs*), powikłania zakrzepowo-zatorowe a) skurcz naczyń a)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność*)		Obrzęk płuc*), niewydolność oddechowa*), aspiracja*)
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, nudności	Bóle brzucha		Zaburzenia połykania, powiększenie ślinianek, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Zespoły pęcherzowe (np. zespół Stevensa-Johnsona lub zespół Lyella), wysypka,

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
				rumień, rumień trwały, nadmierne pocenie, ostra uogólniona osutka krostkowa, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Zespół ciasnoty (międzypowięziowej) w przypadku wynaczynienia [a)]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Zaburzenia czynności nerek[a)], ostra niewydolność nerek [a)]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (różnego rodzaju, np. ból, ciepło[§)], obrzęk[§)], zapalenie[§)] i uszkodzenie tkanek miękkich[§)] w przypadku wynaczynienia), uczucie ciepła	Obrzęki		Złe samopoczucie, dreszcze, bladość
Badania diagnostyczne				Wahania temperatury ciała

*) obserwowano przypadki zagrażające życiu i (lub) śmiertelne

[a)] tylko po podaniu donaczyniowym

[§)] obserwowano tylko po wprowadzeniu do obrotu (częstość nieznana)

Oprócz działań niepożądanych wymienionych powyżej, po podaniu produktu podczas badania ERCP obserwowano podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych i zapalenie trzustki, którego częstość jest nieznana.

Większość reakcji po podaniu produktu do jam ciała wystąpiła w ciągu kilku godzin od podania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Wyniki badań toksyczności ostrej na zwierzętach nie wskazują na ryzyko ostrego zatrucia po zastosowaniu produktu Ultravist.

Objawy mogą obejmować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, niewydolność nerek oraz powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego i płuc.

Należy monitorować parametry gospodarki wodno-elektrolitowej oraz czynność nerek. Leczenie przedawkowania powinno zmierzać do stabilizacji funkcji życiowych.

Produkt Ultravist podlega eliminacji drogą dializy.

W przypadku nieumyślnego przedawkowania donaczyniowego zaleca się monitorowanie wolemii, stężenia elektrolitów i czynności nerek. Leczenie przedawkowania powinno być ukierunkowane na podtrzymanie czynności życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niejonowe środki kontrastowe, kod ATC: V08A B05

Substancja o właściwościach kontrastujących wchodząca w skład produktu Ultravist, jopromid, jest trójjodowym, niejonowym, rozpuszczalnym w wodzie środkiem kontrastowym o masie cząsteczkowej 791,12, przeznaczonym do stosowania w rentgenografii.

Wstrzyknięcie jopromidu powoduje wycieniowanie naczyń krwionośnych lub jam ciała leżących na drodze przepływu środka kontrastowego, co umożliwia wizualizację radiologiczną wewnętrznych struktur organizmu do czasu, aż dojdzie do istotnego rozcieńczenia.

Mammografia ze wzmocnieniem kontrastowym (CEM)
Dziewięć badań, obejmujących 1531 pacjentek, dotyczyło skuteczności diagnostycznej w odpowiednich warunkach.

W badaniach oceniających podejrzane zmiany, CEM wykazała czułość wynoszącą od 96,9% do 100%, oraz swoistość wynoszącą od 69,7% do 87%, w porównaniu z mammografią cyfrową o czułości 96,9% i swoistości 42,0%.

W badaniach oceniających dokładność CEM w porównaniu z innymi metodami diagnostycznymi, CEM wykazała czułość 100% i negatywną wartość predykcyjną (ang. *negative predictive value*, NPV) 100% w porównaniu z MRI (odpowiednio 93% i 65%, p=0,04 i p <0,001). W porównaniu z mammografią cyfrową z pełnym polem (ang. *full field digital mammography*, FFDM) połączoną z USG, CEM wykazała czułość 92,3% vs 89,8%, p<0,05, pozytywną wartość predykcyjną (ang. *positive predictive value*, PPV) (93% vs 88,7%, p<0,01) i dokładność (90,2% vs 87%, p<0,05).

U pacjentek z przeciwwskazaniami do MRI zarówno klasyfikacja mammograficzna, jak i CEM korelowały istotnie z klasyfikacją histopatologiczną. CEM wykazała czułość 98,8% i swoistość 54,55% vs 89,16% i 36,36% odpowiednio dla mammografii.

W badaniach przedoperacyjnych i ocenie zaawansowania raka piersi, CEM wykazała czułość, swoistość, PPV, NPV i dokładność odpowiednio 93%, 98%, 90%, 98% i 97%. CEM zmieniła ustalony plan operacyjny w 18,4% przypadków.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jopromid zachowuje się w organizmie podobnie jak inne wysoko hydrofilowe, biologicznie obojętne związki wydalane z moczem (np. mannitol czy inulina).

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu dożylnym stężenie jopromidu w osoczu szybko się zmniejsza ze względu na dystrybucję w przestrzeni pozakomórkowej i późniejszą eliminację. Całkowita objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 16 l, co odpowiada w przybliżeniu objętości przestrzeni zewnątrzkomórkowej.

Stopień wiązania z białkami jest pomijalny (około 1%). Nic nie wskazuje na to, aby jopromid przenikał w niezmienionej postaci przez barierę krew-mózg. W badaniach prowadzonych na zwierzętach zaobserwowano przenikanie niewielkiej ilości produktu przez łożysko (≤0,3% dawki wykryto w płodach króliczych).

Po podaniu do dróg żółciowych i (lub) do przewodu trzustkowego podczas endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW), jodowe środki kontrastowe są wchłaniane systemowo i osiągają maksymalne stężenie w osoczu od 1 do 4 godzin po podaniu. Maksymalne stężenie jodu w surowicy po podaniu średniej dawki wynoszącej około 7,3 g jodu było około 40-krotnie niższe niż maksymalne stężenie w surowicy osiągane po podaniu odpowiednich dawek dożylnych.

Metabolizm

Jopromid nie jest metabolizowany.

Eliminacja

Okres półtrwania eliminacji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi około 2 godzin i nie zależy od podanej dawki.

W zakresie badanych dawek, średni całkowity klirens jopromidu wynosi do 106 ± 12 ml/min i jest podobny do klirensu nerkowego, wynoszącego 102 ± 15 ml/min. Oznacza to, że wydalanie jopromidu odbywa się wyłącznie przez nerki. Zaledwie 2% podanej dawki zostało wydalone z kałem w ciągu 3 dni.

Po podaniu dożylnym około 60% dawki wydalane jest z moczem w ciągu 3 godzin. Oznacza to, że w ciągu 12 godzin odzyskano ≥ 93% podanej dawki. Wydalanie jest w zasadzie zakończone po 24 godzinach.

Po podaniu do dróg żółciowych i (lub) przewodu trzustkowego podczas ERCP stężenie jodu w surowicy powracało do poziomu sprzed podania dawki w ciągu 7 dni.

Liniowość lub nieliniowość

Parametry farmakokinetyczne jopromidu u ludzi zmieniają się w sposób proporcjonalny do dawki (np. C_{max}, AUC) lub są niezależne od dawki (np. V_{ss}, $t_{1/2}$).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsi)

U pacjentów w średnim wieku (od 49 do 64 lat) oraz u osób w podeszłym wieku (od 65 do 70 lat), bez istotnej niewydolności nerek, całkowity klirens osoczowy wynosił od 74 do 114 ml/min (w grupie osób w średnim wieku, średnia 102 ml/min) oraz od 72 do 110 ml/min (w grupie osób w podeszłym wieku, średnia 89 ml/min) – wartości te są jedynie nieznacznie niższe niż wartości u młodych, zdrowych osób (od 88 do 138 ml/min, średnia 106 ml/min). Poszczególne okresy połowicznej eliminacji wynosiły odpowiednio od 1,9 do 2,9 godziny oraz od 1,5 do 2,7 godziny. W porównaniu z zakresem od 1,4 do 2,1 godziny u młodych, zdrowych ochotników, okres półtrwania w fazie końcowej jest podobny. Niewielkie różnice odpowiadają fizjologicznie obniżonej filtracji kłębuszkowej w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie oceniano farmakokinetyki jopromidu w populacji dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania jopromidu w osoczu jest wydłużony proporcjonalnie do obniżenia filtracji kłębuszkowej.
U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek klirens osoczowy był obniżony do 49,4 ml/min/1,73 m^2 (CV = 53%) (80 > CL_{CR} > 30 ml/min/1,73 m^2), a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek – do 18,1 ml/min/1,73 m^2 (CV = 30%), niezależnie od dializ (CL_{CR} = 30 – 10 ml/min/1,73 m^2).

Średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 6,1 godziny (CV = 43%) u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością (80 ≥ CL_{CR} > 30 ml/min/1,73 m^2) oraz 11,6 godziny (CV = 49%) u pacjentów z ciężką niewydolnością, niezależnie od dializ (CL_{CR} = 30 – 10 ml/min/1,73 m^2).

Ilość odzyskana w moczu w ciągu 6 godzin po podaniu dawki wynosiła 38% u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością oraz 26% u pacjentów z ciężką niewydolnością, w porównaniu z ponad 83% u zdrowych ochotników. W okresie 24 godzin po podaniu dawki odzysk wynosił 60% u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością oraz 51% u pacjentów z ciężką niewydolnością, w porównaniu z ponad 95% u zdrowych ochotników.

Jopromid można usunąć na drodze hemodializy. Około 60% dawki jopromidu jest usuwane podczas 3-godzinnej dializy.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na eliminację produktu, ponieważ jopromid nie jest metabolizowany i jedynie 2% przyjętej dawki jest wydalane z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność układowa

W eksperymentalnych badaniach dotyczących tolerancji po zastosowaniu dawek dożylnych powtarzanych codziennie nie stwierdzono żadnych przeciwwskazań do stosowania produktu Ultravist w badaniach diagnostycznych u ludzi.

Działanie genotoksyczne i karcynogenne

W badaniach *in vitro* i *in vivo* dotyczących działania genotoksycznego (testy mutacji genowych, chromosomalnych i genomowych) nie stwierdzono działania mutagennego produktu Ultravist.

Ze względu na niewystępowanie działań genotoksycznych oraz uwzględniając stabilność metaboliczną, właściwości farmakokinetyczne, brak danych wskazujących na toksyczne działanie wobec komórek podlegających szybkim podziałom oraz tylko jednokrotne podanie produktu Ultravist, nie stwierdzono znaczącego ryzyka działania rakotwórczego produktu Ultravist u ludzi.

Tolerancja w miejscu podania oraz miejscowe działanie uczulające

W badaniach dotyczących tolerancji miejscowej po jednokrotnym lub wielokrotnym podaniu dożylnym, jednokrotnym podaniu dotętniczym, domięśniowym, do tkanek otaczających żyły, dootrzewnowym, dokanałowym i do worka spojówkowego stwierdzono brak lub jedynie niewielkie miejscowe działania niepożądane w obrębie naczyń krwionośnych, tkanek otaczających żyły, przestrzeni podpajęczynówkowej lub błony śluzowej.

Wyniki badań uczuleń kontaktowych nie potwierdziły działania uczulającego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wapnia edetynian
Trometamol
Kwas solny 10%
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

10 godzin od pierwszego otwarcia pojemnika (fiolki lub butelki).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, chronić od światła i promieniowania rentgenowskiego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki lub butelki z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

Fiolki: przezroczyste szkło typu I.
Butelki: przezroczyste szkło typu II.
Korek: elastomer chlorobutylowy lub bromobutylowy typu I.
Kapsel z zakładką: czyste aluminium pokryte wewnętrzną i zewnętrzną warstwą lakieru, z barwną polipropylenową nakrywką.

Dostępne wielkości opakowań:

Ultravist 300:	Ultravist 370:
10 fiolek po 5 ml	1 fiolka po 20 ml
5 fiolek po 10 ml	10 fiolek po 20 ml
10 fiolek po 10 ml	1 fiolka po 30 ml
1 fiolka po 20 ml	10 fiolek po 30 ml
10 fiolek po 20 ml	1 butelka po 50 ml
1 butelka po 50 ml	10 butelek po 50 ml
10 butelek po 50 ml	10 butelek po 75 ml
1 butelka po 75 ml	1 butelka po 100 ml
10 butelek po 75 ml	10 butelek po 100 ml
1 butelka po 100 ml	1 butelka po 150 ml
10 butelek po 100 ml	10 butelek po 150 ml
1 butelka po 150 ml	1 butelka po 200 ml
10 butelek po 150 ml	10 butelek po 200 ml
1 butelka po 200 ml	1 butelka po 500 ml
10 butelek po 200 ml	8 butelek po 500 ml
1 butelka po 500 ml	
8 butelek po 500 ml	

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem Ultravist należy ogrzać do temperatury ciała.

Kontrola wizualna

Ultravist jest dostarczany w stanie gotowym do użycia w postaci bezbarwnego lub jasnożółtego roztworu.

Środki kontrastowe należy obejrzeć przed wykonaniem badania. Nie wolno stosować środków kontrastowych, jeżeli dojdzie do znacznego odbarwienia, obecności cząstek stałych w roztworze (włącznie z kryształkami) lub uszkodzenia pojemnika. Ultravist jest roztworem o dużym stężeniu i dlatego może niekiedy dochodzić do krystalizacji (mleczno-mętny wygląd i (lub) osad na dnie lub pływające kryształki).

Fiolki

Pozostałości roztworu środka kontrastowego niewykorzystane podczas badania określonego pacjenta należy wyrzucić.

Pojemniki o dużej pojemności

Środek kontrastowy należy podawać wyłącznie przy użyciu automatycznej strzykawki lub stosując inną zarejestrowaną procedurę zapewniającą jałowość roztworu środka kontrastowego.

Należy postępować zgodnie z zaleceniami producenta urządzenia.

Niewykorzystaną część produktu Ultravist pozostałą w otwartym pojemniku należy wyrzucić po upływie 10 godzin od pierwszego otwarcia pojemnika.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ultravist 300: R/2260
Ultravist 370: R/2270

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 marca 2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.09.2026 r.