

Ultravist®

M R EF

Bayer

Injektions-/infusionsvätska, lösning 300 mg I/ml
(Tillhandahålls ej) (klar, färglös till svagt gul lösning)

Röntgenkontrastmedel för intravaskulär användning

Aktiv substans:

Jopromid

ATC-kod:

V08AB05

Läkemedel från Bayer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

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

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-10-16.

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.

Kontraindikationer

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

Dosering

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 Hållbarhet, förvaring och hantering. 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 Varningar och försiktighet).

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.

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 Biverkningar). De flesta av dessa reaktioner uppträder inom 30 minuter efter administrering. Fördröjda 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 Interaktioner).

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 tyreoidfunktion

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. Tyreoideafunktionen bör därför testas innan administrering av Ultravist och/eller förebyggande tyreostatisk medicinering övervägas hos patienter med känd eller misstänkt hypertyreos.

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

Pediatrik 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 Biverkningar). Kontrastinducerad encefalopati kan manifesteras med symtom och tecken på neurologisk dysfunktion såsom huvudvärk, synstörning, kortikal blindhet, förvirring, krampanfall, förlust av koordinationsförmåga, hemipares, afasi, medvetslöshet, koma och cerebralt ödem. Symtomen uppstår vanligen inom minuter till timmar efter administrering av iopromid och avklingar i allmänhet inom några dagar.

Försiktighet bör iakttas 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 samtidigt hjärtbesvär kan förebyggande IV hydrering leda till ökade hjärtkomplikationer (se även avsnitt *Akut njurskada*, *Hjärt- kärlsjukdom* och avsnitt *Biverkningar* "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 enstaka 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.

Riskfaktorer inkluderar:

- befintlig njurinsufficiens (se avsnitt Dosering "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 agraft, 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 iakttas 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).

Interaktioner

Biguanider (metformin): hos patienter med akut njursvikt eller allvarlig kronisk njursjukdom kan eliminationen av biguanid reduceras, vilket leder till ackumulering och utveckling av mjölksyreacidosis. 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 Varningar och försiktighet, "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.

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 bröstmjolk. Det är inte troligt att barn som ammas påverkas (se även avsnitt Varningar och försiktighet *Störningar i tyreoidafunktionen*).

Trafik

Inga studier har utförts.

Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Biverkningsprofilen för Ultravist baseras på data från studier hos fler än 3900 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, arytm, 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)
		Överkänslighets- reaktioner /anafylaktisk reaktion (t.ex. anafylaktisk chock*, andningsupp- ehåll*, bronk- ospasm*, laryngealt ödem*, faryngealt ödem*,		

Systemorgan klass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immun- systemet		ansiktsödem , tungödem, laryngo/fary ngo- spasm* , astma* , konj unktivit, tårflöde, nysningar, hosta, mukosalt öd em, rinit, heshet, halsirritation , urtikaria, pr uritus, angio ödem)		
Endokrina sy stemet				Förändring av tyreoideafun ktionen, Tyreotoxisk kris

Systemorgan klass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Psykiska störningar			Oro	
Centrala och perifera nervsysteme t	Yrsel Huvudvärk Dysgeusi	Vasovagal reaktion, Förvirrat tillstånd, Rastlöshet, Parestesi/hy pestesi, Somnolens		Koma ^{*)} , Cerebral ischemi/infar kt ^{*)} , Stroke ^{*)} , Hjärnödem ^{a)} ^{*)} , , Kramper ^{*)} , Övergående kortikal blind het ^{a)} , Medvetslösh et, Upphetsning , Minnesförlus t, Tremor, Problem med talet,

Systemorgan klass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				Pares/förlam ning, Kontrastindu cerad encefala lopati
Ögon	Suddig syn/ Synstörninga r			
Öron och balansorgan				Hörselföränd ring
Hjärtat	Bröstsmärta/ obehag	Arytmi *)	Hjärtstillestå nd*), Myokardisch emi*), Palpitationer	Hjärt- infarkt*), Hjärtsvikt*), Bradykardi*), Takykardi*), Cyanos*)
Blodkärl	Hyper- tension Vasodilatatio n	Hypotension)		Chock*), Tromboemb oliska reaktioner ^{a)} Vasospasm ^{a)}
				Lungödem*),

Systemorgan klass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné ^{*)}		Respiratorisk insufficiens [*] , Aspiration ^{*)}
Magtarm- kanalen	Kräkningar Illamående	Magsmärta		Sväljsvårigheter, Svullnad av salivkörtlar, Diarré
				Toxiska hudreaktioner (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom eller Lyells syndrom), Utslag, Erytem, Hyperhidros, Akut generaliserad exantematös pustulos,

Systemorgan klass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och sub kutan vävnad				Läkemedelsr eaktion med eosinofili och systemiska symtom
Muskuloskel etala systemet och bindväv				Kompartmen tsyndrom vid extravaserin g ^{a)}
Njurar och urinvägar				Akut njurska da ^{a)} Akut njursvik t ^{a)}
	Smärta, Reaktioner vid injektionsstäl let (t.ex. smärta, värmekänsla , ödem, infla mmation och			Obehagskän sla (sjukdomskä nsla), Rysningar, Blekhet

Systemorgan klass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreri ngsstället	skador på mjuk vävnad vid extravaserin g), Värmekänsla	Ödem		
Undersöknin gar				Varierad kroppstempe ratur

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

a⁾ endast sett vid intravaskulär användning

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

Överdoser

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

Intravaskulär överdos

Symptom på vätske- och elektrolytrubbningar, 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.

Farmakodynamik

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 fullfälts 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 stadiindelning 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.

Farmakokinetik

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 l/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 $28 \pm 6\%$ 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.

Prekliniska uppgifter

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 upprepade intravenös administrering samt intramuskulär, paravenös, intraperitoneal, intratekal, konjunktival och intraarteriell bolusadministrering. Studier avseende kontaktallergisk effekt har inte visat på någon allergisk potential.

Innehåll

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.

Förteckning över hjälpämnen

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

Blandbarhet

Kontrastmedel ska inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Jopromid

Miljörisk: Användning av jopromid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Jopromid är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Jopromid har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6}$$
$$\cdot A \cdot (100 - R) = 0.00508 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 37.09 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA / LIF)

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference I)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies*

Algae (green algae, *Desmodesmus subspicatus*):

NOEC 72 hours (growth rate) ≥ 10.000 mg/L, E_rC_{50} 72 h (growth rate) > 10.000 mg/L. Guideline OECD 201. (Reference II)

Crustacean (waterflea, *Daphnia magna*):

Acute toxicity

EC_{50} 48 hours (immobilization) ≥ 10.000 mg/L. Guideline OECD 202. (Reference III)

Chronic toxicity

NOEC 21 days (reproduction) ≥ 10.000 mg/L. Guideline OECD 211. (Reference IV)

Fish (zebrafish, *Danio rerio*):

Acute toxicity

LC_{50} 48 hours (survival) ≥ 10.000 mg/L. Guideline OECD 203. (Reference V)

Micro-organisms (*Pseudomonas putida*)

EC_{10} 16 hours (cell proliferation) ≥ 1.000 mg/L. DIN38412 L8. (Reference VI)

The PNEC was calculated based on the acute aquatic toxicity data since there was insufficient chronic aquatic toxicity data. The PNEC was calculated by division of the lowest effect level (EC_{50} or LC_{50}) of the most sensitive taxonomic group considering an appropriate

assessment factor (AF). In the case of iopromide, there was no effect with algae, crustacean, or fish up to the highest test concentration of 10.000 mg/L, i.e., none of the taxa was more sensitive than others. The lowest effect level to be considered was therefore EC_{50} and $LC_{50} \geq 10.000 \text{ mg/L}$. The regulatory default standard AF of 1.000 was used, which is applicable when there are acute aquatic toxicity studies representing the three trophic levels (algae, crustacean, and fish).

$$PNEC = 10.000 \text{ mg/L} / 1.000 = 10 \text{ mg/L} = 10.000 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

The risk quotient PEC/PNEC was calculated with $0.00508 \text{ } \mu\text{g/L} / 10.000 \text{ } \mu\text{g/L} = 0.000000508 = 5.08 \times 10^{-7}$.

Justification of chosen environmental risk phrase:

A risk quotient far below 0.1 for iopromide qualifies for the phrase "Use of iopromide has been considered to result in insignificant environmental risk".

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

The ready biodegradability of iopromide was assessed in an OECD screening test with municipal sewage sludge. The test item concentration was 20 mg/L as DOC. Aniline was used as positive control and attained 16 % and 93 % biodegradation after 3 and 8 days. All validity criteria were met. The study reported 0 % biodegradation of iopromide in 28 days. Guideline OECD 301E. (Reference VII)

Inherent degradability:

Inherent biodegradation was determined in a study according to OECD 302B with activated sludge from a municipal sewage treatment plant, over a prolonged period of 42 days (standard test duration 28 days). Iopromide concentration corresponded to 100 mg/L DOC in duplicate. Degradation of test and control item was determined by DOC analysis.

The study reported 23 % biodegradation in 28 days, which is below the threshold of 70 % and therefore iopromide is not considered inherently biodegradable. Guideline OECD 302B. (Reference VIII)

Simulation studies:

The degradation of iopromide was investigated in a LSSTP simulating a municipal sewage treatment. The mean DOC of the synthetic sewage influent was 60.3 mg/L. The median of DOC degradation of the synthetic sewage was 88.5 %, 90.5 %, 88.4 % and 85.1 % in the control plant, 0.1, 1 and the 100 mg/L iopromide-dosed plant, respectively, thus passing the quality criterion for a stable run according to OECD guideline No. 303A. The additional monitored parameters (content of dry substance in the sludge, the sludge settling behaviour and nitrification) did not differ between control and dosed plants and do therefore not point towards an inhibitory effect of iopromide on the sludge biocoenosis.

Samples were analyzed by HPLC-UV and samples taken at the end of the study used HPLC-ICP/MS and LA/ICP/MS to determine total iodine content and degradation products. Analytical recovery of iopromide from LSSTP effluent from the control plant spiked with standard material (0.1, 0.5 and 1.0 mg iopromide diluted in 10 mL

sewage, three replicates) was above 94 % (standard deviation < 6 %) at all three concentrations, indicating that the chosen extraction method yielded almost quantitative recovery.

With the onset of iopromide elimination one metabolite appeared in the effluent of all LSSTPs. This metabolite was identified as rac-5-amino-N,N0-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-N-ethylisophthl (CAS No. 154361-51-0) and represents a cleavage product of a side chain of iopromide resulting in the free amine of the parent.

Iopromide was eliminated to more than 80 % in the 100 mg/L concentration after a lag period of 31 days. The average degree in the plateau phase was 100 %. In the LSSTP incubated with 1 mg/L iopromide elimination reached more than 80 % after 38 days. The average degree in the plateau phase was 96 %. At the lowest concentration (0.1 mg/L) the average degradation degree during the plateau phase was only 1 %. (Reference IX)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

This study reported that iopromide was stable at 50 °C and pH 5, 7, and 9. Guideline FDA TAD 3.09. (Reference X)

Justification of chosen degradation phrase:

Iopromide is not readily biodegradable and resistant to hydrolysis, which qualifies for the phrase “Iopromide is potentially persistent”.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

The log D_{ow} was determined in a shake-flask method study. The log D_{ow} was reported as -2.33. Guideline FDA TAD 3.02. (Reference IX)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

As the log D_{ow} was well below 4 iopromide is not considered bioaccumulative which qualifies for the phrase “Iopromide has low potential for bioaccumulation”.

References

- I. Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.16: Environmental exposure assessment. V3.0, Feb. 2016.
- II. Toxicity of iopromid (ZK 35.760) to the freshwater alga *Scenedesmus subspicatus*. Schering AG, Experimental Toxicology, Report no. A771, Study no. TX93084 (Akzo Research laboratories CRL F93082)
- III. Acute immobilization test of iopromide with *Daphnia magna*. Schering AG, Experimental Toxicology, Report no. A781, Study no. TX93202
- IV. Chronic reproduction study of iopromide on *Daphnia magna*. Schering AG, Experimental Toxicology, Report no. A767, Study no. TX93041
- V. Acute toxicity of iopromide to the Zebra fish *Brachydanio rerio*. Schering AG, Experimental Toxicology, Report no. A586, Study no. TX92380
- VI. Growth inhibition test of Iopromide on the bacterium *Pseudomonas putida*. Schering AG, Experimental Toxicology, Report no. 9155, Study no. TX90153
- VII. Study on the biodegradability of Meglumin amidotrizoate, Iohexol and Iopromide according to the modified OECD Screening Test. Schering AG, Experimental Toxicology, Report no. 9170, Study no. TX90105

- VIII.** Study on the inherent biodegradability of iopromide in the Zahn-Wellens-Test. Schering AG, Berlin. Experimental Toxicology. Report no. X353.
- IX.** Elimination of iopromide in a laboratory scale waste water treatment plant with activated sludge. Schering AG, Experimental Toxicology, Report no. A30064, Studyno. TX19550122.
- X.** The rate of hydrolysis of Iopromide Injection, (Ultravist® Injection) (Iopromide: ZK 35 760). Schering AG, Berlin. Institute for physico-chemistry. Report no. KT48, study no. NSR_92_119.
- XI.** The n-octanol/water partition coefficient of Iopromide injection (Iopromide, ZK 35 760). Schering AG, Berlin, Institute for physico-chemistry. Report no. KT49, study no. NSR_91_138.

Hållbarhet, förvaring och 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 genomborrning 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 ska 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 ska 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 ska alltid följas.

Oanvänd Ultravist i öppnad förpackning ska kasseras 10 timmar efter det att förpackningen öppnats.

Förfylld cylinderampull för autoinjektor: Administrering av Ultravist ska utföras av kvalificerad personal med hjälp av godkänd metod och utrustning.

Steril teknik måste användas för alla injektioner med kontrastmedel.

Instruktioner från materialtillverkaren ska alltid följas.

Den kontrastmedelslösning som inte förbrukas vid en patientundersökning ska kasseras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Lagringstid i bruten förpackning: 10 timmar.

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

Förpackningsinformation

Injektions-/infusionsvätska, lösning 150 mg l/ml (klar, färglös till svagt gul lösning)

10 x 50 milliliter flaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektions-/infusionsvätska, lösning 240 mg l/ml (klar, färglös till svagt gul lösning)

10 x 20 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

10 x 50 milliliter flaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

10 x 100 milliliter flaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

10 x 200 milliliter flaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektions-/infusionsvätska, lösning 300 mg l/ml (klar, färglös till svagt gul lösning)

10 x 20 milliliter flaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

10 x 50 milliliter flaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

10 x 75 milliliter flaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

2 x 5 x 100 milliliter cylinderampull, kassett (fri prissättning),
tillhandahålls ej

10 x 100 milliliter flaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

10 x 200 milliliter flaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

8 x 500 milliliter flaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektions-/infusionsvätska, lösning 370 mg l/ml (klar, färglös till svagt gul lösning)

8 x 500 milliliter flaska (fri prissättning), EF

10 x 30 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

10 x 50 milliliter flaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

2 x 5 x 100 milliliter cylinderampull, kassett (fri prissättning),
tillhandahålls ej

10 x 100 milliliter flaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

10 x 200 milliliter flaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*