

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ultravist 150 mg I/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Ultravist 240 mg I/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Ultravist 300 mg I/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Ultravist 370 mg I/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ultravist 150: 1 ml innehåller 312 mg iopromid (motsvarande 150 mg jod)
Ultravist 240: 1 ml innehåller 499 mg iopromid (motsvarande 240 mg jod)
Ultravist 300: 1 ml innehåller 623 mg iopromid (motsvarande 300 mg jod)
Ultravist 370: 1 ml innehåller 769 mg iopromid (motsvarande 370 mg jod)

Hjälpämne med känd effekt:

Varje ml innehåller upp till 0,01 mmol (motsvarande 0,25 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös till svagt gul lösning.

Jodkoncentration (mg/ml)	150	240	300	370
Osmolalitet (osm/kg H ₂ O), vid 37°C	0,33	0,48	0,59	0,77

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Urografi. Angiografi på såväl artär- som vensida. Digital subtraktions-angiografi.

Kontrastförstärkning vid datortomografi. Artrografi. Funktionskontroll av dialysshunt.

Ultravist 300 mg I/ml / 370 mg I/ml: för användning till vuxna kvinnor vid kontrastförstärkt mammografi för att utvärdera och upptäcka kända eller misstänkta lesioner i bröstet, som tillägg till mammografi (med eller utan ultraljud) eller som ett alternativ till magnetisk resonanstomografi (MR) när MR är kontraindicerad eller inte är tillgänglig.

4.2 Dosering och administreringssätt

Doseringen beror på ålder, vikt, undersökningens art och den använda tekniken. Som regel rekommenderas motsvarande jodkoncentration och volym som för joniska kontrastmedel.

Lösningen bör vara kroppstempererad för att minska känslan av smärta eller obehag vid injektionen samt för att reducera viskositeten och därmed underlätta injektion.

Intravaskulär tillförsel skall om möjligt ske med patienten i liggande ställning. Dosen måste vara så låg som möjligt till patienter som lider av uttalad njurinsufficiens eller kardiovaskulär insufficiens och till patienter med dåligt allmäntillstånd. För dessa patienter rekommenderas också övervakning av den renala funktionen i minst 3 dagar efter undersökning.

Vid abdominell angiografi och urografi ökas det diagnostiska utbytet om tarmen tömts.

För att minimera risken för trombos och emboli sammanhängande med undersökningen bör tiden för kontakten blod-kontrastmedel hållas så kort som möjligt samt uppmärksamhet ges till den angiografiska tekniken och sköljning av katetern med fysiologisk koksaltlösning samt med heparin i tillämpliga fall.

För ytterligare instruktioner se 6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

Följande dosering rekommenderas:

Urografi

Vuxna: 300 mg I/kg kroppsvikt

Ultravist 240 mg I/ml 1,3 ml/kg kroppsvikt

Ultravist 300 mg I/ml 1,0 ml/kg kroppsvikt

Ultravist 370 mg I/ml 0,8 ml/kg kroppsvikt.

Barn: 500 mg I/kg kroppsvikt

Ultravist 300 mg I/ml ca 1,5 ml/kg kroppsvikt.

Då ovan angivna doser används och administreringen görs under 1-2 minuter (Ultravist 240 mg I/ml, 3-5 minuter) framträder njurparenkymet 3-5 minuter efter att administreringen påbörjats (Ultravist 240 mg I/ml, 5-10 minuter) och njurbäcken samt urinvägarna efter 8-15 minuter (Ultravist 240 mg I/ml, 12-20 minuter). Den kortare tiden gäller främst yngre patienter och den längre tiden äldre.

Normalt rekommenderas att ta första filmen redan 2-3 minuter efter administrering av kontrastmedlet. Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan senare tagningar förbättra visualiseringen av urinvägarna.

Cerebral angiografi

Ultravist 300 mg I/ml. Vid selektiv injektion i a. carotis interna eller a. externa 5-8 ml, i a.vertebralis 5-6 ml. Injektion i a.carotis communis 10 ml samt vid injektion i a. subclavia för framställning av a. vertebralis 10-20 ml.

Arkusangiografi

Ultravist 300 mg I/ml, 50-80 ml.

Angiokardiografi, selektiv

Ultravist 370 mg I/ml, 40-60 ml.

Koronarangiografi

Ultravist 370 mg I/ml, 5-8 ml.

Pulmonalisangiografi, torakal aortografi
Ultravist 300 eller 370 mg I/ml, 50-80 ml.

Abdominell aortografi
Ultravist 300 mg I/ml, 40-60 ml.

Selektiv renal angiografi
Ultravist 300 mg I/ml, 7-10 ml.

Extremitetsarteriografi
Ultravist 300 mg I/ml, *arm*: 8-12 ml, *ben*: 20-30 ml.

Extremitetsflebografi
Ultravist 240 mg I/ml eller 300 mg I/ml, *arm*: 15-30 ml, *ben*: 40-80 ml.

Digital subtraktionsangiografi
Intravenös injektion: Ultravist 240 mg I/ml, 300 mg I/ml eller 370 mg I/ml, 30-60 ml som bolusdos (injektionshastighet: vena cubiti 8-12 ml/s vena cava 10-20 ml/s). Rekommenderas endast för kontrastgivning av bålens större kärl.
Intraarteriell DSA: Ultravist 150 mg I/ml: ca 10-200 ml. Mindre volym och lägre jodkoncentrationer jämfört med intravenös teknik fordras. För framställning av artärer inom t ex hals, huvud och extremiteter injiceras, i förhållande till kärlens storlek, upprepade gånger 10-40 ml Ultravist 150 mg I/ml direkt eller via kateter. I vissa fall kan framställningen av kärlen i de nedre extremiteterna kräva högre doser (ca 200 ml) av Ultravist 150 mg I/ml, t ex om båda extremiteterna skall undersökas.

Dialysshunt
Ultravist 150 mg I/ml: ca 10 ml är lämpligt för funktionskontroll av dialysshunt.

Kontrastförstärkning vid datortomografi
Om möjligt bör Ultravist injiceras som en i.v. bolusdos, företrädesvis med en injektor. Endast då en långsam scanner används ska halva dosen administreras som bolusdos och resterande inom 2-6 minuter för att garantera en relativt konstant – dock inte maximal – blodkoncentration.

Spiral-datortomografi ger snabb tillgång till data genom ett andetag, framförallt vid flerskiktsteknik. För att optimera effekten av den i.v. administrerade bolusdosen i den aktuella regionen rekommenderas en injektor och bolus-tracking.

Skalle: 300 till max 600 mg I/kg kroppsvikt.

Ultravist 240 mg I/ml 1,3-2,6 ml/kg kroppsvikt

Ultravist 300 mg I/ml 1,0-2,0 ml/kg kroppsvikt

Ultravist 370 mg I/ml 0,8-1,6 ml/kg kroppsvikt

Helkropp: Dos och administrationstid beror på vilket organ som är föremål för undersökningen, på den diagnostiska frågeställningen samt på typ av scanner, total mängd jod vanligen 20-60 g.

Artrografi
Ultravist 240 mg I/ml, 300 mg I/ml eller 370 mg I/ml: Efter behov i det enskilda fallet.

Kontrastförstärkt mammografi (CEM)

Ultravist ska injiceras intravenöst, helst med en injektor. Bildtagningen påbörjas cirka 2 minuter efter administreringen av kontrastmedlet.

Vuxna:

Ultravist 300 mg I/ml / 370 mg I/ml 1,5 ml/kg kroppsvikt

Information om särskilda patientgrupper

Nyfödda och spädbarn

Små barn (under 1 år), särskilt nyfödda, löper större risk för störningar av elektrolybalansen och hemodynamiska obalanser. Försiktighet bör iakttas gällande kontrastmedelsdosen, radiologisk procedur och patientstatus.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom iopromid utsöndras nästan uteslutande i oförändrad form via njurarna, förlängs eliminationen av iopromid hos patienter med nedsatt njurfunktion. För att reducera risken för kontrastmedelsinducerad njurskada hos patienter med tidigare nedsatt njurfunktion, bör minsta möjliga dos ges till dessa patienter (se även avsnitt 4.4).

Äldre (65 år och över)

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter utöver det som beskrivs tidigare i avsnittet "Dosering och administreringssätt".

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Det finns inga absoluta kontraindikationer vid användandet av Ultravist.

4.4 Varningar och försiktighet

Ultravist skall ej användas vid myelografi, ventrikulografi eller cisternografi.

Alla indikationer

Följande varningar och försiktighetsåtgärder gäller vid alla administrationssätt, dock speciellt vid användning av Ultravist intravaskulärt. Mediciner och utrustning för akutbehandling av kontrastmedelsreaktioner skall alltid hållas i beredskap.

Hos patienter med dåligt allmäntillstånd bör undersökningsbehovet övervägas extra noggrant. Försiktighet rekommenderas till patienter med lungemfysem eller mångårig diabetes mellitus.

Allvarliga kutana biverkningar

Allvarliga kutana biverkningar, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats med ingen känd frekvens i samband med administrering av iopromid.

Patienterna ska informeras om tecknen och symtomen och övervakas noga avseende hudreaktioner.

Hos barn kan den initiala manifestationen av ett hudutslag förväxlas med en infektion och läkare ska överväga möjligheten att tecken i form av hudutslag och feber hos barn kan vara en reaktion på iopromid.

De flesta av dessa reaktioner uppstod inom 8 veckor (AGEP 1–12 dagar, DRESS 2–8 veckor, SJS/TEN 5 dagar upp till 8 veckor).

Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion såsom SJS, TEN, AGEP eller DRESS vid användning av iopromid får iopromid aldrig ges på nytt till denna patient.

Överkänslighetsreaktioner

Ultravist kan associeras med anafylaktoida/ överkänslighetsreaktioner eller andra överkänslighetsreaktioner som karaktäriseras av kardiovaskulära, respiratoriska och kutana manifestationer.

Allergiliknande reaktioner, från lindriga till allvarliga reaktioner inklusive chock, kan uppträda (se även avsnitt 4.8). De flesta av dessa reaktioner uppträder inom 30 minuter efter administrering. Födröjda reaktioner (efter timmar till dagar) kan dock uppträda.

Risken för överkänslighetsreaktioner är högre vid:

- tidigare reaktion mot kontrastmedel
- tidigare bronkialastma eller andra allergiska åkommor

Särskilt noggrann risk-nyttabedömning bör göras hos patienter med tidigare överkänslighet mot Ultravist eller något av Ultravists hjälpämnen, eller med tidigare överkänslighetsreaktion mot annat joderat kontrastmedel på grund av den ökade risken för överkänslighetsreaktioner (inklusive allvarliga reaktioner).

Sådana reaktioner är dock slumpmässiga och oförutsägbara till sin natur.

Patienter som får sådana reaktioner medan de tar betablockerare kan vara oemottagliga för behandlingseffekten hos betaagonister (se även avsnitt 4.5).

Om en allvarlig överkänslighetsreaktion skulle inträffa, löper patienter med kardiovaskulär sjukdom större risk för allvarliga reaktioner eller till och med reaktioner med dödlig utgång. På grund av risken för allvarliga överkänslighetsreaktioner efter administrering, rekommenderas observation av patienten efter proceduren.

Beredskap för att sätta in akuta åtgärder är nödvändig för alla patienter.

Hos patienter med ökad risk för akuta allergiliknande reaktioner, patienter som tidigare haft måttlig eller allvarlig akut reaktion, astma eller allergi som krävt medicinsk behandling, kan förebyggande medicinering med kortikosteroider övervägas.

Störningar i tyreoidaefunktionen

Särskilt noggrann risk-nyttabedömning bör göras hos patienter med känd eller misstänkt hypertyreos eller struma, eftersom kontrastmedel som innehåller jod kan inducera hypertyreos och tyreotoxisk kris hos dessa patienter. Tyreoidaefunktionen bör därför testas innan administrering av Ultravist och/eller förebyggande tyreostatisk medicinering övervägas hos patienter med känd eller misstänkt hypertyreos.

Tyreoidaefunktionstester kan påvisa hypotyreos eller övergående tyreoidaefunktionsnedsättning efter administration av jodinhållande kontrastmedel både hos vuxna och barn. Risken för hypotyreos hos patienter med känd eller misstänkt thyroideasjukdom måste bedömas före användning av jodhaltiga kontrastmedel.

Pediatrisk population

Störningar i tyreoideafunktionen i form av hypotyreos eller övergående sköldkörtelsuppression har rapporterats hos pediatrika patienter yngre än 3 år både efter engångsexponering och flera exponeringar för jodhaltiga kontrastmedel. Incidensen har rapporterats vara mellan 1 % och 15 % beroende på åldern hos patienten och dosen av det jodhaltiga kontrastmedlet och ses mer ofta hos nyfödda och för tidigt födda barn. Nyfödda barn kan också exponeras via modern under graviditeten. Lägre ålder, mycket låg födelsevikt, prematur födsel, underliggande medicinska tillstånd som påverkar tyreoideafunktionen, inläggning på neonatal eller pediatrik intensivvårdsavdelning samt medfödda hjärtsjukdomar förknippas med en ökad risk för hypotyreos efter exponering för jodhaltiga kontrastmedel. Pediatrika patienter med medfödda hjärtsjukdomar kan utgöra en särskild riskgrupp då de ofta kräver höga doser kontrastmedel under invasiva hjärtingrepp. En underaktiv sköldkörtel tidigt i livet kan vara skadligt för den kognitiva och neurologiska utvecklingen och kan kräva ersättningsbehandling med sköldkörtelhormon. Efter exponering för jodhaltiga kontrastmedel bör övervakningen av tyreoideafunktionen anpassas efter underliggande riskfaktorer, i synnerhet hos nyfödda och för tidigt födda barn.

CNS-sjukdomar

Hos patienter med CNS-sjukdomar kan risken för neurologiska komplikationer öka i samband med administrering av Ultravist. Neurologiska komplikationer är mer frekventa vid cerebral angiografi och relaterade procedurer.

Encefalopati har rapporterats vid användning av iopromid (se avsnitt 4.8). Kontrastinducerad encefalopati kan manifesteras med symtom och tecken på neurologisk dysfunktion såsom huvudvärk, synstörning, kortikal blindhet, förvirring, krampanfall, förlust av koordinationsförmåga, hemipares, afasi, medvetlöshet, koma och cerebralt ödem. Symtomen uppstår vanligen inom minuter till timmar efter administrering av iopromid och avklingar i allmänhet inom några dagar.

Försiktighet bör iaktas när kramptröskeln hos patienten kan vara sänkt, som till exempel när patienten har en tidigare historia av krampanfall eller samtidigt får vissa andra läkemedel. Faktorer som ökar blod-hjärnbarriärens genomsläpplighet underlättar kontrastmedlets passage till cerebral vävnad med risk för CNS-reaktioner, exempelvis encefalopati.

Vid misstanke om kontrastinducerad encefalopati ska lämplig medicinsk behandling sättas in och administrering av iopromid får inte upprepas.

Hydrering

Adekvat hydreringsstatus måste garanteras i samband med intravaskulär administrering av Ultravist (se även avsnitt "Intravaskulär användning", *Akut njurskada*). Detta berör särskilt utsatta patienter med exempelvis multipelt myelom, diabetes mellitus, polyuri, oliguri, hyperurikemi samt nyfödda, spädbarn, barn och äldre patienter.

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30-59 ml/min/1,73m²) har förebyggande intravenös vätskebehandling inte visats ha någon njurskyddande effekt. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) och samtida hjärtbesvär kan förebyggande IV hydrering leda till ökade hjärtskomplikationer (se även avsnitt *Akut njurskada*, *Hjärt- kärlsjukdom* och avsnitt 4.8 "Biverkningstabell").

Oro

Uttalad spänning, oro och smärta kan öka risken för eller intensifiera kontrastmedelsrelaterade biverkningar. För dessa patienter bör graden av oro minimeras i största möjliga mån.

Sensitivitetstest

Sensitivitetstester med en låg dos av kontrastmedel rekommenderas inte då dessa inte har något förutsägbart värde. Dessutom har sensitivitetstester i enskilda fall lett till allvarliga överkänslighetsreaktioner eller till och med reaktioner med dödlig utgång.

Ultravist innehåller natrium

Ultravist innehåller mindre än 23 mg (1 mmol) natrium per dos (baserat på den genomsnittliga dosen för en person som väger 70 kg) och är därför så gott som natriumfritt.

Äldre

Äldre har ofta underliggande vaskulära och neurologiska sjukdomar och löper därför en ökad risk för biverkningar till följd av kontrastmedel.

Intravaskulär användning

Akut njurskada

Akut njurskada (AKI), i form av övergående nedsättning av njurfunktionen kan uppträda efter intravaskulär administrering av Ultravist. I sällsynta fall kan akut njursvikt förekomma.

Risikfaktorer inkluderar:

- befintlig njurinsufficiens (se avsnitt 4.2 "Patienter med nedsatt njurfunktion")
- vätskebrist
- diabetes mellitus
- multipelt myelom/paraproteinemi
- upprepade och/eller höga doser av Ultravist

- Undvik ytterligare påfrestning på njurarna i form av nefrotoxiska läkemedel, orala kolecystografimedel, arteriell agaff, renal arteriell angioplasti, större operationer etc. till kontrastmedlet har utsöndrats.
- Uppskjut ny kontrastmedelsundersökning till den renala funktionen återgår till samma funktion som före undersökningen.

Patienter på dialys kan ges kontrastmedel vid röntgenundersökning eftersom joderade kontrastmedel elimineras under dialys.

Hjärt- kärlsjukdom

Det föreligger en ökad risk för kliniskt relevanta hemodynamiska förändringar och arytmier hos patienter med allvarlig hjärtsjukdom eller svår kranskärlssjukdom.

Administrering av kontrastmedel kan leda till uttalad hemodynamisk förändring hos patienter med klaffsjukdom och pulmonell hypertension. Reaktioner som innebär ischemiska EKG-förändringar och större arytmier är vanligare hos äldre patienter och hos patienter med befintlig hjärtsjukdom.

Intravenös injektion av kontrastmedel kan utlösa pulmonellt ödem hos patienter med hjärtsvikt.

Feokromocytom

Risk för hypertensiv kris. Premedicinering med alfareceptorblockerare rekommenderas.

Autoimmuna sjukdomar

Hos patienter med autoimmun sjukdom har allvarlig vaskulit och Stevens-Johnson-liknande syndrom rapporterats.

Myastenia gravis

Administrering av joderat kontrastmedel kan förvärra symtomen av myastenia gravis.

Alkoholism

Försiktighet måste också iaktas vid alkohol- eller drogberoende på grund av eventuell sänkt kramptröskel.

Tromboembolisk reaktion

Icke-joniska kontrastmedel har ytterst låg påverkan på normala fysiologiska egenskaper. En följd av detta är att icke-joniska kontrastmedel in vitro har lägre antikoagulationsaktivitet än joniska. Ett antal faktorer inklusive behandlingens längd, antal injektioner, kateter och sprutmaterial, underliggande sjukdomsbild samt samtidig läkemedelsbehandling kan bidra till utvecklingen av tromboemboliska händelser i kombination med kontrastmedlet. Under vaskulär kateterisering ska man därför vara medveten om detta och vara noggrant uppmärksam på den angiografiska tekniken, spola katetern frekvent med fysiologisk koksaltlösning (om möjligt med tillsats av heparin) samt minimera längden av undersökningen för att minimera risken av undersökningsrelaterad trombos och emboli.

Användning av plastsprutor i stället för glassprutor har i rapporter minskat, men inte eliminerat, risken för koagulation.

Försiktighet rekommenderas till patienter med homocystinuri på grund av risken för trombos eller emboli.

Kontrastförstärkt mammografi (CEM)

Kontrastförstärkt mammografi leder till högre patientexponering för joniserande strålning än konventionell mammografi. Stråldosen beror på bröstets tjocklek, typ av mammografiutrustning och enhetens systeminställningar. Den totala stråldosen vid CEM ligger kvar under den tröskel som definieras i internationella riktlinjer för mammografi (under 3 mGy).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Biguanider (metformin): hos patienter med akut njursvikt eller allvarlig kronisk njursjukdom kan eliminationen av biguanid reduceras, vilket leder till ackumulering och utveckling av mjölksyreacidos. Eftersom användningen av Ultravist kan leda till nedsatt njurfunktion eller förvärrad nedsatt njurfunktion, kan patienter som behandlas med metformin löpa ökad risk för att utveckla mjölksyreacidos, framför allt de som tidigare drabbats av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4, "Intravaskulär användning" – "Akut njurskada"). Beroende på njurfunktionen bör ett avbrott i metforminadministreringen övervägas.

Interleukin-2: Tidigare behandling (flera veckor) med Interleukin-2 är associerad med en ökad risk för fördröjda reaktioner med Ultravist.

Radioaktiva isotoper: I samband med diagnos och behandling av sjukdomar i tyreoida med tyreotropiskt radioaktiva isotoper kan upptaget av de radioaktiva isotoperna hämmas i flera veckor efter administrering med Ultravist.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Djurstudier visar inte på några skadliga effekter avseende graviditet, embryo- och fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling efter diagnostisk administrering av iopromid i människa. Under graviditet bör Ultravist, tills ytterligare erfarenhet föreligger, ges först efter särskilt övervägande.

Amning

Säkerheten för barn som ammas har inte undersökts. Kontrastmedel utsöndras till ringa grad i bröstmjölken. Det är inte troligt att barn som ammas påverkas (se även avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet *Störningar i tyreoidfunktion*).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Biverkningsprofilen för Ultravist baseras på data från studier hos fler än 3 900 patienter före försäljningsgodkännande och fler än 74 000 patienter efter försäljningsgodkännande, liksom data från spontana rapporter och från litteraturen.

De vanligast observerade biverkningarna ($\geq 4\%$) hos patienter som ges Ultravist är huvudvärk, illamående och vasodilatation.

De allvarligaste biverkningarna hos patienter som ges Ultravist är anafylaktoid chock, andningsuppehåll, bronkospasm, larynxödem, farynxödem, astma, koma, hjärninfarkt, stroke, hjärnödem, kramper, arrytm, hjärtstillestånd, myokard ischemi, hjärtinfarkt, hjärtsvikt, bradykardi, cyanos, hypotension, chock, dyspné, pulmonellt ödem, andningsinsufficiens och aspiration.

Biverkningstabell

Biverkningar som rapporterats vid användning av Ultravist kan ses i tabellen nedan. Biverkningarna klassificeras enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem. Den lämpligaste MedDRA-termen används för att beskriva en viss biverkning och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Biverkningar från kliniska studier klassificeras enligt sina frekvenser.

Frekvensgrupperingarna definieras enligt följande konvention:

vanliga ($\geq 1/100$ till $<1/10$)

mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $<1/100$)

sällsynta ($\geq 1/10000$ till $<1/1000$)".

Biverkningar som endast identifierats efter försäljningsgodkännande och vars frekvens inte kunnat fastställas, listas under "ingen känd frekvens".

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar eller efter försäljningsgodkännande för patienter som behandlats med Ultravist

Systemorgan-klass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner/anafylaktisk		

Systemorgan-klass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		reaktion (t.ex. anafylaktisk chock*, andningsuppehåll*, bronkospasm*, laryngealt ödem*, faryngealt ödem*, ansiktsödem, tungödem, laryngo/faryngo-spasm*, astma*, konjunktivit, tårflöde, nysningar, hosta, mukosalt ödem, rinit, heshet, halsirritation, urtikaria, pruritus, angioödem)		
Endokrina systemet				Förändring av tyreoideafunktionen, Tyreotoxisk kris
Psykiska störningar			Oro	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk Dysgeusi	Vasovagal reaktion, Förvirrat tillstånd, Rastlöshet, Parestesi/hypestesi, Somnolens		Koma*), Cerebral ischemi/infarkt*), Stroke*), Hjärnödem ^{a)} *), Kramper*), Övergående kortikal blindhet ^{a)} , Medvetsslöshet, Upphetsning, Minnesförlust, Tremor, Problem med talet, Pares/förlamning, Kontrastinducerad encefalopati
Ögon	Suddig syn/Syn-störningar			
Öron och balansorgan				Hörselförändring
Hjärtat	Bröstmärta/obehag	Arrytmi*)	Hjärtstillestånd*), Myokardischemi*),	Hjärtinfarkt*), Hjärtsvikt*), Bradykardi*),

Systemorgan-klass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			Palpitationer	Takykardi *), Cyanos*)
Blodkärll	Hypertension Vasodilatation	Hypotension*)		Chock*), Tromboemboliska reaktioner ^{a)} Vasospasm ^{a)}
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné *)		Lungödem*), Respiratorisk insufficiens *), Aspiration*)
Magtarmkanalen	Kräkningar Illamående	Magsmärt		Sväljsvårigheter, Svullnad av salivkörtlar, Diarré
Hud och subkutan vävnad				Toxiska hudreaktioner (t.ex. Stevens- Johnsons syndrom eller Lyells syndrom), Utslag, Erytem, Hyperhidros, Akut generaliserad exantematös pustulos, Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Kompartmentsyndrom vid extravasering ^{a)}
Njurar och urinvägar				Akut njurskada ^{a)} , Akut njursvikt ^{a)}
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta, Reaktioner vid injektionsstället (t.ex. smärta, värmekänsla, ödem, inflammation och skador på mjuk vävnad vid extravasering), Värmekänsla	Ödem		Obehagskänsla (sjukdomskänsla), Rysningar, Blekhet
Undersökningar				Varierad kroppstemperatur

Systemorgan-klass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
-------------------------------	---------	----------------	-----------	--

*) Livshotande och/eller fall med dödlig utgång har rapporterats

a) endast sett vid intravaskulär användning

§) Reaktionen har rapporterats endast under studier efter marknadsföring (okänd frekvens)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Resultat från toxikologiska studier på djur visar inte på någon risk för toxicitet efter användandet av Ultravist.

Intravaskulär överdos

Symptom på vätske- och elektrolyttrubbningar, njursvikt, kardiovaskulära och pulmonella komplikationer kan förekomma. I händelse av oavsiktlig intravaskulär överdos rekommenderas att behandlingen inriktas på stöd av vitala funktioner, förlusten av vatten och elektrolyter bör ersättas. Njurfunktionen bör kontrolleras i minst tre dygn. Om nödvändigt kan Ultravist tas bort med dialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Joderade röntgenkontrastmedel

ATC-kod: V08AB05

Ultravist är ett röntgenkontrastmedel i form av en stabil vattenlösning av en trijoderad ej dissocierad kemisk förening med det generiska namnet iopromid.

Kontrastförstärkt mammografi (CEM)

Nio studier, inkluderande 1 531 patienter, fokuserade på diagnostisk prestanda vid relevanta inställningar.

I studier som utvärderade misstänkta lesioner visade CEM en sensitivitet på 96,9 % till 100 % och en specificitet på 69,7 % till 87 %, jämfört med digital mammografi med en sensitivitet på 96,9 % och en specificitet på 42,0 %.

I studier som utvärderade noggrannheten hos CEM jämfört med andra diagnostiska modaliteter visade CEM en sensitivitet på 100 % och ett negativt prediktivt värde (NPV) på 100 % jämfört med MR (93 % och 65 %, p=0,04 respektive p <0,001). Vid jämförelse med

fullfärlt digital mammografi (FFDM) kombinerad med ultraljud, visade CEM en sensitivitet på 92,3 % jämfört med 89,8 %, $p < 0,05$, positivt prediktivt värde (PPV) (93 % jämfört med 88,7 %, $p < 0,01$) och noggrannhet (90,2 % jämfört med 87 %, $p < 0,05$).

Hos patienter med kontraindikationer för MR korrelerade klassificering med både mammografi och CEM signifikant med histopatologisk klassificering. CEM visade en sensitivitet på 98,8 % och en specificitet på 54,55 % jämfört med 89,16 % respektive 36,36 % för mammografi.

I studier som utvärderade bedömning och stadieindelning av bröstcancer före kirurgi visade CEM en sensitivitet, specificitet, PPV, NPV och noggrannhet på 93 %, 98 %, 90 %, 98 % respektive 97 %. CEM ändrade den fastställda operationsplanen i 18,4 % av fallen.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Distribution

Iopromid distribueras mycket snabbt extracellulärt efter intravaskulär administrering, med en total distributionsvolym på 0,2 L/kg. Halveringstiden är 3 minuter.

Plasmaproteinbindningsgraden är ca 1 % vid en koncentration på 1,2 mg I/ml. Djurstudier tyder på att iopromid inte passerar en intakt blod-hjärnbarriär, men att en mindre mängd kan passera placenta. Fem minuter efter en intravenös bolusinjektion av Ultravist 300 återfanns 28 ± 6 % av dosen i plasma, oberoende av dosstorlek.

Metabolism

Inga metaboliter har påvisats i människa efter administrering av kliniskt relevanta doser av iopromid.

Elimination

Halveringstiden hos patienter med normal njurfunktion är cirka två timmar, oberoende av dosstorlek, och totalclearance är ca 100 ml/min. Vid rekommenderade doser elimineras iopromid nästan uteslutande oförändrat genom glomerulär filtration, och efter 24 timmar har cirka 92 % av dosen utsöndrats renalt.

Hos patienter med njursvikt i slutstadiet kan icke-joniska kontrastmedel elimineras med hjälp av dialys.

Eliminationen påverkas inte hos patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

I studier har inga eller endast ringa lokala biverkningar visats på blodkärl, paravenös vävnad, subarachnoidalrummet och mucosa. Studierna omfattade enstaka såväl som upprepad intravenös administrering samt intramuskulär, paravenös, intraperitoneal, intratekal, konjunktival och intraarteriell bolusadministrering.

Studier avseende kontaktallergisk effekt har inte visat på någon allergisk potential.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumkalciumedetat, trometamol, saltsyra (pH-justerare), natriumhydroxid (pH-justerare) och vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Kontrastmedel ska inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Lagringstid i bruten förpackning: 10 timmar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30° C, ljuskänsligt, skyddas för röntgenstrålar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska - glastyp I

Flaska - glastyp II

Gummipropp: klorobutyl eller bromobutyl elastomer, grå

150 mg och 240 mg:

Förfylld cylinderampull för autoinjektor-

Sprutcylinder: cykloolefinpolymer, färglös, silikoniserad med silikonolja

Kolvpropp: polyisopren, typ I, silikoniserad med silikonolja

Spetslock: polyisopren, typ I, silikoniserad med silikonolja

Hård kärna: polykarbonat

Skyddslock: polypropylen

300 mg och 370 mg:

Förfylld cylinderampull för autoinjektor-

Sprutcylinder: cykloolefinpolymer, färglös, silikoniserad med silikonolja

Kolvpropp: polyisopren, typ I eller brombutyl mörkgrå, silikoniserad med silikonolja

Spetslock: polyisopren, typ I, silikoniserad med silikonolja

Hård kärna: polykarbonat

Skyddslock: polypropylen

150 mg: 10x50 ml

240 mg: 10x20 ml, 10x50 ml, 10x100 ml, 10x 200 ml

300 mg: 10x20 ml, 10x50 ml, 10x75 ml, 10x100 ml, 10x200 ml, 8x500 ml

Förfylld cylinderampull för autoinjektor: 10x75, 10x100, 10x125 och 10x150 ml (storlek på cylinderampull 200 ml)

370 mg: 10x30 ml, 10x50 ml, 10x100 ml, 10x200 ml, 8x500 ml

Förfylld cylinderampull för autoinjektor 10x75, 10x100, 10x125 och 10x150 ml (storlek på cylinderampull 200 ml)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kontrastmedel bör inspekteras visuellt innan användning. Kontrastmedel som är missfärgat, innehåller partiklar (inklusive kristaller) eller i defekt behållare ska inte användas. Då Ultravist är en högkoncentrerad lösning kan kristallisering (mjölkaktigt utseende och/eller fällning på botten, eller flytande kristaller) förekomma i mycket sällsynta fall. Lösningen bör vara kroppstempererad för att minska känslan av smärta eller obehag vid injektionen. Detta minskar också viskositeten vilket gör lösningen lättare att injicera. Om värmeskåp används ska inte fler flaskor än vad som beräknas åtgå under en dag värmas till 37 ° C. Om flaskan skyddas mot dagsljus påverkas inte den kemiska renheten vid längre tids uppvärmning, men uppvärmningsperioden bör inte överskrida tre månader.

Injektionsflaskor

Kontrastmedlet ska inte dras upp i sprutan eller infusionsflaskan kopplad till infusionsset förrän omedelbart före undersökningen. Gummimembranet i flaskan får endast penetreras en gång för att förhindra att partiklar från gummit hamnar i flaskan. Kanyler med lång spets och diameter av maximalt 18 G rekommenderas för genomborring av gummikorken och uppdragning av kontrastmedlet. Den kontrastmedelslösning som inte förbrukas vid en patientundersökning ska kasseras.

500 ml flaskor

Gummimembranet i flaskan får endast penetreras en gång. Ultravist skall administreras med hjälp av en autoinjektor eller annan godkänd metod som säkerställer kontrastmedlets sterilitet. Steril produkt (t.ex. transferset med backventil) godkänd för multipel överföring av kontrastmedel från flaska till injektorns spruta skall användas. Slangsetet mellan injektorn och patienten måste bytas efter varje patient. Slangsetet samt autoinjektorns alla förbrukningsdelar kasseras då flaskan är tom eller tio timmar efter det att förpackningen brutits. Ytterligare instruktioner från tillverkare skall alltid följas. Oanvänd Ultravist i öppnad förpackning ska kasseras 10 timmar efter det att förpackningen öppnats.

Förfylld cylinderampull för autoinjektor

Administrering av Ultravist skall utföras av kvalificerad personal med hjälp av godkänd metod och utrustning. Steril teknik måste användas för alla injektioner med kontrastmedel. Instruktioner från materialtillverkaren skall alltid följas. Den kontrastmedelslösning som inte förbrukas vid en patientundersökning skall kasseras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AB
Box 606
SE-169 26 Solna
Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ultravist 150 mg I/ml: 11232
Ultravist 240 mg I/ml: 10421
Ultravist 300 mg I/ml: 10411
Ultravist 370 mg I/ml: 10412

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Ultravist 150 mg I/ml: 1990-09-14 / 2010-09-14

Ultravist 240 mg I/ml: 1986-06-13 / 2010-09-14

Ultravist 300 mg I/ml: 1986-06-13 / 2010-09-14

Ultravist 370 mg I/ml: 1986-06-13 / 2010-09-14

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-14