

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ultravist 150 mg I/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Ultravist 240 mg I/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Ultravist 300 mg I/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Ultravist 370 mg I/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ultravist 150 mg I/ml: 1 ml inneholder 0,312 g iopromid.
Ultravist 240 mg I/ml: 1 ml inneholder 0,499 g iopromid.
Ultravist 300 mg I/ml: 1 ml inneholder 0,623 g iopromid.
Ultravist 370 mg I/ml: 1 ml inneholder 0,769 g iopromid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hjelpestoff: Hver ml inneholder opp til 0,01109 mmol (tilsvarende 0,2549 mg) natrium.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

De fysiske-kjemiske egenskapene til Ultravist ved gitte konsentrasjoner er angitt nedenfor:

Jodkonsentrasjon (mg/ml)	150	240	300	370
Osmolalitet (osm/kg H ₂ O) ved 37 °C	0,33	0,48	0,59	0,77
Viskositet (mPa·s) ved 20 °C	2,3	4,9	8,9	22,0
ved 37 °C	1,5	2,8	4,7	10,0
Tetthet (g/ml) ved 20 °C	1,164	1,263	1,328	1,409
ved 37 °C	1,158	1,255	1,322	1,399
pH-verdi	6,5-8,0	6,5-8,0	6,5-8,0	6,5-8,0

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Angiografi og urografi, digital subtraksjonsangiografi, kontrastmiddelforsterkning ved CT, artrografi, hysterosalpingografier.

Ultravist 300 mg I/ml / 370 mg I/ml: For bruk hos voksne kvinner ved kontrastforsterket mammografi for å evaluere og påvise kjente eller mistenkte lesjoner i brystet, som et hjelpemiddel ved mammografi (med eller uten ultralyd) eller som et alternativ til magnetisk resonanstomografi (MR) når MR er kontraindisert eller utilgjengelig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Generell informasjon

Oppvarming før bruk

Kontrastmiddel som varmes opp til kroppstemperatur før administrering, tolereres bedre og lar seg lettere injisere pga. redusert viskositet.

For ytterligere informasjon se pkt. 6.6 "Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering".

Dosering

Dosering til intravaskulær bruk

Etter administrering bør pasienten holdes under observasjon i minst 30 minutter, siden erfaringer viser at majoriteten av alle alvorlige hendelser oppstår innenfor dette tidsrommet.

Dosen er avhengig av alder, vekt, klinisk tilstand og den teknikken som anvendes og type undersøkelse. Ved sammenlignbar jodkonsentrasjon vil man bruke samme volum ikke-ionisk som ionisk kontrastmiddel.

Vanligvis tolereres doser opptil 1,5 gram jod per kg kroppsvekt godt.

Følgende dosering anbefales:

Urografi:

Premature (<1 måned)	1,2 g I/kg kroppsvekt	= 5,0 ml/kg kroppsvekt Ultravist 240 = 4,0 ml/kg kroppsvekt Ultravist 300 = 3,2 ml/kg kroppsvekt Ultravist 370
Spedbarn (1 måned-2 år)	1,0 g I/kg kroppsvekt	= 4,2 ml/kg kroppsvekt Ultravist 240 = 3,0 ml/kg kroppsvekt Ultravist 300 = 2,7 ml/kg kroppsvekt Ultravist 370
Småbarn (2-11 år)	0,5 g I/kg kroppsvekt	= 2,1 ml/kg kroppsvekt Ultravist 240 = 1,5 ml/kg kroppsvekt Ultravist 300 = 1,4 ml/kg kroppsvekt Ultravist 370
Barn	0,3 g I/kg kroppsvekt	= 1,3 ml/kg kroppsvekt Ultravist 240 = 1,0 ml/kg kroppsvekt Ultravist 300 = 0,8 ml/kg kroppsvekt Ultravist 370
Voksne	0,3-0,6 g I/kg kroppsvek t	= 1,3-2,6 ml/kg kroppsvekt Ultravist 240 = 1,0-2,0 ml/kg kroppsvekt Ultravist 300 = 0,8-1,6 ml/kg kroppsvekt Ultravist 370

Cerebral angiografi:

Arteria carotis interna eller externa	300 mg I/ml 5-8 ml
Arteria vertebralis	5-6 ml
Arteria carotis comunis	10 ml

Arteria subclavia for visualisering av

Arteria vertebralis 10-20 ml.

Arkusangiografi:

300 mg I/ml, 50-80 ml.

Angiokardiografi, selektiv:

370 mg I/ml, 40-60 ml.

Koronarangiografi:

370 mg I/ml, 5-8 ml.

Pulmonalisangiografi, torakalaortografi:

300 mg I/ml, 50-80 ml.

Abdominal aortografi:

300 mg I/ml, 40-60 ml.

Ekstremitetsarteriografi:

300 mg I/ml

Overekstremitet: 8-12 ml

Underekstremitet: 20-30 ml

Ekstremitetsflebografi:

240 mg I/ml

Overekstremitet: 50-60 ml

Underekstremitet: 50-80 ml

300 mg I/ml

Overekstremitet: 15-30 ml.

Underekstremitet: 40-80 ml.

Intravenøs digital subtrak-

sjonsangiografi (DSA): 240 mg I/ml, 300 mg I/ml eller 370 mg I/ml, 30–60 ml
Intraarteriell DSA: *Ultravist* 150 mg I/ml, omtrent 10-200 ml.
Det vil si at DSA krever mindre volum og lavere jodkonsentrasjon enn vanlig angiografi.

*Kontrastmiddelforsterkning
ved computertomografi:*

Hode: 240 mg I/ml 1,5-2,5 ml/kg kroppsvekt
300 mg I/ml 1,0-2,0 ml/kg kroppsvekt
370 mg I/ml 1,0-1,5 ml/kg kroppsvekt

"Whole Body CT":

Dosering og injeksjonstid er avhengig av hvilke organ man ønsker å fremstille, den diagnostiske spørsmålsstillingen og type scanner. Den totale jodmengde varierer vanligvis mellom 20 og 60 g.

Anbefalte doser for enkelte undersøkelser:

Artrografi: 240 mg I/ml, 300 mg I/ml eller 370 mg I/ml, 1
5-15 ml.
Hysterosalpingografi: 240 mg I/ml, 10-25 ml.
Kontroll av shunt for dialyse: Ca. 10 ml 150 mg I/ml.

Kontrastforsterket mammografi (CEM)

Ultravist skal injiseres intravenøst, fortrinnsvis med injektor. Bildetakingen skal starte cirka 2 minutter etter administreringen av kontrastmidlet.

Voksne:

Ultravist: 300 mg I/ml, 370 mg I/ml 1,5 ml/kg
kroppsvekt

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

Nyfødte (<1 måned) og spedbarn (1 måned-2 år)

Små barn (≤ 1 år) og spesielt nyfødte er disponert for forstyrrelser i elektrolyttbalansen og hemodynamiske endringer. Forsiktighet bør derfor utvises ved bestemmelse av dose kontrastmiddel som skal administreres, teknisk utførelse av radiologisk prosedyre og pasientens status.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Fordi iopromid utskilles nesten fullstendig i uendret form via nyrene, er utskillelsen av iopromid forlenget hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. For å redusere risikoen for akutt nyreskade hos pasienter med eksisterende nedsatt nyrefunksjon, bør lavest mulig dose gis til disse pasientene (se også pkt. 4.4).

Eldre (≥ 65 år)

I en klinisk studie er det ikke sett forskjeller i farmakokinetikken til iopromid hos eldre (≥ 65 år) sammenlignet med yngre pasienter. Det er ingen spesifikke anbefalinger for dosejustering hos eldre, annet enn det som er beskrevet i pkt. 4.2 "Dosering".

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Eliminasjonen av iopromid påvirkes ikke av nedsatt leverfunksjon da kun 2 % av dosen utskilles via feces og iopromid ikke metaboliseres. Det er ikke behov for dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Det er ingen absolutte kontraindikasjoner ved bruk av Ultravist (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Skal ikke brukes ved myelografi, ventrikulografi eller sisternografi. Hysterosalpingografi må ikke utføres ved graviditet eller ved akutte betennelsesprosesser i bekkenet.

Ved alle indikasjoner

Følgende advarsler og forsiktighetsregler gjelder for alle administrasjonsmåter. Nevnte risikoer er imidlertid større ved intravaskulær administrasjon.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller fatale, er rapportert med ukjent frekvens i forbindelse med administrering av iopromid.

Pasienter skal gjøres oppmerksom på tegn og symptomer og overvåkes tett med tanke på hudreaksjoner.

Hos barn kan den første forekomsten av et utslett feilaktig tolkes som en infeksjon, og leger bør vurdere muligheten for at det kan være en reaksjon på iopromid hos barn som utvikler tegn på utslett og feber.

De fleste av disse bivirkningene oppsto i løpet av 8 uker (AGEP 1-12 dager, DRESS 2-8 uker, SJS/TEN 5 dager opptil 8 uker).

Hvis pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon som SJS, TEN, AGEP eller DRESS ved bruk av iopromid, skal iopromid aldri administreres på nytt til denne pasienten.

Overfølsomhetsreaksjoner

Ultravist kan være forbundet med anafylaktoide reaksjoner/overfølsomhetsreaksjoner eller andre idiosynkratiske reaksjoner karakterisert ved kardiovaskulære, respiratoriske og kutane manifestasjoner. Det kan forekomme alt fra milde til alvorlige allergilignende reaksjoner, inkludert sjokk (se pkt. 4.8). De fleste av disse bivirkningene inntreffer innen 30 minutter etter administrering. Forsinkede reaksjoner (etter flere timer eller dager) kan imidlertid forekomme.

Risikoen for overfølsomhetsreaksjoner er høyere ved:

- tidligere reaksjoner på kontrastmiddel
- tidligere bronkialastma eller andre allergitilstander.

Hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor Ultravist eller noen av innholdsstoffene i Ultravist må fordelene ved bruk veies nøye opp mot risikoen. Det samme gjelder ved tidligere overfølsomhetsreaksjoner overfor andre kontrastmidler med jod, da dette øker risikoen for overfølsomhetsreaksjoner (inkludert alvorlige reaksjoner).

Slike reaksjoner er imidlertid uvanlige og uforutsigbare av natur.

Pasienter som opplever slike reaksjoner ved behandling med betablokkere, kan være resistente mot behandlingseffekten av betaagonister.

Ved alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er pasienter med kardiovaskulære lidelser mer utsatt for alvorlige, eller til og med dødelige følger.

Overvåking av pasienten etter administrering er anbefalt på grunn av mulige overfølsomhetsreaksjoner.

Beredskap for igangsetting av nødtiltak er nødvendig for alle pasienter.

Hos pasienter med økt risiko for akutte allergilignende reaksjoner, pasienter med tidligere moderat eller alvorlig akutt reaksjon, astma eller allergi som krever medisinsk behandling, bør premedisinering med kortikosteroider vurderes. Kontrastmiddel og profylakse skal ikke gis sammen.

Tyreoidfunksjonen

Hos pasienter med hypertyreoidisme eller struma kan kontrastmiddel med jod indusere hypertyreoidisme eller tyreotoksiske reaksjoner. Prøver av tyreoidfunksjonen før administrering av Ultravist og/eller forebyggende tyreostatisk medisinerings bør vurderes hos pasienter med mistenkt hypertyreoidisme.

Prøver av tyreoidfunksjonen som indikerer hypotyreoidisme eller forbigående tyreoidhemming er rapportert etter administrering av kontrastmiddel med jod til voksne og pediatriske pasienter. Den potensielle risikoen for hypotyreoidisme hos pasienter med kjent eller mistenkt tyreoid sykdommer skal evalueres før bruk av kontrastmiddel med jod.

Pediatrisk populasjon

Funksjonsforstyrrelser av tyreoida karakterisert av hypotyreoidisme eller forbigående suppressjon av tyreoida, har blitt rapportert etter både én enkel eksponering og flere eksponeringer for jodholdig kontrastmiddel (ICM) hos pediatriske pasienter yngre enn 3 år. Forekomst har blitt rapportert mellom 1 % og 15 % avhengig av personens alder og dose av jodholdig kontrastmiddel og observeres oftere hos nyfødte og premature spedbarn. Nyfødte kan også bli eksponert via moren under graviditeten. Yngre alder, svært lav fødselsvekt, prematuritet, underliggende sykdommer som påvirker tyreoidfunksjonen, innleggelse på nyfødtintensiv avdeling eller pediatrisk intensivavdeling, og medfødte hjertefeil er assosiert med en økt risiko for hypotyreoidisme etter eksponering for jodholdig kontrastmiddel. Pediatriske pasienter med medfødte hjertefeil har størst risiko fordi de ofte trenger høye doser av kontrastmiddel under invasive hjerteprosedyrer. En underaktiv tyreoida tidlig i livet kan være skadelig for kognitiv og nevrologisk utvikling og kan kreve tyreoidhormonerstatning. Etter eksponering for jodholdig kontrastmiddel må overvåkingen av tyreoidfunksjonen tilpasses basert på underliggende risikofaktorer, spesielt hos nyfødte som er født for tidlig eller på termin.

Sykdommer i sentralnervesystemet

Pasienter med sykdommer i sentralnervesystemet kan ha økt risiko for nevrologiske komplikasjoner forbundet med administrering av iopromid. Nevrologiske komplikasjoner er mer vanlig ved cerebral angiografi og tilknyttede prosedyrer.

Encefalopati er rapportert ved bruk av iopromid (se pkt. 4.8). Kontrastmiddelindusert encefalopati kan vise seg som symptomer og tegn på nevrologisk dysfunksjon som hodepine, synsforstyrrelse, kortikal blindhet, forvirring, anfall, nedsatt koordinasjonsevne, hemiparese, afasi, bevisstløshet, koma og cerebralt ødem. Symptomene oppstår vanligvis i løpet av minutter til timer etter administrering av iopromid, og opphører vanligvis i løpet av noen dager.

Forsiktighet bør utvises i situasjoner der terskelen for krampeanfall kan være nedsatt, f.eks. ved tidligere krampeanfall eller samtidig bruk av visse legemidler.

Faktorer som øker permeabiliteten i blod-hjerne-barrieren øker passeringen av kontrastmidlet inn i hjernevevet, og kan føre til reaksjoner i sentralnervesystemet, f.eks. encefalopati.

Hvis det er mistanke om kontrastmiddelindusert encefalopati, skal egnet medisinsk behandling igangsettes, og iopromid skal ikke administreres på nytt.

Hydrering

Adekvat hydreringsstatus må sikres hos alle pasienter ved administrering av Ultravist (se også pkt. 4.4 "Akutt nyreskade"). Spesielt utsatte individer inkluderer pasienter med multiple myelom, diabetes mellitus, polyuri, oliguri, hyperurikemi, samt nyfødte, spedbarn, små barn og eldre.

Positiv effekt på nyrene av profylaktisk intravenøs hydrering er ikke fastslått hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30-59 ml/minutt/1,73 m²). Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR <30 ml/minutt/1,73 m²) og samtidig hjertesykdom, kan profylaktisk intravenøs hydrering føre til økt risiko for alvorlige hjertekomplikasjoner. Se pkt. 4.4 "Akutt nyreskade" og "Kardiovaskulær sykdom" og pkt. 4.8 "Liste over bivirkninger".

Angst/anspenhet

Uttalt opphisselse, angst og smerte kan øke risikoen for bivirkninger eller forsterke kontrastmiddelrelaterte reaksjoner. Forsiktighet bør utvises for å minimere angst hos slike pasienter.

Testing før administrering

Overfølsomhetstesting med en liten testdose med kontrastmiddel anbefales ikke, da dette ikke er av noen verdi for utfallet. Overfølsomhetstesting har i seg selv av og til ført til alvorlige, og til og med livstruende overfølsomhetsreaksjoner.

Eldre

Underliggende vaskulær patologi og neurologiske lidelser som ofte sees hos eldre, utgjør en økt risiko for uønskede reaksjoner mot jodert kontrastmiddel.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose (basert på gjennomsnittsmengden gitt til en person på 70 kg), og er så godt som "natriumfritt".

Dårlig allmenntilstand

Behovet for undersøkelse må overveies meget nøye hos pasienter med veldig nedsatt allmenntilstand.

Intravaskulær bruk

Akutt nyreskade

Akutt nyreskade (AKI), som gir seg uttrykk i forbigående nedsatt nyrefunksjon, kan forekomme etter intravaskulær administrering av Ultravist. Akutt nyresvikt kan forekomme i enkelte tilfeller.

Eksempler på risikofaktorer:

- eksisterende nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 "Pasienter med nedsatt nyrefunksjon"),
- dehydrering (se "pkt. 4.4 Hydrering"),
- diabetes mellitus,
- multiple myelom/ paraproteinemi,
- gjentatte og/eller høye doser Ultravist.

Unngå ytterligere belastning på nyrene i form av nefrotoksiske legemidler, orale kolecystografiske midler, arterieklemmer, renal arteriell angioplastikk, større kirurgi etc. inntil kontrastmidlet er eliminert.

Siden kontrastmidler med jod elimineres ved dialyse, kan dialysepasienter med manglende nyrefunksjon motta Ultravist ved radiologiske undersøkelser.

Kardiovaskulær sykdom

Pasienter med signifikant hjertesykdom eller alvorlig koronarsykdom har økt risiko for å utvikle klinisk relevante hemodynamiske endringer og arytmi. Hos pasienter med klaffefeil og pulmonal hypertensjon kan administrering av kontrastmiddel føre til uttalte hemodynamiske endringer. Reaksjoner som omfatter iskemiske EKG-forandringer og større arytmier er vanligere hos eldre pasienter og hos pasienter med etablert hjertesykdom.

Intravaskulær injeksjon med Ultravist kan fremkalle pulmonalt ødem hos pasienter med hjertesvikt.

Alvorlig hepatisk dysfunksjon

Det anbefales å utvise forsiktighet ved alvorlig nyreinsuffisiens fordi samtidig alvorlig hepatisk dysfunksjon kan kraftig forsinke utskillelsen av kontrastmiddel.

Feokromocytom

Pasienter med feokromocytom kan ha økt risiko for å utvikle hypertensiv krise. Premedisinering med alfablokkere anbefales.

Pasienter med autoimmune sykdommer

Det er rapportert om tilfeller av alvorlig vaskulitt eller Stevens-Johnsons lignende syndrom hos pasienter med etablert autoimmun lidelse.

Myasthenia gravis

Administrering av Ultravist kan forverre symptomene på myasthenia gravis.

Alkoholisme

Akutt eller kronisk alkoholisme kan øke blodhjernebarrierens permeabilitet hvilket kan lette passasjen av kontrastmiddel til det cerebrale vev og dermed medføre CNS-reaksjoner. På grunn av muligheten for nedsatt terskel for anfall, må forsiktighet også utvises ved bruk hos alkoholikere og stoffmisbrukere.

Tromboemboliske hendelser

En egenskap ved ikke-ioniske kontrastmidler er den lave interferens med normale fysiologiske funksjoner. Som en følge av dette, har ikke-ioniske kontrastmidler lavere antikoagulerende aktivitet *in vitro* enn ioniske midler. Tallrike faktorer i tillegg til selve kontrastmidlet kan bidra til utviklingen av tromboemboliske hendelser, heriblant varigheten av undersøkelsen, antall injeksjoner, kateter- og sprøytemateriale, underliggende sykdomstilstander og samtidig medisiner. Ved vaskulær kateterisering bør man derfor være oppmerksom på dette og være svært nøye med angiografisk teknikk og hyppig skylling av kateteret med fysiologisk saltvann (om mulig tilsatt heparin) samt minimere varigheten av undersøkelsen slik at risikoen for metoderelatert trombose og emboli minimeres.

Det er rapportert at bruk av plastsprøyter i stedet for glasssprøyter reduserer, men eliminerer ikke, sannsynligheten for koagulasjon *in vitro*.

Det anbefales at forsiktighet utvises ved bruk hos pasienter med homocysteinuria på grunn av risikoen for å fremkalle trombose og emboli.

Kontrastforsterket mammografi (CEM)

Kontrastforsterket mammografi fører til høyere eksponering for ioniserende stråling for pasienten enn standard mammografi. Strålingsdosen avhenger av brystets tykkelse, typen mammografienhet og enhetens systeminnstillinger. Den totale CEM stråledosen forblir under terskelen definert av internasjonale retningslinjer for mammografi (under 3 mGy).

Bruk i andre hulrom i kroppen

Muligheten for graviditet skal utelukkes før hysterosalpingografi utføres.

Betennelse i eggleder kan øke risikoen for reaksjoner etter hysterosalpingografi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Biguanider (metformin): Hos pasienter med akutt nyresvikt eller alvorlig kronisk nyresykdom kan eliminering av biguanid være redusert og føre til akkumulering og utvikling av laktacidose.

Da bruk av Ultravist kan føre til nedsatt nyrefunksjon eller forverring av nedsatt nyrefunksjon, kan pasienter som behandles med metformin ha økt risiko for å utvikle laktacidose, spesielt de som har nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 "Intravaskulær bruk" - "Akutt nyreskade"). Behov for avbrudd i administreringen av metformin bør vurderes, basert på målinger av nyrefunksjonen.

Interleukin-2: Tidligere behandling (opptil flere uker tilbake) med Interleukin-2 er forbundet med en økt risiko for forsinkede reaksjoner på Ultravist.

Radioisotoper: Diagnostisering og behandling av sykdommer i skjoldkirtelen med tyreotrope radioisotoper kan være hemmet i flere uker etter administrering av Ultravist pga. det reduserte opptaket av radioisotoper.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke gjennomført adekvate og kontrollerte studier på gravide kvinner.

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig.

Dyrestudier indikerer ikke skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryo-/føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling ved diagnostisk bruk av iodpromid hos mennesker. Ettersom røntgeneksponering i størst mulig grad bør unngås under graviditet, bør fordelene ved en røntgenundersøkelse, med eller uten kontrastmiddel, derfor veies mot en mulig risiko.

Amming

Sikkerhet hos barn som ammes er ikke undersøkt. Kontrastmiddel går i liten grad over i morsmelk hos mennesker. Det er lite sannsynlig at amming er skadelig for barnet (se pkt. 4.4 "Forstyrrelser i tyreoidfunksjonen").

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke kjent.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den samlede sikkerhetsprofilen til Ultravist er basert på data hentet fra studier før markedsføring med flere enn 3900 pasienter og studier etter markedsføring med flere enn 74 000 pasienter, samt data fra spontanrapporter og fra litteraturen.

De hyppigst observerte bivirkningene ($\geq 4\%$) hos pasienter som får Ultravist er hodepine, kvalme og vasodilatasjon.

De alvorligste bivirkningene hos pasienter som får Ultravist er anafylaktisk sjokk, respirasjonsstans, bronkospasme, laryngealt ødem, faryngealt ødem, astma, koma, hjerneinfarkt, slag, hjerneødem, kramper, arytmi, hjertestans, myokardiskemi, myokardinfarkt, hjertesvikt, bradykardi, cyanose, hypotensjon, sjokk, dyspné, lungeødem, nedsatt respirasjon og aspirasjon.

Liste over bivirkninger

Bivirkningene observert med Ultravist er vist i tabellen nedenfor. De er klassifisert etter organklassesytem. Den mest egnede MedDRA-termen brukes til å beskrive en viss reaksjon og dens synonymmer og beslektede tilstander.

Bivirkninger fra kliniske studier er klassifisert i henhold til frekvenser. Frekvensene er definert som følger:

vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),
mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$),
sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$).

Bivirkningene som kun er sett etter markedsføring og med en hyppighet som ikke kan anslås er angitt under "ikke kjent".

Tabell 1: Bivirkninger rapportert hos pasienter som er behandlet med Ultravist i kliniske studier eller etter markedsføring.

Organklassesytem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhets-/anafylaktoide reaksjoner (anafylaktoid sjokk ^{(§)*}), respirasjonsstans ^{(§)*}),		

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
		bronskospasme ^{*)} , laryngealt ^{*)} -/faryngealt ^{*)} - /ansiktsødem, tungeødem ^{§)} , laryngeale/faryngeale spasmer ^{§)} , astma ^{§)*)} , konjunktivitt ^{§)} , lakrimasjon ^{§)} , nysing, hoste, ødem i slimhinner, rhinitt ^{§)} , heshet ^{§)} , halsirritasjon ^{§)} , urtikaria, pruritus, angioødem)		
Endokrine sykdommer				Tyreotoksisk krise, tyreoid sykdom
Psykiatriske lidelser			Angst	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, hodepine, dysguesi	Vasovagale reaksjoner, forvirring, rastløshet, parestesi/hypestesi, sommnolens		Koma ^{*)} , hjerneiskemi/- infarkt ^{*)} , slag ^{*)} , hjerneødem ^{a) *)} , kramper ^{*)} , forbigående kortikal blindhet ^{a)} , bevissthetstap, agitasjon, amnesi, tremor, taleforstyrrelser, parese/paralyse, kontrastmiddel- indusert encefalopati
Øyesykdommer	Tåkesyn /synsforstyrrelser			
Sykdommer i øre og labyrint				Hørselsforstyrrelser
Hjertesykdommer	Brystmerter/ ubehag	Arytmi ^{*)}	Hjertestans ^{*)} , hjerneiskemi ^{*)} , palpitasjoner	Hjerteinfarkt ^{*)} , hjertesvikt ^{*)} , bradykardi ^{*)} , takykardi, cyanose ^{*)}
Karsykdommer	Hypertensjon, vasodilatasjon	Hypotensjon ^{*)}		Sjokk ^{*)} , tromboemboliske hendelser ^{a)} , vasospasmer ^{a)}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné ^{*)}		Lungeødem ^{*)} , nedsatt respirasjon ^{*)} , aspirasjon ^{*)}
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast, kvalme	Abdominalmerter		Dysfagi, forstørret spyttkjertel, diaré
Hud- og underhudssykdommer				Akutt generalisert eksantematøs pustulose, Bulløse

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
				tilstander (f.eks. Stevens-Johnsons eller Lyells syndrom), utslett, erytem, hyperhidrose, Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Kompartmentsyndrom ved ekstravasasjon ^{a)}
Sykdommer i nyre og urinveier				Akutt nyreskade ^{a)} , akutt nyresvikt ^{a)}
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter, reaksjoner på injeksjonsstedet (ulike typer, f.eks. smerte, varme ^{§)} , ødem ^{§)} , betennelse ^{§)} og skade på bløtvev ^{§)} ved ekstravasasjon), varmfølelse	Ødem		Sykdomsfølelse, frysninger, pallor
Undersøkelser				Fluktuasjoner i kroppstemperatur

*) livstruende og/eller fatale tilfeller er rapportert

a) kun ved intravaskulær bruk

§) kun sett etter markedsføring (hyppighet ikke kjent)

De fleste reaksjonene oppstår noen timer etter administrering ved bruk i hulrom i kroppen.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kontrastmiddelindusert encefalopati kan føre til tegn og symptomer som amnesi, forvirringstilstand, agitasjon, forbigående kortikal blindhet, kramper, taleforstyrrelser, parese/paralyse eller koma. Det er normalt en akutt og reversibel nevrologisk forstyrrelse.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Intravaskulær overdosering

Symptomene på overdosering inkluderer forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen, nyresvikt og kardiovaskulære komplikasjoner og lungekomplikasjoner.

Ved utilsiktet intravaskulær overdosering anbefales overvåking av væske- og elektrolyttnivå samt nyrefunksjon. Behandling av overdosering bør rettes mot å opprettholde vitale funksjoner.

Ultravist er dialyserbart. Ved utilsiktet intravaskulær overdose hos menneske, skal vann- og elektrolyttap kompenseres for ved infusjon. Nyrefunksjonen må monitoreres i minst tre dager. Dersom det er nødvendig, kan hemodialyse anvendes for å eliminere hoveddelen av kontrastmidlet i pasienten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Røntgenkontrastmidler med jod
ATC kode: V08A B05

Iopromid, den kontrastgivende substansen i Ultravist-formuleringene er et ikke-ionisk, vannløselig derivat av trijodert isophtalsyre med molekylvekt på 791,12, hvor det fastbundne jodidet absorberer røntgenstrålene.

Kontrastforsterket mammografi (CEM)

Ni studier, som inkluderte 1531 pasienter, fokuserte på diagnostisk ytelse ved relevante innstillinger.

I studier som evaluerte mistenkelige lesjoner, viste CEM en sensitivitet på 96,9 % til 100 % og en spesifisitet på 69,7 % til 87 % sammenlignet med digital mammografi med en sensitivitet på 96,9 % og en spesifisitet på 42,0 %.

I studier som evaluerte nøyaktigheten av CEM sammenlignet med andre diagnostiske modaliteter, viste CEM en sensitivitet på 100 % og en negativ prediktiv verdi (NPV) på 100 % sammenlignet med MR (henholdsvis 93 % og 65 %, $p = 0,04$ og $p < 0,001$). Sammenlignet med fullfelts digital mammografi (FFDM) kombinert med ultralyd viste CEM en sensitivitet på 92,3 % vs. 89,8 %, $p < 0,05$, positiv prediktiv verdi (PPV) (93 % vs. 88,7 %, $p < 0,01$) og nøyaktighet (90,2 % vs. 87 %, $p < 0,05$).

Hos pasienter med kontraindikasjoner mot MR, korrelerte klassifikasjon med både mammografi og CEM signifikant med histopatologisk klassifisering. CEM viste en sensitivitet på 98,8 % og en spesifisitet på 54,55 % vs. henholdsvis 89,16 % og 36,36 % for mammografi.

I studier som evaluerte vurdering og stadieinndeling av brystkreft før kirurgi, viste CEM en sensitivitet, spesifisitet, PPV, NPV og nøyaktighet på henholdsvis 93 %, 98 %, 90 %, 98 % og 97 %. CEM endret den fastslåtte operasjonsplanen i 18,4 % av tilfellene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Etter intravaskulær administrering distribueres Ultravist svært hurtig i det ekstracellulære rom med en halveringstid på tre minutter.

Plasmaproteinbindingsgraden ved en konsentrasjon på 1,2 mg I/ml plasma er $0,9 \pm 0,2$ %. Substansen er ikke i stand til å krysse den intakte blodhjernebarrieren, men en mindre mengde krysser placentabarrieren (kanin). Fem minutter etter intravenøs bolusinjeksjon med Ultravist 300 (innen 1-5 minutter), ble 28 ± 6 % av dosen funnet i det totale plasmavolumet, uavhengig av størrelsen på dosen.

Biotransformasjon

Etter administrering av klinisk relevante doser av Ultravist, kunne det ikke demonstreres tilstedeværelse av noen metabolitter hos menneske.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden hos pasienter med normal nyrefunksjon er ca. to timer uavhengig av dose. Ved de doser som anbefales for diagnostiske formål, er filtrasjonen av Ultravist utelukkende glomerulær. Renal ekskresjon er ca. 18 % av dosen innen 30 minutter etter injeksjon, ca. 60 % innen

tre timer etter injeksjon og 92 % innen 24 timer etter injeksjon. Total clearance var 110 ml/min ved lavt dosenivå (150 mg l/ml) og 103 ml/min ved høyere dosenivå (370 mg l/ml).

Pasientkarakteristika

Hos pasienter med nyresvikt i siste stadium, kan ikke-ioniske kontrastmidler elimineres ved dialyse.

Eliminasjonen hos pasienter med svekket leverfunksjon påvirkes ikke idet kun 1,5 % av dosen skilles ut i feces etter tre dager.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumkalsiumedetat, trometamol, saltsyre (for pH-justering), natriumhydroksid (for pH justering), vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Ti timer etter første åpning av beholderen (ampulle, hetteglass eller flaske)

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal beskyttes mot lys og ioniserende stråling.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampuller/hetteglass: Fargeløs, glass type I

Flasker: fargeløse, glass type II

Propp: Klorobutyl-elastomer, type I

Flenset hette: Ren aluminium, lakkert innvendig og utvendig, med farget beskyttelsesskive av polypropylen.

150 mg og 240 mg:

Ferdigfylte sylinderrampuller til autoinjektor:

Sprøytesylinder: cykloolefinpolymer, fargeløs, silikonisert med silikonolje

Stempel: polyisopren, type I, silikonisert med silikonolje

Kanylehet: polyisopren, type I, silikonisert med silikonolje

Hard kjerne: polykarbonat

Beskyttelseshette: polypropylen

300 mg og 370 mg:

Ferdigfylte sylinderrampuller til autoinjektor:

Sprøytesylinder:cykloolefinpolymer, fargeløs, silikonisert med silikonolje

Stempel: polyisopren, type I eller brombutyl mørkegrå, silikonisert med silikonolje
Kanylehette: polyisopren, type I, silikonisert med silikonolje
Hard kjerne: polykarbonat
Beskyttelseshette: polypropylen

Pakningsstørrelser

Ultravist 150

10 x 50 ml

Ultravist 240

10 x 20 ml, 10 x 50 ml, 50 x 50 ml, 10 x 100 ml, 10 x 200 ml

Ultravist 300

10 x 20 ml, 10 x 50 ml, 10 x 75 ml, 10 x 100 ml, 10 x 200 ml, 50 x 100 ml, 8 X 500 ml
Ferdigfylte sylinderrampuller til autoinjektor: 10 x 75 ml, 10 x 100 ml, 10 x 125 ml og 10 x 150 ml
(sprøyttestørrelse 200 ml)

Ultravist 370

10 x 30 ml, 10 x 50 ml, 10 x 100 ml, 10 x 200 ml, 8 x 500 ml.
Ferdigfylte sylinderrampuller til autoinjektor: 10 x 75 ml, 10 x 100 ml, 10 x 125 ml og 10 x 150 ml
(sprøyttestørrelse 200 ml)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ultravist bør varmes opp til kroppstemperatur før bruk. Ved hjelp av en inkubator varmes bare det nødvendige antallet flasker som trengs til undersøkelsesdagen opp til 37 °C. Når væsken har vært beskyttet mot dagslys, har lengre perioder med oppvarming ikke vist endringer på kjemisk renhet. Men en grense på tre måneder må ikke overskrides.

Kontrastmidlet skal kontrolleres visuelt før bruk, og må ikke anvendes hvis det er misfarget, inneholder partikler (inkludert krystaller) eller dersom beholderen er defekt. Siden Ultravist er en høykonsentrert oppløsning, kan krystallisering (uklar, melkehvit farge og/eller bunnstoffer eller flytende krystaller) forekomme i svært sjeldne tilfeller.

Enkeltdose

Kontrastmiddelopløsningen bør først trekkes opp i sprøyte eller infusjonsflaske festet til infusjonsett umiddelbart før undersøkelsen.

For å unngå store mengder mikropartikler fra gummiproppen i oppløsningen, bør aldri gummiproppen stikkes hull i mer enn én gang. Det anbefales bruk av kanyler med lang spiss og maksimal diameter på 18 G for å stikke hull på proppen og for å trekke opp kontrastmidlet (spesielle opptrekkskanyler med lateral apertur, f.eks. Norcore-Admix kanyler, er særlig velegnede).

Kontrastmiddelopløsning som ikke anvendes ved én undersøkelse, skal kastes. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Flerdose

(kun for intravaskulær administrering)

Følgende gjelder for gjentatt opptrekk av kontrastmiddel fra beholdere på 200 ml eller mer:

- Gjentatt opptrekk av kontrastmiddel må gjøres ved hjelp av utstyr godkjent for flerbruk for å sikre at kontrastmidlet forblir sterilt.
- For å unngå at store mengder mikropartikler fra proppen forurenses oppløsningen, bør det aldri stikkes mer enn ett hull i gummiproppen på flasken.

- Slangen fra injektoren til pasienten må skiftes mellom hver pasient for å unngå krysskontaminering.
- Koblingsslangene og alt engangsutstyr tilhørende injektorsystemet, må kastes når infusjonsflasken er tom.
- All gjenværende kontrastmiddelopløsning i flasken, koblingsslangene og engangsutstyr tilhørende injektorsystemet, må kastes innen ti timer etter at beholderen ble åpnet første gang.
- All ytterligere instruksjoner fra produsenter av respektivt utstyr, må også følges.

Ferdigfylte sylinderrampuller til autoinjektor

Administrering av Ultravist skal utføres av kvalifisert personale ved hjelp av godkjent utstyr og etter godkjente prosedyrer. Steril teknikk skal anvendes ved alle injeksjoner av kontrastmiddel.

Instruksjonene fra produsenten skal alltid følges.

Rester etter kontrastmiddel etter en pasientundersøkelse skal kasseres.

Sylinderrampullene passer sammen med injektorer av Stellant-typen

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AB
Box 606
SE-169 26 Solna
Sweden

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Ultravist 150:7516
Ultravist 240: 7278
Ultravist 300: 7279
Ultravist 370: 7280

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

150 mg: 28. mars 1990
240 mg, 300 mg og 370 mg: 9. mai 1988

Dato for siste fornyelse:

150 mg: 9. mai 2003
240 mg, 300 mg og 370 mg: 9. mai 2003

10. OPPDATERINGSDATO

12.10.2023