

Ultravist®

M R EF

Bayer

Injektions-/infusionsvätska, lösning 240 mg I/ml
(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: 2017-04-24

Indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Urografi. Angiografi på såväl artär- som vensida. Digital subtraktions-angiografi. Kontrastförstärkning vid datortomografi. Artrografi. Funktionskontroll av dialysshunt.

Kontraindikationer

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 ska 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 Hantering, hållbarhet och förvaring.

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 kärlets storlek, upprepade gånger 10-40 ml Ultravist 150 mg I/ml direkt eller via kateter. I vissa fall kan framställningen av kärlet i de nedre extremiteterna kräva högre doser (ca 200 ml) av Ultravist 150 mg I/ml, t ex om båda extremiteterna ska 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.

Spiraldatortomografi 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.

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 iaktas 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 ytterligare kontrastmedelsinducerad njursvikt 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 administreringsätt".

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Varningar och försiktighet

Ultravist ska 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 ska alltid hållas i beredskap.

Hos patienter med dåligt allmäntillstånd bör undersökningsbehovet övervägas extra noggrant.

Försiktighet rekommenderas till patienter med lungemfysem eller mångårig diabetes mellitus.

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 tyreoidfunktionen

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

Hos neonatala, särskilt för tidigt födda spädbarn, som har blivit exponerade för Ultravist, antingen via modern under graviditeten eller under den neonatala perioden, bör tyroidfunktionen monitoreras eftersom exponering för överskottsjod kan förorsaka hypotyroidism som kan behöva behandlas.

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.

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 permeabiliteten i blod-hjärnbarriären underlättar passagen av kontrastmedlet in i hjärnvävnanden, vilket kan leda till CNS-reaktioner.

Hydrering

För att minimera risken för kontrastmedelsinducerad nefrotoxicitet (se även avsnitt Intravaskulär användning Nedsatt njurfunktion) måste adekvat hydrering före och efter intravaskulär administrering av Ultravist garanteras.

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.

Äldre

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

Intravaskulär användning

Nedsatt njurfunktion

Kontrastmedelinducerad nefrotoxicitet 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
- vätskebrist
- diabetes mellitus
- multipelt myelom/paraproteinemi
- upprepade och/eller höga doser av Ultravist

- Tillse adekvat hydrering av alla patienter, både före och efter undersökningen med Ultravist samt till kontrastmedlet har utsöndrats renalt.
- Undvik ytterligare påfrestning på njurarna i form av nefrotoxiska läkemedel, orala kolecystografimedel, arteriell

agraff, 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 arrytmi hos patienter med allvarlig hjärtsjukdom eller svår kranskärlssjukdom.

Administrering av kontrastmedel kan leda till uttalad hemodynamisk förändring hos patienter med klaffsjukdom och pulmonell hypertension. Reaktionen som innebär ischemiska EKG-förändringar och större arrytmier 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 sprutmateriäl, 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.

Interaktioner

Biguanider (metformin): hos patienter med akut njursvikt eller allvarlig kronisk njursjukdom kan eliminationen av biguanid

reduceras, vilket leder till ackumulering och utveckling av mjölksyreacidos. Eftersom användningen av Ultravist kan leda till nedsatt njurfunktion eller förvärrad nedsatt njurfunktion, kan patienter som behandlas med metformin löpa ökad risk för att utveckla mjölksyreacidos, framför allt de som tidigare drabbats av nedsatt njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet, "Intravaskulär användning" - "Nedsatt njurfunktion"). 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

Kategori B:3.

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

Amning

Grupp IVa.

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 tyreoideafunktionen*).

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, arrytmi, hjärtstillestånd, mykokard 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)
		Överkänslig- hetsreaktion er /anafylaktisk reaktion (t.ex. anafylaktisk		

Systemorgan klass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immun- systemet		chock*, andningsupp ehåll*, bronkospas m*, laryngealt ödem,* faryngealt ödem*, ansikts- ödem, tungödem, laryngo/fary ngo- spasm*, astma*, konjunktivit, tårflöde, nysningar, hosta, mukosalt ödem, rinit, heshet, halsirritation , urtikaria,		

Systemorgan klass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		pruritus, angioödem)		
Endokrina systemet				Förändring av tyreoideafun ktionen, Tyreotoxisk kris
Psykiska störningar			Oro	
		Vasovagal reaktion,		Koma*), Cerebral ischemi/infar kt*), Stroke*), Hjärnödem a) *), Kramper*), Övergående kortikal blindhet a), Medvetslösh et,

Systemorgan klass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Centrala och perifera nervsysteme t	Yrsel Huvudvärk Dysgeusi	Förvirrat tillstånd, Rastlöshet, Parestesi/hy pestesi, Somnolens		Upphetsning , Minnesförlus t, Tremor, Problem med talet, Pares/förlam ning
Ögon	Suddig syn / Syn-störning ar			
Öron och balansorgan				Hörsel föränd ring
Hjärtat	Bröstsmärta/ obehag	Arrytmi	Hjärtstillestå nd*), Myokardisch emi*), Palpitationer	Hjärt- infarkt*), Hjärtsvikt*), Bradykardi*) , Takykardi *), Cyanos*)
				Chock*),

Systemorgan klass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodkärl	Hyper- tension Vasodilatatio n	Hypotension		Tromboemb oliska reaktionera) Vasospasm a)
Andningsväg ar, bröstorg och mediastinum		Dyspné *)		Lungödem*), Respiratorisk insufficiens *), Aspiration*)
Magtarm- kanalen	Kräkningar Illamående	Magsmärta		Sväljsvårigh eter, Svullnad av salivkörtlar, Diarré
				Toxiska hudreaktion er (t.ex. Stevens-John sons syndrom eller Lyells syndrom), Utslag,

Systemorgan klass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad				Erytem, Hyperhidros
Muskuloskel etala systemet och bindväv				Kompartmen tsyndrom vid extravaserin g a)
Njurar och urinvägar				Nedsatt njurfunktion a) , Akut njursvikt a)
Allmänna symtom och/eller	Smärta, Reaktioner vid injektionsstäl let (t.ex. smärta, värmekänsla , ödem, inflammation och skador på mjuk vävnad vid	Ödem		Obehagskän sla (sjukdomskä nsla), Rysningar, Bleket

Systemorgan klass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
symtom vid administreri ngsstället	extravaserin g), Värmekänsla			
Undersöknin gar				Varierad kroppstempe ratur

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

^a endast vid intravaskulär användning

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

Frekvensberäkningar baseras på data från pre-marketingstudier på mer än 3.900 patienter och på postmarketingstudier på mer än 74.000 patienter samt data från spontanrapportering och litteraturfall.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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.

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 allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I studier har inga eller endast ringa lokala biverkningar visats på blodkärl, paravenös vävnad, subarachnoidalrummet och mucosa.

Studierna omfattade enstaka såväl som upprepad intravenös administrering samt intramuskulär, paravenös, intraperitoneal, intratekal, konjunktival och intraarteriell bolusadministrering.

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

Innehåll

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 0,000534 mmol (motsvarande 0,0123 mg) natrium.

Fullständig förteckning över hjälpämnena:

Natriumkalciumedetat, trometamol, saltsyra till pH 6,5 - 8 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:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

Where:

A = 217,82 kg (total sold amount API in Sweden year 2015, data from IMS Health).

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 = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of waste water per capita and day = 200 (ECHA default)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default)

PEC = 0.033 $\mu\text{g/L}$

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Desmodesmus subspicatus):

NOEC/72 h (growth inhibition, growth rate) > 10000 mg/L (guideline OECD 201)(1)

Crustacean (waterflea Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 /48 h (immobilization) = > 10000 mg/L (guideline OECD 202)(2)

Chronic toxicity

NOEC /21d (reproduction) = \geq 1000 mg/L (guideline OECD 211) (3)

Fish:

Acute toxicity (Zebrafish *Danio rerio*)

LC50 /48 h (mortality) > 10000 mg/L (guideline OECD 203) (4)

Bacteria (Pseudomonas putida)

EC10/16h (growth) > 1000 mg/L (guideline DIN38412 L8) (5)

PNEC = 20 µg/L (Lowest NOEC Daphnia magna >1000 µg/L; AF 50)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC ratio: $0.033/20 = 0,0017$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase Use of iopromide has been considered to result in insignificant risk.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability: Not readily biodegradable

The aerobic biodegradability of iopromide in water was investigated in accordance with the OECD guideline 301E (6). In a modified OECD Screening Test over 28 days, the test compound attained 0 % biodegradation according to the DOC disappearance in three replicates.

The degradation of the substance iopromide was studied in a laboratory scale waste water treatment plant according to non-standard conditions (7). A waste water treatment plant in a laboratory scale was exposed to iopromide over a period of 50 days. After an adaptation period of two weeks under stable conditions (pH-value, temperature and oxygen content), the test compound was continuously introduced with synthetic waste water in a concentration of 1 mg/L. Activated sludge (1 to 4 L) was nearly every day returned from the settlement tank into the reactor. Sludge, which floated on the surface of the vessel was infrequently discarded. The chemical oxygen demand (COD) of the incoming synthetic waste water and the effluent was analyzed once a week. The COD mean value was 3100 mg/L in the inflow and 106 mg/L in

the effluent during the test period. The measurements of the COD showed that the WWTP eliminated approximately 97% of the initial COD concentration. Samples for the analyses of the test compounds were taken once a week in the inflow and in the effluent. The difference between the inflow and the effluent concentration was given as the elimination rate. The analyses of the samples taken were made by HPLC/UV. Furthermore specific analyses were made concerning the total organically bound iodine content and the adsorption of iopromide on the sewage sludge. Total organically bound iodine was determined at the end of exposure in the inflow, reactor and the settlement tank by HPLC-ICP/MS, while the sewage sludge samples were analyzed using laser-ablation ICP/MS (LA-ICP/MS).

No differences between the total iodine content in the inflow and the effluent were found. The analyses also showed no indication of an adsorption of iopromide on the sewage sludge. The analyses of iopromide during test gave values of approximately 100% of the nominal concentration in the inflow. The effluent contained a mean iopromide content of approximately 0.26 mg/L. Therefore, the elimination rate was up to approximately 74%. However, the analysis of total organically bound iodine confirmed that the iodine was still bound to organic parts of the molecule, demonstrating that only side-chain degradation had occurred.

The transformation products were very polar compounds, which were not further identified. The laboratory WWTP was able to eliminate iopromide under aerobic conditions (degradation rate of up to 80%). This was related to side-chain degradation, whereas the tri-iodinated benzene ring was not supposedly not cleaved or degraded.

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Stable (pH 4, 7, 9, 25°C) (FDA TAD 3,09) (8)

The studies on biodegradability in the screening assay and the waste water treatment plant simulation test and the abiotic degradation showed that iopromide is recalcitrant to microbiological activity and chemical transformation in the environment.

Iopromide is potentially persistent in the environment.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log P_{OW} -2.33 (FDA TAD 3.02) (8)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log P_{OW} -2.33, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Iopromide is introduced unmetabolized as parent compound (contrast agent).

PBT/vPvB assessment

Iopromide is not PBT/vPvB, because the log P_{OW} is below 4.5.

References

1. 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)

2. Acute immobilization test of iopromide with *Daphnia magna*. Schering AG, Experimental Toxicology, Report no. A781, Study no. TX93202
3. Chronic reproduction study of iopromide on *Daphnia magna*. Schering AG, Experimental Toxicology, Report no. A767, Study no. TX93041
4. Acute toxicity of iopromide to the Zebra fish *Brachydanio rerio*. Schering AG, Experimental Toxicology, Report no. A586, Study no. TX92380
5. Growth inhibition test of Iopromide on the bacterium *Pseudomonas putida*. Schering AG, Experimental Toxicology, Report no. 9155, Study no. TX90153
6. Study on the biodegradability of Meglumine amidotrizoate, Iohexol and Iopromide according to the modified OECD Screening Test. Schering AG, Experimental Toxicology, Report no. 9170, Study no. TX90105
7. Elimination of iopromide in a laboratory scale waste water treatment plant with activated sludge. Schering AG, Experimental Toxicology, Report no. A30064, Study no. TX19550122.
8. Environmental Risk Assessment Report - Iopromid. Berlex Laboratories Inc. Wayne, New Jersey, USA. March 15, 1993

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 genomborring av gummikorken och uppdragning av kontrastmedlet. Den kontrastmedelslösning som inte förbrukas vid en patientundersökning ska kasseras.

500 ml flaskor: Gummimembranet i flaskan får endast penetreras en gång.

Ultravist 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.

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), EF

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

10 x 50 milliliter flaska (fri prissättning), EF

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

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

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

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

10 x 100 milliliter flaska (fri prissättning), EF

8 x 500 milliliter flaska (fri prissättning), EF

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

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

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

närvarande ej

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

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

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

10 x 100 milliliter flaska (fri prissättning), EF

8 x 500 milliliter flaska (fri prissättning), EF

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

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

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

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