

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ultravist 623 mg/ml süste- või infusioonilahus

Ultravist 769 mg/ml süste- või infusioonilahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 623 mg või 769 mg jopromiidi (vastavalt 300 mg või 370 mg joodi).

INN. *Iopromidum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga ml sisaldab 0,000534 mmol naatriumi (vastab 0,0123 mg naatriumile).

See ravimpreparaat sisaldab naatriumi vähem kui 1 mmol (23 mg) annuse kohta (arvutatuna 70 kg kaaluva patsiendi keskmise annuse kohta), st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süste- ja infusioonilahus

Ultravist on selge, värvitust kahvatukollase värvuseni lahus.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Ravim on ainult diagnostiliseks kasutamiseks.

Ultravist 623 mg/ml

Kontrastsuse tõstmine kompuutertomograafial, arteriograafia ja venograafia (sealhulgas intraarteriaalne/intravenoosne digitaalne subtraktsioonangiograafia); intravenoosne urograafia, kehaõõnte kontrasteerimine (artrograafia), välja arvatud subarahnoidaalse ruumi uuringud.

Ultravist 769 mg/ml

Kontrastsuse tõstmine kompuutertomograafial, arteriograafia ja venograafia (sealhulgas intraarteriaalne/intravenoosne digitaalne subtraktsioonangiograafia), angiokardiograafia; intravenoosne urograafia; kehaõõnte kontrasteerimine (artrograafia), välja arvatud subarahnoidaalse ruumi uuringud.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### 4.2.1 Üldine teave

Soojendamine enne kasutamist

Kontrastaine soojendamine kehatemperatuurini enne manustamist muudab protseduuri paremini talutavaks ning tänu madalamale viskoossusele kontrastaine ka kergemini süstitavaks.

Lisateavet vt lõigust 6.6.

#### 4.2.2 Annustamine intravaskulaarse kasutamise puhul

Annus kohandatakse vastavalt patsiendi vanusele, kehakaalule, kliinilise küsimuse asetusele ja uurimistehnikale.

Annused on soovitava iseloomuga ning on arvatud keskmise annusena normaalse täiskasvanu kohta, kes kaalub 70 kg. Annused on antud üksiksüstena või kehakaalu kilogrammi (kg) kohta.

Annused kuni 1,5 g joodi kehakaalu kg kohta on üldiselt hästi talutavad.

Soovitavad annused ühekordseks süsteks:

<b>Konventsionaalne angiograafia</b>		
Aordikaare angiograafia	50-80 ml	Ultravist 623 mg/ml
Selektiivne angiograafia	6-15 ml	Ultravist 623 mg/ml
Torakaalne aortograafia	50-80 ml	Ultravist 623 mg/ml või 769 mg/ml
Abdominaalne aortograafia	40-60 ml	Ultravist 623 mg/ml
Arteriograafia:		
Ülajäsemed:	8-12 ml	Ultravist 623 mg/ml
Alajäsemed:	20-30 ml	Ultravist 623 mg/ml
Angiokardiograafia:		
Südame vatsakesed	40-60 ml	Ultravist 769 mg/ml
Intrakoronaarne	5-8 ml	Ultravist 769 mg/ml
Venograafia:		
Ülajäsemed	15-30 ml	Ultravist 623 mg/ml
Alajäsemed	30-60 ml	Ultravist 623 mg/ml

#### **Intravenoosne DSA**

30-60 ml Ultravist'i intravenoosse boolussüstena (süstekiirus: 8-12 ml/s *v.cubitalisesse*; 10-20 ml/s *v. cavasse*) on soovitatav vaid kere suurte veresoonte demonstreerimisel. Kontrastaine kontaktaiega veeni seinaga saab lühendada, kui kohe peale kontrastaine manustamist süstida uhtmiseks boolussüstena 20-40 ml füsioloogilist lahust.

Täiskasvanutele:

30-60 ml Ultravist'i.

#### **Intraarteriaalne DSA**

Tavaliseks angiograafiaks kasutatavaid annuseid ja kontsentratsioone tuleb intraarteriaalse DSA korral vähendada.

#### **Kompuutertomograafia (CT)**

Kui vähegi võimalik, tuleks kontrastainet süstida intravenoosse boolussüstena, eelistatavalt injektori abil. Aeglaste skannerite jaoks soovitatakse poole koguannuse manustamist boolussüstena ja ülejäänud koguse manustamist 2 – 6 minuti jooksul, et tagada suhteliselt konstantne (kuigi mitte maksimaalne) kontrastaine kontsentratsioon veres.

Spiraalkompuutertomograafia üksik ja eriti mitme lõigu tehnika võimaldab kiiret andmete voo vastuvõttu ühe hingetõmbe ajal. Intravenoosse boolussüste (80-150 ml Ultravist 623 mg/ml) efekti optimeerimiseks huvipiirkonnas (piik, aeg ja kontrastsuse kestus) on tungivald soovitatav kasutada injektorit.

- Kogu keha kompuutertomograafia

Kogu keha kompuutertomograafia korral sõltuvad vajalik kontrastaine kogus ja manustamise kiirus uuritavatest organitest, diagnostilise probleemi olemusest, eelkõige aga olemasolevast aparaadist (skanneerimise aeg ja kujutise reprodutseerimise aeg).

- Kraniaalne kompuutertomograafia

Täiskasvanud:

Ultravist 623 mg/ml: 1,0 – 2,0 ml/kg kehakaalu kohta

Ultravist 769 mg/ml: 1,0 – 1,5 ml/kg kehakaalu kohta

### Intravenoosne urograafia

Lastele on ebaküpse nefroni füsioloogiliselt piiratud kontsentratsioonivõime tõttu vajalikud suhteliselt suured kontrastaine kogused.

Soovitatavad on järgmised annused:

Vastsündinu (< 1 kuu)	1,2 g I/kg	= 4,0 ml/kg	Ultravist 623 mg/ml
		= 3,2 ml/kg	Ultravist 769 mg/ml
Imikud (1 kuu-2 aastat)	1,0 g I/kg	= 3,0 ml/kg	Ultravist 623 mg/ml
		= 2,7 ml/kg	Ultravist 769 mg/ml
Lapsed (2-11 aastat)	0,5 g I/kg	= 1,5 ml/kg	Ultravist 623 mg/ml
		= 1,4 ml/kg	Ultravist 769 mg/ml
Teismelised ja täiskasvanud	0,3 g I/kg	= 1,0 ml/kg	Ultravist 623 mg/ml
		= 0,8 ml/kg	Ultravist 769 mg/ml

Annuse suurendamine täiskasvanutel on võimalik juhul, kui see on vajalik erinäidustustel.

### Salvestusajad

Kui on kinni peetud ülaltoodud annustamisest ning Ultravist'i on manustatud 1-2 minutit, muutub neeru parenhüüm tavaliselt kontrastseks 3-5 minutiga ning neeruvaagen koos kuseteedega 8-15 minuti jooksul pärast manustamise algust. Varasem aeg tuleb valida noorematele ning hilisem vanematele patsientidele.

Tavaliselt on soovitatav teha esimene salvestus 2-3 minutit pärast kontrastaine manustamist. Vastsündinute, imikute ja kahjustunud neerufunktsiooniga patsientide puhul võivad hilisemad salvestused parandada kuseteede nähtavust.

### 4.2.3 Annustamisjuhiseid kehaõõnsuste uuringuteks

Artrograafia, hüsterosalpingograafia ja ERCP (endoskoopiline retrograadne kolangiopankreatograafia) ajal tuleks kontrastaine süstetel rakendada fluoroskoopilist kontrolli.

### Soovitavad annused ühekordseks uuringuks:

Annus sõltub vanusest, kehamassist, üldseisundist, kliinilise küsimuse asetusest, uurimistehnikast ja uuritavast piirkonnast. Annused on soovitava iseloomuga ning on arvutatud keskmise annusena normaalse täiskasvanu kohta.

Artrografia: 5-15 ml Ultravist'i.

ERCP: Annus sõltub üldjuhul kliinilise küsimuse asetusest ja uuritava piirkonna suurusel.

Muu: Annus sõltub üldjuhul kliinilise küsimuse asetusest ja uuritava piirkonna suurusel.

#### **4.2.4 Lisainfo patsientide erirühmade kohta**

- Vastsündinud (< 1 kuu) ja väikelapsed (1 kuu – 2 aastat)

Imikud (< 1 aasta) ja eriti vastsündinud on tundlikud elektrolüütide tasakaalu ja hemodünaamika muutustele. Seega tuleb erilist tähelepanu pöörata manustatava kontrastaine annusele, radioloogilise protseduuri läbiviimise tehnikale ning patsiendi seisundile.

- Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)

Kliinilises uuringus ei täheldatud erinevusi jopromiidi farmakokineetikas eakate (üle 65-aastaste) ja nooremate patsientide vahel. Seetõttu ei ole eakatel annuse kohandamise kohta erilisi soovitusi v.a need, mida on kirjeldatud lõigus 4.2.2.

- Maksakahjustusega patsiendid

Kahjustunud maksafunktsioon ei mõjuta jopromiidi eliminatsiooni, kuna ainult 2% annusest eritub roojaga ja jopromiid ei metaboliseeru. Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

- Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel pikeneb jopromiidi eliminatsioon, kuna jopromiid eritub peaaegu ainult muutumatul kujul neerude kaudu. Vähendamaks riski kontrastainest tingitud lisanduva neerukahjustuse tekkeks juba olemasoleva neerukahjustuse korral, tuleb neil patsientidel kasutada minimaalset võimalikku annust (vt ka lõik 4.4 ja 5.2).

#### **4.3 Vastunäidustused**

Absoluutsed vastunäidustused Ultravist'i kasutamisele puuduvad.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### **4.4.1 Kõigi näidustuste korral**

- Ülitundlikkusreaktsioonid

Ultravist'i võib seostada anafülaktoidsete/ülitundlikkus- või teiste idiosünkraatiliste reaktsioonidega, mida iseloomustavad kardiovaskulaarsed, respiratoorsed ja kutaansed manifestatsioonid.

Võimalik on kergete kuni raskete allergiasarnaste reaktsioonide, sh šoki esinemine (vt lõik 4.8). Tavaliselt ilmnevad need reaktsioonid 30 minuti jooksul pärast kontrastaine manustamist, kuid esineda võib ka hilisreaktsioone (tunde või päevi hiljem).

Ülitundlikkusreaktsioonide esinemise risk on kõrgem, kui:

- patsiendil on eelnevalt esinenud ülitundlikkust mõne kontrastaine suhtes;
- patsiendil on esinenud bronhiaalastmat või allergiat.

Eriti hoolikalt tuleb riski/kasu suhet hinnata nende patsientide puhul, kellel on teadaolevalt ülitundlikkus Ultravist'i toimeaine või mõne selle abiaine suhtes, või kellel on eelnevalt esinenud ülitundlikkust mõne muu jodeeritud kontrastaine suhtes, sest neil patsientidel on kõrgenenud risk ülitundlikkusreaktsioonide (sh tõsiste reaktsioonide) tekkeks.

Sellised reaktsioonid on siiski ebaregulaarsed ning oma loomult ettearvamatud.

$\beta$ -blokaatoreid võtvad patsiendid võivad olla resistentsed ülitundlikkusreaktsioonide ravile  $\beta$ -agonistidega (vt ka lõik 4.5).

Kardiovaskulaarse haigusega patsiendid on enam ohustatud tõsiste või isegi fataalsete ülitundlikkusreaktsioonide suhtes.

Kontrastaine manustamise järgselt on soovitatav patsienti jälgida, sest esineb võimalus raskete ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks.

Kõigi patsientide puhul on vajalik valmisolek esmaabimeetmete kasutuselevõtuks.

Premedikatsiooni kortikosteroididega tuleb kaaluda patsientide puhul, kellel on suurenenud risk ägedate allergialaadsete reaktsioonide tekkeks, ning esinenud mõõdukaid või tõsiseid ägedaid reaktsioone, astmat või ravi vajavat allergiat.

- Kilpnäärme düsfunktsioon

Teadaoleva või kahtlustatava hüpertüreoidismi või struumaga patsientidel tuleb enne kontrastaine manustamist hoolikalt kaaluda kasu/riski suhet, sest jodeeritud kontrastained võivad sellistel patsientidel esile kutsuda hüpertüreoidismi või türetoksilise kriisi. Teadaoleva või kahtlustatava hüpertüreoidismiga patsientidel võib kaaluda kilpnäärme funktsiooni kontrollimist Ultravist'i manustamise eel ja/või ennetavate türeostaatiliste ravimite kasutamist.

Vastsündinute, eriti enneaegsete imikute puhul, kes on saanud Ultravist'i kas ema kaudu raseduse ajal või sünnijärgsel perioodil, on soovitatav jälgida kilpnäärme funktsiooni. Seda seetõttu, et liigne jood võib neil põhjustada ravi vajavat hüpotüreoidismi.

- KNS häired

Kesknärvisüsteemi häiretega patsientidel võib olla Ultravist'i manustamisel kõrgem risk neuroloogiliste komplikatsioonide tekkeks. Neuroloogilisi komplikatsioone esineb sagedamini tserebraalangiograafia ja sellega seotud protseduuride puhul.

Ettevaatus on vajalik alanenud krambilävega patsientide puhul, nt eelnevalt esinenud krampide ja teatud samaaegselt võetavate ravimite korral.

Hematoentsefaalse barjääri läbilaskvust suurendavad ained soodustavad kontrastaine tungimist ajukoosse, mis võib viia KNS reaktsioonide tekkeni.

- Vedeliku tarbimine

Kontrastainest tingitud nefrotoksilisuse tekkeriski vähendamiseks tuleb enne ja pärast Ultravist'i intravaskulaarset manustamist tagada patsiendil piisav hüdratsioon. Eriti oluline on see *myeloma multiplex*'i, *diabetes mellitus*'e, polüuuria, oliguuria, hüperurikeemia ning samuti ka vastsündinute, imikute, väikelaste ja vanurite korral.

- Ärevus

Väljendunud erutus, ärevus ja valu suurendavad kõrvaltoimete tekkeriski ning muudavad kontrastainega seotud reaktsioone intensiivsemateks. Sellistel patsientidel tuleb püüda vähendada ärevust.

- Eelnev testimine

Tundlikkuse testimist kontrastaine väikese annusega pole soovitatav läbi viia, kuna sel puudub ennetav väärtus. Tundlikkuse testid on vahel põhjustanud tõsiseid ning isegi fataalseid ülitundlikkusreaktsioone.

#### 4.4.2 Intravaskulaarne kasutamine

- Neerupuudulikkus

Ultravist'i intravaskulaarse manustamise järgselt võib esineda kontrastaine kasutamisest põhjustatud nefrotoksilisust, mis väljendub mööduva neerufunktsiooni kahjustusena. Mõnedel juhtudel võib esineda ägedat neerupuudulikkust.

Riskifaktoriteks on nt:

- eelnev neerupuudulikkus;
- dehüdratsioon;
- suhkurtõbi;
- *myeloma multiplex*/paraproteineemia;
- korduvate ja/või suurte Ultravist'i annuste manustamine.

Ultravist'i manustamisel tuleb kõigil patsientidel tagada piisav hüdratsioon.

Dialüüsi saavatel patsientidel, kelle neerufunktsioon ei ole säilinud, võib Ultravist'iga radioloogilisi uuringuid teha, kuna jodeeritud kontrastaine on dialüüsitav.

- Südame-veresoonkonna haigused

Raske südamehaiguse või südamepärgearteritõvega patsientidel on kõrgem risk kliiniliselt oluliste hemodünaamika muutuste ja arütmia tekkeks.

Südamepuudulikkusega patsientidel võib Ultravist'i intravaskulaarne manustamine põhjustada kopsuturse tekkimist.

- Feokromotsütoom

Feokromotsütoomiga patsientidel võib olla suurem risk hüpertensiivse kriisi tekkimiseks.

- *Myasthenia gravis*

*Myasthenia gravis*'e sümptomid võivad Ultravist'i mõjul ägeneda.

- Trombemboolia

Mitteioonsete röntgenkontrastainete bioloogiline aktiivsus on väiksem kui ioonsetel röntgenkontrastainetel. Oluliselt nõrgem on ka nende antikoagulatiivne toime *in vitro*. Lisaks kontrastainetele võivad trombemboolsete seisundite tekkele kaasa aidata mitmed faktorid k.a protseduuri pikkus, süstete arv, kateetri ja süstla materjal, varjatud haigusseisund ja koosmanustatavad ravimid. Seetõttu tuleb vaskulaarse kateteriseerimise teostamisel sellest teadlik olla ja angiograafilistel uuringutel mitteioonsete röntgenkontrastainetega pöörata erilist tähelepanu sellele, et kasutatavat kateetrit uhutaks sageli läbi füsioloogilise soolalahusega (võimalusel koos hepariiniga) ning et protseduuri kestus oleks võimalikult lühike, et vähendada protseduuriga seotud tromboosi ja emboolia riski.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Biguaaniidid (metformiin): ägeda neerupuudulikkusega või raske kroonilise neeruhaigusega patsientidel võib biguaaniidide eliminatsioon olla vähenenud, mis võib viia biguaaniidide kumulatsiooni ning laktatsidoosi tekkeni. Metformiinravi saavatel patsientidel (eriti eelneva neerukahjustuse esinemisel) on suurenenud risk laktatsidoosi tekkeks, kuna Ultravist'i manustamine võib põhjustada/süvendada neerufunktsiooni kahjustust (vt lõik 4.4 alalõigud „Intravaskulaarne kasutamine“ ja „Neerupuudulikkus“). Neerufunktsiooni hindamise alusel tuleb kaaluda metformiini manustamise katkestamist.

Interleukiin 2: eelnevat ravi interleukiin 2-ga (kuni mitu nädalat) seostatakse suurenenud hilisreaktsioonide esinemise riskiga Ultravist'i manustamise järgselt.

Radioisotoobid: vähenenud siduvusvõime tõttu radioisotoopide suhtes võib kilpnäärme kahjustuste diagnoosimine ja ravi türeotroopsete radioisotoopidega olla takistatud kuni mitu nädalat pärast Ultravist'i manustamist.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### **Rasedus**

Adekvaatseid kontrollitud uuringuid rasedatel ei ole läbi viidud. Mitteioonse kontrastaine kasutamise turvalisust rasedatel patsientidel ei ole piisavalt tõestatud. Kuna raseduse ajal on soovitatav vältida igasugust kiirguskoormust, siis juba ainuüksi sel põhjusel tuleb iga kord tõsiselt kaaluda röntgenuuringust (kas kontrastainega või ilma) saadavat kasu, kõrvutades seda uuringust tulenevate võimalike tagajärgedega.

Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule jopromiidi diagnostilise kasutamise järgselt inimestel.

##### **Imetamine**

Ultravist' i ohutusest rinnapiimatoidul olevatele imikutele ei ole uuringuid läbi viidud. Kontrastaine eritub rinnapiimaga väga väikeses koguses ning ei kujuta tõenäoliselt ohtu imikule (vt ka lõik 4.4 - „Kilpnäärme düsfunktsioon“).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ei ole teada.

#### **4.8. Kõrvaltoimed**

Ultravist'i ohutusprofiil põhineb enam kui 3900 patsiendiga läbi viidud turuletuleku eelsete ja enam kui 74 000 patsienti kaasanud turuletuleku järgsete uuringute andmetel, samuti spontaansetel kõrvaltoime teatistel ning kirjanduse andmetel.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed ( $\geq 4\%$ ) Ultravist'i kasutamisel on peavalu, iiveldus ja vasodilatatsioon.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed Ultravist'i kasutamisel on: anafülaktoidne šokk, hingamisseiskus, bronhospasm, kõriturse, neeluturse, astma, kooma, ajuinfarkt, insult, ajuturse, krambid, arütmia, südameseiskus, müokardi isheemia, müokardi infarkt, südamepuudulikkus, bradükardia, tsüanoos, hüpotensioon, šokk, düspnoe, kopsuturse, hingamispuudulikkus ja aspiratsioon.

Allolevas tabelis on ära toodud Ultravist'i kasutamisel esinenud kõrvaltoimed, mis on klassifitseeritud organsüsteemi klasside järgi (MedDRA versioon 13.0). Kindla kõrvaltoime, selle sünonüümide ja seotud seisundite kirjeldamiseks on kasutatud kõige sobivamat MedDRA terminit.

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed on klassifitseeritud esinemissageduste järgi järgnevalt: sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ),

aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ),

harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ).

Turuletuleku järgselt teatatud kõrvaltoimed ja mille esinemissagedust ei saa hinnata, on ära toodud tulbas „Teadmata“.

**Tabel 1. Ultravist'i kasutanud patsientidel kliinilistes uuringutes või turuletuleku järgselt esinenud kõrvaltoimed**

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
<b>Immuunsüsteemi häired</b>		Ülitundlikkus/ anafülaktoidsed reaktsioonid (anafülaktoidne šokk <sup>§*</sup> , hingamisseiskus <sup>§*</sup> , bronhospasm*, kõri-*, neelu-*, näoturse, keeleturse <sup>§</sup> , kõri/neeluspasm <sup>§</sup> , astma <sup>§*</sup> , konjunktiviit <sup>§</sup> , pisaravool <sup>§</sup> , aevastamine, kõha, limaskesta turse, riniit <sup>§</sup> , hääle kähedus <sup>§</sup> , kurguärritus <sup>§</sup> , nõgestõbi, sügelus, angioödeem)		
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>				Türeotoksiline kriis, kilpnäärme häired
<b>Psühhiaatrilised häired</b>			Ärevus	
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peapööritus, peavalu, maitsetundlikkuse häired	Vasovagaalne reaktsioon, segasusseisund, rahutus, paresteesia/ hüpesteesia, unisus		Kooma*, ajuisheemia/ ajuinfarkt*, insult*, ajuturse <sup>a*</sup> , krambid*, mööduv kortikaalne amauroos <sup>a</sup> ,



<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Teadmata</b>
				teadvusetus, agitatsioon, amneesia, treemor, kõnehäired, parees/paralüüs
<b>Silma kahjustused</b>	Hägune/kahjustatud nägemine			
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>				Kuulmishäired
<b>Südame häired</b>	Valu/ebamugavustunne rinnus	Arütmia*	Südameseiskus*, müokardi isheemia*, südamepekslemine	Müokardiinfarkt*, südamepuudulikkus*, bradükardia*, tahhükardia, tsüanoos*
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Hüpertensioon, vasodilatatsioon	Hüpotensioon*		Šokk*, trombemboolia <sup>a</sup> , vasospasm <sup>a</sup>
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Düspnoe*		Kopsuturse*, hingamispuudulikkus*, aspiratsioon*
<b>Seedetrakti häired</b>	Oksendamine, iiveldus	Kõhuvalu		Düsfaagia, süljenäärmete paistetus, kõhulahtisus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>				Bulloossed seisundid (nt Stevens-Johnsoni või Lyelli sündroom), lööve, erüteem, hüperhidroos
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>				Ekstravasatsiooni korral esinev kompartment-sündroom <sup>a</sup>
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>				Neerufunktsiooni kahjustus <sup>a</sup> , äge neerupuudulikkus <sup>a</sup>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Valu, erinevad süstekoha reaktsioonid (nt valu, kuumatunne <sup>§</sup> , turse <sup>§</sup> , põletik <sup>§</sup> ja ekstravasatsiooni korral esinev pehmete kudede kahjustus <sup>§</sup> ), kuumatunne	Turse		Halb enesetunne, külmavärinad, kahvatus
<b>Uuringud</b>				Kehatemperatuuri

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
				kõikumine

\* teatatud on eluohtlikest ja/või surmaga lõppenud juhtudest.

<sup>a</sup> ainult intravaskulaarse manustamise puhul.

<sup>§</sup> teatatud turuletuleku järgsel perioodil (esinemissagedus teadmata).

Lisaks eelmainitud kõrvaltoimetele võib ERCP puhul esineda järgnevaid kõrvaltoimeid: kõhunäärme ensüümide taseme tõus ja pankreatiit (esinemissagedus teadmata).

Müelograafia ja kehaõõnte uuringute korral ilmneb enamik kõrvaltoimetest mõni tund pärast manustamist.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Ägeda toksilisuse uuringutel loomadel selgus, et Ultravist'i manustamisega ei kaasne ägeda intoksikatsiooni ohtu.

- Intravaskulaarne üleannustamine

Sümptomite hulka võivad kuuluda vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häired, neerupuudulikkus, kardiovaskulaarsed ja pulmonaalsed komplikatsioonid.

Tahtmatu intravaskulaarse üleannustamise puhul on soovitatav jälgida vedeliku ja elektrolüütide taset ning neerufunktsiooni. Üleannustamise korral peaks ravi seisma elutähtsate funktsioonide toetamises.

Ultravist on dialüüsitarv (vt lõik 5.2).

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vesilahustuvad nefrotroopsed madalosmolaarsed röntgenkontrastained.  
ATC kood: V08AB05

Ultravist'is sisalduv kontrasti andev aine on jopromiid – mitteioonne, vesilahustuv, trijodineeritud isoftaalhappe derivaat molekulmassiga 791,12, milles kindlalt seotud jood neelab röntgenikiirgust.

Jopromiidi süste järgselt muutuvad nähtavaks veresooneid või kehaõõnsused, mida kontrastaine läbib, võimaldades seesmiste struktuuride radiograafilist visualisatsiooni, kuni märkimisväärse lahjenduse saabumiseni.

#### Füüsikalised-keemilised näitajad:

Ultravist süstelahuse füüsikalised-keemilised omadused alltoodud kontsentratsioonidel on järgmised:

Joodi kontsentratsioon (mg/ml)	300	370
Osmolaalsus 37°C juures (Osm/kg H <sub>2</sub> O)	0,59	0,77
Viskoossus (mPa·s)		
20°C juures	8,9	22,0
37°C juures	4,7	10,0
Tihedus (g/ml)		
20°C juures	1,328	1,409
37°C juures	1,322	1,399
pH	6,5-8,0	6,5-8,0

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Jopromiid käitub organismis sarnaselt teistele suure hüdrofiilsusega, bioloogiliselt inertsetele, neerude kaudu erituvatele ainetele (nt mannitool või inuliin).

- Imendumine ja jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt väheneb jopromiidi plasmakontsentratsioon kiirest tänu kiirele jaotumisele rakuvälises ruumis ja sellele järgnevale eritumisele. Tasakaaluolekus on jopromiidi jaotusruumala ligikaudu 16 l, mis vastab enam-vähem rakuvälise ruumi mahule.

Seondumine plasmavalkudega on vähene (ligikaudu 1%). Puuduvad viited selle kohta, et jopromiid läbiks kahjustamata hematoentsefaalbarjääri. Loomkatsetes läbis platsentaarbarjääri vaid väike kogus ainet (küülikute loodetes määrati  $\leq 0,3\%$  annusest).

Manustamisel ERCP käigus sapi- ja/või kõhunäärmejuhasse imenduvad jodeeritud kontrastained süsteemselt, saavutades maksimaalse plasmakontsentratsiooni 1...4 tundi pärast manustamist. Maksimaalsed seerumi joodi tasemed pärast keskmise annuse 7,3 g joodi manustamist olid ligikaudu 40 korda madalamad võrrelduna sarnase annuse intravenoosse manustamise järgselt saavutatud maksimaalsete tasemetega.

- Biotransformatsioon

Jopromiid ei metaboliseeru.

- Eritumine

Jopromiidi eritumise lõplik poolväärtusaeg on olenemata annusest ligikaudu 2 tundi.

Testitud annuste juures oli jopromiidi keskmine kogukliirens 106±12 ml/min, mis on sarnane renaaalse kliirensiga 102±15 ml/min. Seega eritub jopromiid peaaegu täielikult neerude kaudu. Ainult ligikaudu 2% manustatud annusest eritub väljaheitega 3 päeva jooksul.

Pärast intravenooset manustamist eritub 3 tunni jooksul ligikaudu 60% annusest uriiniga. 12 tunni jooksul oli eritunud ligikaudu 93% annusest, peaaegu täielik eritumine toimub 24 tunni jooksul.

ERCP käigus sapi- ja/või kõhunäärmejuhasse manustamise järgselt langesid joodi kontsentratsioonid uriinis manustamiselsetele tasemetele 7 päeva jooksul.

- Lineaarsus/mitte-lineaarsus

Jopromiidi farmakokineetilised parameetrid inimesel muutuvad proportsionaalselt annusega (nt  $C_{max}$ , AUC) või on annusest sõltumatud (nt  $V_{ss}$ ,  $t_{1/2}$ ).

- Omadused patsientide erirühmadel

#### Eakad (65-aastased ja vanemad)

Keskealistel (49...64 aastased) ja eakatel (65...70 aastased) ilma olulise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel oli plasma kogukliirens vahemikus 74...114 ml/min (keskealiste grupp, keskmine väärtus 102 ml/min) ja 72...110 ml/min (eakate grupp, keskmine väärtus 89 ml/min). See on ainult pisut vähem tervetel noortel mõõdetud väärtustest (88...138 ml/min, keskmine 106 ml/min). Individuaalsed eliminatsiooni poolväärtusajad olid vastavalt 1,9...2,9 tundi ja 1,5...2,7 tundi. Lõplikud poolväärtusajad on sarnased noortel tervetel vabatahtlikel mõõdetud väärtustega - 1,4...2,1 tundi. Väiksed erinevused tulenevad eest tingitud füsioloogilisest glomerulaarfiltratsiooni vähenemisest.

#### Lapsed

Jopromiidi farmakokineetikat ei ole lastel uuritud (vt lõik 4.2).

#### Neerupuudulikkusega patsiendid

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on glomerulaarfiltratsiooni vähenemise tõttu jopromiidi plasma poolväärtusaeg pikenenud.

Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel ( $80 > CL_{CR} > 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) vähenes plasma kliirens 49,4 ml/min/1,73m<sup>2</sup>-ni (CV=53%), raske neerufunktsiooni kahjustusega dialüüsist mittesõltuvatel patsientidel ( $CL_{CR} = 30...10$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) oli vastav näitaja 18,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CV=30%).

Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel ( $80 \geq CL_{CR} > 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) on keskmine lõplik poolväärtusaeg 6,1 tundi (CV=43%), raske neerufunktsiooni kahjustusega dialüüsist mittesõltuvatel patsientidel ( $CL_{CR} = 30...10$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) oli vastav näitaja 11,6 tundi (CV=49%).

6 tundi pärast manustamist oli kerge ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel eritunud uriiniga 38% annusest, raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel 26% annusest. Tervetel vabatahtlikel oli vastav näitaja üle 83%. 24 tunni jooksul pärast manustamist oli kerge ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel eritunud uriiniga 60% annusest, raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel 51% annusest. Tervetel vabatahtlikel oli vastav näitaja üle 95%.

Jopromiidi saab elimineerida hemodialüüsi teel. 3-tunnise hemodialüüsi seansi ajal eemaldatakse ligikaudu 60% jopromiidi annusest.

#### Maksakahjustusega patsiendid

Kahjustunud maksafunktsioon ei muuda jopromiidi eritumist, kuna vaid ligikaudu 2% manustatud annusest eritub roojaga.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

- Süsteemne toksilisus

Süsteemsed taluvuskatsed, mille käigus manustati iga päev kontrastainet intravenoosselt ja iga nädal intratekaalselt, ei andnud resultaate, mis räägiksid Ultravist'i diagnostilise annuse kasutamise vastu inimesel.

- Genotoksiline potentsiaal, tumorigeensus

Genotoksilise toime uuringutes (geeni-, kromosoomi- ja genoomi mutatsiooni testid) ei leitud Ultravist'i mutageenset efekti ei *in vitro*, ega ka *in vivo*.

Genotoksilise potentsiaali puudumise tõttu ning arvestades metaboolse stabiilsuse, farmakokineetika ja toksilise efekti puudumisega kiirelt kasvavale koele, puudub Ultravist'il tumorigeenne toime inimestele peale ühekordset manustamist.

- Paikne taluvus ja kontaktsensibiliseeriv potentsiaal

Uuringud lokaalse taluvuse suhtes viitasid pärast ühekordset ja mitmekordset intravenoosset ja ühekordset intraarteriaalset, intramuskulaarset, paravenoosset, intarperitoneaalset, intratekaalset ja konjunktivaalset manustamist sellele, et kahjustav toime inimese veresoonte, paravenoosse koe, subarahnoidaalse ruumi või inimese limaskestast suhtes on olematu või vähene.

Uuringud kontaktsensibiliseeriva toime osas ei näidanud sellise toime võimalust.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

kaltsiumdinaatriumedetaat  
vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)  
trometamool  
süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Võimaliku sobimatuse ärahoidmiseks ei tohi Ultravist'i teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

10 tundi pärast sisepakendi esmast avamist.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida valguse ja ioniseeriva kiirguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Pakendi suurused:

Ultravist 623 mg/ml

- viaalid 10x10 ml, 10x20 ml;

- pudelid 10x50 ml, 10x100 ml, 10x200 ml, 1x500 ml, 8x500 ml.

Ultravist 769 mg/ml

- pudelid 10x50 ml, 10x100 ml, 1x200 ml, 10x200 ml, 1x500 ml, 8x500 ml.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist tuleb Ultravist'i soojendada kehatemperatuurini.

- Visuaalne kontroll

Ultravist on selge, värvitust kahvatukollase värvuseni lahus.

Kontrastainet tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida ning värvimuutuse, sademe (k.a kristallid) või defektse sisepakendi esinemise korral ei tohi seda kasutada. Kuna Ultravist on kõrge kontsentratsiooniga lahus, võib väga harva esineda kristallisatsiooni (piimjas-hägune välimus ja /või sade põhjas või hõljuvad kristallid).

- Viaalid

Kontrastainet ei tohiks süstlasse tõmmata või infusioonisüsteemi külge kinnitada varem, kui vahetult enne uuringu algust.

Kummikorki tohib läbida vaid ühe korra, et ära hoida mikrorestuse sattumist kontrastaine lahusesse. Kontrastaine väljutamiseks on soovitatav kasutada pika otsaga maksimaalselt 18 G diameetriga kanüüli (lateraalse avaga, nt Nocore-Admix kanüül).

Kontrastaine, mida ei kasutatud ära ühe protseduuri jooksul ühel patsiendil, tuleb hävitada.

- Pudelik (ainult intravaskulaarseks manustamiseks)

Järgnev kehtib kontrastaine mitmekordse eemaldamise kohta 200 ml või suuremast mahutist:

Kasutada tuleb spetsiaalseid vahendeid.

Pudeli kummikorki tohib läbida vaid ühe korra, et ära hoida mikrorestuse sattumist kontrastaine lahusesse.

Kontrastaine steriilsuse tagamiseks tuleb selle manustamiseks kasutada automaatinjektorit või mõnda muud heakskiidetud protseduuri.

Rist-saastumise vältimiseks tuleb pärast igat protseduuri vahetada infusioonisüsteem.

Ühendusvoolikud ja kõik injektorsüsteemi ühekordselt kasutatavad osad tuleb hävitada, kui infusioonipudel on tühi või kui pakendi esmasest avamisest on möödunud 10 tundi.

Arvesse tuleb võtta kõiki aparatuuri tootjate nõudeid.

Avatud pakendites kasutamata Ultravist tuleb pärast 10 tunni möödumist pakendi esmasest avamisest hävitada.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer PharmaAG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Ultravist 623 mg/ml: 082594

Ultravist 769 mg/ml: 070094

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.11.1994

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014