

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### УЛЬТРАВІСТ 300

(ULTRAVIST® 300)

### УЛЬТРАВІСТ 370

(ULTRAVIST® 370)

#### Склад:

діюча речовина: iopromide;

Ультравіст 300: 1 мл містить 0,623 г йопроміду, що відповідає 300 мг йоду;

Ультравіст 370: 1 мл містить 0,769 г йопроміду, що відповідає 370 мг йоду;

допоміжні речовини: кальцію-натрію едетат, трометамол, кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій та інфузій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий розчин, вільний від часток.

Показники	Ультравіст 300	Ультравіст 370
Концентрація йоду (мг/мл)	300	370
Осмоляльність при температурі 37°C (осм/кгH <sub>2</sub> O)	0,59	0,77
Осмолярність при температурі 37°C (осм/л розчину)	0,43	0,49
В'язкість (Мпа·с)		
при температурі 20°C	8,9	22,0
при температурі 37°C	4,7	10,0
Густина (г/мл)		
при температурі 20°C	1,328	1,409
при температурі 37°C	1,322	1,399
Величина рН	6,5-8,0	6,5-8,0
Осмотичний тиск при температурі 37°C		
МПа	1,59	2,02
атм	15,7	19,9
Молекулярна маса (г/моль)	791,12	

## **Фармакотерапевтична група.**

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби. Водорозчинні низькоосмолярні нефротропні рентгеноконтрастні засоби. Йопромід.

КОД АТХ VO8AB05.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Контрастна речовина (йопромід) у всіх формах лікарського засобу Ультравіст є неіонною водорозчинною похідною трійодзаміщеної ізофталевої кислоти з молекулярною масою 791,12 г/моль, у якому міцно зв'язаний йод поглинає рентгенівські промені.

*Мамографія з контрастним підсиленням.* Дев'ять досліджень за участю 1531 пацієнтки стосувалися ефективності діагностики у відповідних умовах. У дослідженнях, що оцінювали підозрювані ураження, мамографія з контрастним підсиленням продемонструвала чутливість від 96,9 % до 100 % і специфічність від 69,7 % до 87 % порівняно з цифровою мамографією з чутливістю 96,9 % і специфічністю 42,0 %.

У ході досліджень, що оцінювали точність мамографії з контрастним підсиленням порівняно з іншими діагностичними методами, мамографія з контрастним підсиленням показала чутливість 100 % і негативне прогностичне значення 100 % порівняно з МРТ (93 % і 65 %,  $p = 0,04$  і  $p < 0,001$  відповідно). Порівняно з цифровою мамографією повного поля у поєднанні з ультразвуком мамографія з контрастним підсиленням показала чутливість 92,3 % проти 89,8 %,  $p < 0,05$ , позитивне прогностичне значення 93 % проти 88,7 %,  $p < 0,01$  та точність 90,2 % проти 87 %,  $p < 0,05$ .

У пацієнтів із протипоказаннями до МРТ як мамографія, так і мамографія з контрастним підсиленням значно корелювала з гістопатологічною класифікацією. Мамографія з контрастним підсиленням показала чутливість 98,8 % і специфічність 54,55 % проти 89,16 % і 36,36 % для мамографії відповідно.

У дослідженнях, що оцінювали передопераційну оцінку та визначення стадії раку молочної залози, мамографія з контрастним підсиленням продемонструвала чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення, негативне прогностичне значення і точність 93 %, 98 %, 90 %, 98 % і 97 % відповідно. Мамографія з контрастним підсиленням змінила встановлений план хірургічного втручання у 18,4 % випадків.

### *Фармакокінетика.*

#### *Всмоктування та розподіл*

Після внутрішньовенного введення плазмова концентрація йопроміду знижується швидко внаслідок розподілу в екстрацелюлярному просторі та в подальшому елімінується. Загальний об'єм розподілу в стабільному стані становить близько 16 л, що відповідає приблизно об'єму екстрацелюлярного простору.

Зв'язування з протеїнами незначне (близько 1 %). Немає даних, що йопромід проходить крізь інтактний гематоенцефалічний бар'єр. Експериментальні дослідження на тваринах продемонстрували, що незначна кількість йопроміду може проходити крізь плацентарний бар'єр ( $\leq 0,3$  % застосованої дози у плодів кролів).

Після введення в жовчну протоку і/або протоку підшлункової залози під час ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХП) йодовані контрастні речовини системно всмоктуються і досягають піка концентрації в плазмі протягом періоду від 1 до 4 годин після введення. Максимальна концентрація йоду у сироватці крові після застосування середньої дози близько 7,3 г йоду була приблизно у 40 разів нижча максимальної концентрації у сироватці крові після відповідного внутрішньовенного введення.

#### · Метаболізм

Йопромід не метаболізується.

#### · Елімінація

Кінцевий період напіввиведення йопроміду становить приблизно 2 години незалежно від дози. При застосуванні у вивченому діапазоні доз середній загальний кліренс йопроміду становить  $106 \pm 12$  мл/хв, що еквівалентно ренальному кліренсу  $102 \pm 15$  мл/хв. Це свідчить, що йопромід виводиться виключно нирками. Тільки близько 2 % застосованої дози виводиться з фекаліями протягом 3 днів.

При внутрішньовенному застосуванні близько 60 % дози виводяться із сечею протягом 3 годин після внутрішньовенного введення (в середньому  $\geq 93$  % дози через 12 годин). Виведення в основному завершується протягом 24 годин.

Після введення в жовчну протоку і/або протоку підшлункової залози протягом ЕРХП концентрація йоду в сироватці повертається до попереднього (до введення йопроміду) рівня протягом 7 днів.

#### · Лінійність/нелінійність

Фармакокінетичні дані йопроміду у людини змінюються пропорційно дозі (наприклад  $C_{max}$ , AUC) або залежно від дози (наприклад  $V_{ss}$ ,  $t_{1/2}$ ).

#### · Окремі групи пацієнтів

##### *Пацієнти літнього віку (65 років та старші)*

У пацієнтів середнього віку (49–64 роки) та пацієнтів старшого віку (65–70 років), у яких не було тяжкої ниркової недостатності, загальний плазмовий кліренс становив від 74 до 114 мл/хв у пацієнтів середнього віку (в середньому 102 мл/хв) та від 72 до 110 мл/хв у пацієнтів старшого віку (в середньому 89 мл/хв), тобто був незначно нижчим значень, які спостерігалися у молодших практично здорових осіб (від 88 до 138 мл/хв, середнє – 106 мл/хв). Індивідуальні значення періоду напіввиведення становили між 1,9–2,9 години і 1,5–2,7 години. Кінцевий період напіввиведення був подібним до такого у здорових молодих добровольців (діапазон 1,4–2,1 години). Можна очікувати на незначну різницю, що пов'язана з фізіологічним зниженням рівня гломерулярної фільтрації з віком.

#### *Діти*

Фармакокінетичні властивості йопроміду у дітей не досліджували (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

У пацієнтів з нирковою недостатністю період напіввиведення йопроміду збільшується внаслідок зниження рівня гломерулярної фільтрації.

У пацієнтів з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) плазмовий кліренс знижується до 49,4 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (КВ = 53 %), що характерно і для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30–10 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). У пацієнтів, які знаходяться на діалізі, визначено такі показники: 18,1 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (КВ = 30 %).

Середній період напіввиведення становить 6,1 години (КВ = 43 %) у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) і 11,6 години (КВ = 49 %) у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю.

Кількість препарату, що визначають в сечі через 6 годин після введення, становить до 38 % у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості та 26 % у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю. У здорових добровольців даний показник становив 83 %. Протягом 24 годин після введення йопроміду у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості розпадалося до 60 % препарату, у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю – 51 %, а у здорових добровольців – більше 95%.

Йопромід виводиться за допомогою гемодіалізу. Протягом 3-годинного сеансу діалізу можна вивести близько 60 % йопроміду.

#### *Пацієнти з порушенням функції печінки*

У пацієнтів з порушенням функції печінки виведення не порушується, оскільки йопромід не метаболізується і тільки 2 % дози виводиться з фекаліями.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Препарат застосовують виключно для діагностики.

Ультравіст 300 та Ультравіст 370 застосовують для контрастування при проведенні комп'ютерної томографії (КТ), ангіографії, ангіокардіографії, цифрової субтракційної ангіографії (ЦСА); урографії та дослідженні порожнин тіла (за винятком мієлографії, вентрикулографії, цистернографії).

Ультравіст 300 та Ультравіст 370 застосовують дорослим жінкам при проведенні мамографії з контрастним підсиленням для оцінки та виявлення відомих або підозрюваних уражень молочних залоз як доповнення до мамографії (з або без УЗД), або як альтернатива магнітно-резонансній томографії (МРТ), якщо МРТ протипоказана або недоступна.

#### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість (алергічна реакція) до активної речовини йопроміду і/або до будь-якої з допоміжних речовин.

Неконтрольований тиреотоксикоз.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Бігуаніди (метформін). У хворих з гострою нирковою недостатністю або тяжкою хронічною хворобою нирок виведення бігуанідів може бути зменшеним, що призводить до їх кумуляції та розвитку лактоацидозу. Оскільки застосування препарату Ультравіст може призвести до розвитку або прогресування ниркової недостатності, пацієнти, які отримували метформін, можуть мати підвищений ризик розвитку молочнокислого ацидозу, особливо у разі наявності ниркової недостатності в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування. Внутрішньосудинне введення - Гостре ураження нирок»). Залежно від показників функції нирок слід ретельно зважити можливість припинення терапії метформіном.

Інтерлейкін-2. Попередню терапію (тривалістю до кількох тижнів) інтерлейкіном-2 пов'язують із підвищенням ризику виникнення відстрочених реакцій на Ультравіст.

Радіоізотопи. Після внутрішньосудинного введення йодовмісні контрастні препарати можуть знижувати здатність тканин щитовидної залози поглинати ізотопи. Як наслідок діагностика і лікування захворювань щитовидної залози із застосуванням тиреостатичних радіоізотопів можуть бути порушені до кількох тижнів і в деяких випадках навіть довше після введення лікарського засобу Ультравіст.

### ***Особливості застосування.***

#### Загальні відомості для всіх показань

· Алергічні або анафілактичні реакції (реакції гіперчутливості)

Введення препарату Ультравіст може бути пов'язаним із дозозалежними псевдоалергічними (алергоїдними) реакціями/реакціями гіперчутливості або іншими реакціями ідіосинкразії у вигляді серцево-судинних, респіраторних і шкірних симптомів.

Можливий розвиток алергоподібних реакцій гіперчутливості різних ступенів тяжкості аж до реакцій тяжкого ступеня, включаючи шок (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість цих реакцій виникає протягом 30 хвилин після введення препарату. Проте можуть спостерігатися відстрочені реакції (що виникають через декілька годин або днів після введення).

Ризик розвитку реакцій гіперчутливості вищий за наявності зазначених нижче станів та захворювань:

- реакція на попередні введення контрастних засобів;
- бронхіальна астма або інша схильність до алергічних реакцій.

Кожного разу перед початком застосування контрастної речовини слід ретельно зібрати анамнез щодо наявності вищезазначених факторів ризику.

Особливо слід обмежити призначення препарату Ультравіст пацієнтам із алергічним діатезом через підвищений ризик реакцій гіперчутливості (включаючи тяжкі реакції).

Проте такі реакції є нерегулярними та непередбачуваними за природою.

Пацієнти, які приймають бета-блокатори, можуть мати більш виражені реакції гіперчутливості (особливо при наявності бронхіальної астми) і бути нечутливими до терапії стандартними бета-агоністами.

У пацієнтів, які страждають на серцево-судинні захворювання, більша ймовірність розвитку тяжких або навіть летальних реакцій гіперчутливості.

У випадках призначення діагностичних досліджень з використанням контрастних речовин пацієнтам із підвищеним ризиком розвитку алергоподібних реакцій, пацієнтам, які вже мають в анамнезі гострі реакції середнього та тяжкого ступеня, пацієнтам з астмою чи алергією слід розглянути доцільність премедикації кортикостероїдами.

Підготовка до невідкладної допомоги

Незалежно від кількості і способу введення контрастної речовини, навіть незначні алергоподібні симптоми можуть бути першими ознаками серйозної анафілактоїдної реакції, що вимагає лікування. З цієї причини йодовані контрастні речовини слід вводити тільки в умовах стаціонару, де доступне надання невідкладної допомоги, є необхідне обладнання та лікарські засоби, лікарі з достатнім клінічним досвідом та досвідчений середній медичний персонал.

У відділенні має бути можливість негайно розпочати заходи невідкладної допомоги пацієнтам для лікування серйозних реакцій та наявність прямого доступу до необхідних лікарських засобів і хірургічних наборів для негайної допомоги.

За пацієнтом слід спостерігати щонайменше півгодини після закінчення процедури, оскільки досвід свідчить, що більшість серйозних випадків відбувається протягом цього періоду часу.

· Тяжкі шкірні побічні реакції

Під час застосування йопроміду повідомлялося про випадки тяжких шкірних реакцій з частотою «невідомо», включаючи синдром Стівенса – Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), реакцію на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), які могли загрожувати життю або бути летальними, ексфоліативний дерматит. Пацієнтів слід поінформувати про ознаки та симптоми таких реакцій та уважно стежити за станом пацієнтів щодо їх появи.

У дітей первинний прояв висипу можна помилково прийняти за інфекцію, тому лікарі повинні розглянути можливість розвитку реакції на йопромід у дітей, у яких з'являться ознаки висипу та лихоманка.

Більшість таких реакцій відбувалися протягом 8 тижнів (ГГЕП 1-12 днів, DRESS 2-8 тижнів, ССД/ТЕН від 5 днів до 8 тижнів).

Якщо при застосуванні йопроміду у пацієнта розвинулись тяжкі шкірні реакції, такі як ССД, ТЕН, ГГЕП або DRESS-синдром, йопромід не слід повторно будь-коли вводити цьому пацієнтові.

· Дисфункція щитовидної залози

Йодовмісні рентгенконтрастні речовини впливають на функцію щитовидної залози завдяки наявності вільних йодидів у розчинах, крім того, додаткова кількість йодидів вивільняється в організмі після введення внаслідок дейодування.

Для пацієнтів із гіпертиреозом або зобом чи підозрою на ці захворювання необхідно проводити особливо ретельний аналіз співвідношення ризик/користь від введення препарату, оскільки йодовмісні контрастні речовини можуть індукувати у таких пацієнтів розвиток гіпертиреозу та тиреотоксичного кризу. Зважаючи на це, необхідно перевіряти функцію щитовидної залози до введення препарату Ультравіст. Проведення превентивної тиреостатичної терапії необхідно розглянути для пацієнтів із гіпертиреозом або підозрою на нього.

Були повідомлення про результати тестів на функцію щитовидної залози, що свідчать про гіпотиреоз або транзиторне пригнічення щитовидної залози після введення йодованих контрастних речовин у дорослих та педіатричних пацієнтів. Перед використанням йодованих контрастних речовин слід врахувати потенційний ризик гіпотиреозу у пацієнтів з відомими або підозрюваними порушеннями функції щитовидної залози.

У новонароджених, особливо недоношених дітей, які отримали Ультравіст (пренатально під час вагітності матері або в період новонародженості), рекомендується контролювати функцію щитовидної залози, оскільки вплив надлишку йоду може спричинити гіпотиреоз, який, можливо, потребуватиме лікування.

#### · Розлади ЦНС

Пацієнти з розладами ЦНС можуть мати підвищений ризик виникнення неврологічних ускладнень у зв'язку із введенням йопроміду. Неврологічні ускладнення спостерігаються частіше при проведенні ангіографії головного мозку та пов'язаних з нею процедур.

Повідомлялося про енцефалопатію при застосуванні йопроміду (див. розділ «Побічні реакції»). Контрастна енцефалопатія може проявлятися такими симптомами та ознаками неврологічної дисфункції, як головний біль, порушення зору, кортикальна сліпота, сплутаність свідомості, судоми, втрата координації, геміпарез, афазія, втрата свідомості, кома та набряк мозку. Зазвичай симптоми виникають протягом кількох хвилин або годин після введення йопроміду та зникають протягом декількох днів.

Фактори, які підвищують проникність гематоенцефалічного бар'єра, сприяють проходженню контрастної речовини в мозкову тканину, що може призвести до реакцій з боку ЦНС, наприклад енцефалопатії. При підозрі на контрастну енцефалопатію слід розпочати відповідне медичне лікування та не слід повторно вводити йопромід.

#### · Гідrataція

Перед внутрішньосудинним введенням препарату Ультравіст у всіх пацієнтів повинен бути забезпечений належний рівень гідrataції. Це стосується, зокрема, пацієнтів із підвищеним ризиком гострого ураження нирок, обумовленого застосуванням контрастних речовин (див. розділ «Особливості застосування. Внутрішньосудинне введення – Гостре ураження нирок»), а також пацієнтів з поліурією, олігурією, новонароджених, немовлят, дітей молодшого віку і пацієнтів літнього віку.

Адекватний стан гідrataції може бути досягнутий у більшості пацієнтів за допомогою перорального введення рідини у разі необхідності.

Слід розглянути можливість профілактичної внутрішньовенної гідратації, особливо щодо пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку гострого ураження нирок, обумовленого застосуванням контрастних речовин. Рішення про те, яким пацієнтам потрібна профілактична внутрішньовенна гідратація, має ґрунтуватися на рекомендаціях та обґрунтованих доказах клінічних рекомендацій, а також індивідуальному співвідношенні користі та ризику. Це має включати врахування застосованої дози (наприклад, висока доза), шляху введення (вплив при першому проходженні) та стану функції нирок (наявність тяжкої ниркової недостатності). Слід враховувати наявність супутніх захворювань. У разі супутніх серцевих захворювань (наприклад, прогресуюча серцева недостатність) профілактична внутрішньовенна гідратація може призвести до серйозних серцевих ускладнень (див. також розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

- **Стан стривоженості**

Виражені стани збудження, стривоженості і біль можуть збільшити ризик виникнення побічних ефектів і посилити пов'язані з введенням контрастної речовини реакції організму. Для зменшення збудження даній категорії пацієнтів діагностичні заходи слід проводити з особливою обережністю.

- **Проба на переносимість**

Не рекомендується проводити пробу на переносимість із застосуванням малої дози контрастної речовини, оскільки вона не має прогностичного значення. Більше того, проба на переносимість сама по собі іноді призводила до виникнення реакцій гіперчутливості тяжкого ступеня, навіть з летальним наслідком.

### Внутрішньосудинне введення

- **Серцево-судинні захворювання**

У пацієнтів з тяжкими захворюваннями серця або тяжкою ішемічною хворобою серця існує підвищений ризик появи клінічно значущих гемодинамічних змін та аритмії.

Це спостерігається головним чином після введення контрастної речовини інтракоронарно, у лівий та правий шлуночки (див. розділ «Побічні реакції»).

Особливо схильними до реакцій з боку серця є пацієнти з серцевою недостатністю, тяжкою ішемічною хворобою серця, нестабільною стенокардією, захворюваннями клапанів серця, нещодавно перенесеним інфарктом міокарда, коронарними шунтами та легеневою гіпертензією.

Внутрішньосудинне введення препарату Ультравіст може призвести до виникнення набряку легень у пацієнтів із серцевою недостатністю.

- **Гостре ураження нирок**

Після внутрішньосудинного введення препарату Ультравіст можливе гостре ураження нирок, індуковане введенням контрастного засобу, у вигляді транзиторного порушення функції нирок. Іноді може розвиватися гостра ниркова недостатність.

До факторів ризику належать:

- існуюча ниркова недостатність (також див. розділ «Спосіб застосування та дози» щодо



пацієнтів з нирковою недостатністю),

- дегідратація (також див. розділ «Особливості застосування», Загальні відомості для всіх показань – Гідратація),
- цукровий діабет,
- множинна міелома/парапротеїнемія,
- введення повторних і/або великих доз препарату Ультравіст.

Пацієнти з нирковою недостатністю від помірного до важкого ступеня (рШКФ 44–30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) мають підвищений ризик гострого ураження нирок, обумовлений застосуванням контрастних речовин у разі внутрішньоартеріального введення контрастної речовини та нирковою експозицією «першого проходження» (наприклад, введення контрастної речовини в ниркову артерію, грудну та надниркову черевну аорту).

Пацієнти з нирковою недостатністю важкого ступеня (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) мають підвищений ризик гострого ураження нирок, обумовлений застосуванням контрастних речовин у разі внутрішньовенного або внутрішньоартеріального введення контрастної речовини з нирковою експозицією «другого проходження» (наприклад, після ін'єкції) у праве серце, легеневу артерію, сонну артерію, підключичну артерію, коронарну артерію, брижову артерію або інфраренальну артерію) (також див. розділ «Особливості застосування», Загальні відомості для всіх показань – Гідратація).

Пацієнти на діалізі (навіть за наявності важкої ниркової недостатності без збереження залишкової функції нирок) можуть отримувати контрастні речовини для радіологічних процедур, оскільки йодовмісні речовини виводяться в процесі діалізу. Гемодіаліз слід виконати негайно після радіологічного обстеження.

У разі важкої ниркової недостатності будь-які додаткові важкі порушення функції печінки можуть призводити до значної затримки виведення контрастної речовини, що може вимагати гемодіалізу.

#### · Цукровий діабет

Для попередження лактоацидозу у пацієнтів з цукровим діабетом, які отримують лікування метформіном, слід визначити рівень креатиніну сироватки крові до внутрішньосудинного введення йодовмісних контрастних речовин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

На основі показників функції нирок слід розглянути питання щодо припинення лікування метформіном.

У разі надання *негайної допомоги* та при обмеженій або невідомій функції нирок лікар повинен ретельно зважити ризики/переваги обстеження за допомогою контрастних речовин та вжити необхідних запобіжних заходів шляхом припинення терапії метформіном, гідратації пацієнта, моніторингу показників функції нирок, лактату сироватки та рН, а також ретельно контролювати стан пацієнта для виявлення будь-яких клінічних симптомів лактоацидозу.

#### · Тромбоемболічні явища

Однією із властивостей неіонних контрастних речовин є їх дуже незначний вплив на нормальні

фізіологічні функції організму. Внаслідок цього неіонні контрастні речовини мають меншу антикоагулянтну активність *in vitro*, ніж іонні речовини. Окрім контрастної речовини, розвитку тромбоемболічних явищ можуть сприяти численні фактори, включаючи тривалість процедури, кількість ін'єкцій, матеріал, з якого виготовлені катетер і шприц, стан основного захворювання і супутня терапія.

Зважаючи на це, при проведенні процедури судинної катетеризації слід ретельно слідкувати за технікою виконання ангіографії і часто промивати катетер фізіологічним розчином (у разі можливості – з додаванням гепарину) та скоротити тривалість процедури з метою зведення до мінімуму ризику виникнення пов'язаних з процедурою тромбозу та емболії.

#### · Розлади з боку ЦНС

Слід бути обережними при внутрішньосудинному введенні пацієнтам з гострим інсультом або гострим внутрішньочерепним крововиливом, пацієнтам із захворюваннями, що можуть пошкоджувати гематоенцефалічний бар'єр, а також пацієнтам з набряком головного мозку або гострою демієлінізацією. Після введення контрастних речовин може підвищуватися кількість випадків судом центрального ґенезу у пацієнтів з внутрішньочерепними пухлинами, метастазами або епілепсією. Неврологічні симптоми, що виникають у результаті цереброваскулярних захворювань, внутрішньочерепних пухлин або метастазів, дегенеративних або запальних процесів, можуть загострюватися внаслідок внутрішньоартеріального введення контрастних речовин. Внутрішньоартеріальна ін'єкція контрастних речовин може спричинити вазоспазм з подальшим феноменом церебральної ішемії. Пацієнти із симптомами цереброваскулярних розладів, нещодавнім інсультом або частими транзиторними ішемічними атаками мають вищий ризик неврологічних ускладнень, індукованих введенням контрастних речовин.

Антисудомні препарати повинні бути наявні у разі необхідності для надання невідкладної допомоги.

#### · Інші фактори ризику

Пацієнти з феохромоцитомою можуть мати підвищений ризик розвитку гіпертонічного кризу після внутрішньосудинного введення контрастних речовин.

Введення препарату Ультравіст може посилити симптоми міастенії ґравіс.

#### Введення у порожнини тіла

Пацієнтам з гострим панкреатитом та гострим холангітом не слід виконувати ЕРХП (ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію) препаратом Ультравіст до ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. Слід відкласти процедуру до зникнення будь-яких гострих симптомів (3–4 тижні), за винятком необхідності виконання негайних терапевтичних заходів, таких як видалення конкрементів, що спричинили обструкцію, або шунтування стенозу.

#### · Мамографія з контрастним підсиленням

Мамографія з контрастним підсиленням призводить до більшого впливу іонізуючого випромінювання на пацієнта, ніж стандартна мамографія. Доза опромінення залежить від товщини молочних залоз, типу мамографічної системи та налаштувань системи. Загальна доза опромінення при проведенні мамографії з контрастним підсиленням залишається нижчою за межу, встановлену в міжнародних рекомендаціях з мамографії (нижче 3 мГр).

## Важливі застереження стосовно окремих допоміжних речовин

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу (в розрахунку на середню кількість для особи з масою тіла 70 кг), тобто практично не містить натрію.

Невикористаний препарат і/або відходи слід утилізувати згідно з національними рекомендаціями.

Ультравіст необхідно нагрівати до температури тіла перед застосуванням.

Ультравіст постачається у вигляді готового до використання прозорого розчину від безбарвного до блідо-жовтого кольору.

Контрастні речовини необхідно візуально перевіряти перед застосуванням. Оскільки Ультравіст є розчином з високою концентрацією діючої речовини, дуже рідко може спостерігатися кристалізація (мутно-молочний вигляд розчину і/або осад на дні чи плаваючі кристали). Не слід застосовувати контрастні засоби у разі зміни забарвлення, наявності механічних часток (у тому числі кристалів) або пошкодження контейнера.

Розчин контрастної речовини слід набирати у шприц або у флакон для краплинного введення, що прикріплений до інфузійного набору, лише безпосередньо перед початком дослідження.

Гумову пробку флакона можна проколювати лише один раз, щоб попередити потрапляння великих кількостей мікрочастинок з пробки у розчин. Для проколювання гумової пробки і набору контрастної речовини рекомендується застосовувати канюлі з довгими наконечниками діаметром не більше 18 G (найкраще підходять спеціальні канюлі з боковим отвором типу Nocore-Admix).

Контрастні розчини для ін'єкцій або інфузій призначені для разового застосування. Розчин контрастної речовини, що не був використаний за одну процедуру, слід вилити.

Якщо використовується автоматична система для введення лікарського засобу, то виробник лікарського засобу має надавати докази щодо придатності їх застосування. Необхідно дотримуватися інструкцій виробника щодо використання приладу.

Заборонено застосування автоматичних систем для введення новонародженим, немовлятам та дітям молодшого віку.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Належних і добре контрольованих досліджень щодо застосування препарату вагітним жінкам не проводилось. Безпека застосування неіонних контрастних речовин для вагітних не була продемонстрована достатньою мірою. Оскільки під час вагітності слід по можливості уникати будь-якого променевого впливу, користь призначення рентгенівського дослідження – з контрастом чи без нього – потрібно ретельно зважити. Дослідження на тваринах не виявили шкідливого впливу на вагітність, розвиток ембріона та плода, пологи чи постнатальний розвиток після введення йопроміду для діагностичних процедур у людей. При оцінці співвідношення ризик/користь від застосування йодовмісних контрастних речовин слід взяти до уваги також чутливість до йоду щитовидної залози плода.

Безпека застосування препарату Ультравіст немовлятам не досліджувалась. Йодовмісні

контрастні речовини у дуже малих кількостях екскретуються у грудне молоко. Не очікують можливості заподіяння шкоди немовлятам (див. розділ «Особливості застосування»).

Вільні йодиди, що містяться у розчині контрастної речовини, та йодиди, що додатково вивільняються в організмі шляхом дейодування, накопичуються у грудному молоці у високих кількостях. Для захисту дитини, що отримує грудне молоко, від перенавантаження йодидами (ризик блокування синтезу гормонів щитовидної залози) з міркувань безпеки рекомендується призупинити годування груддю дітей віком до 4 місяців протягом 2 днів після застосування препарату матері, а грудне молоко зціджувати та виливати.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Не було встановлено жодного впливу на здатність керувати автотранспортом чи іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

#### Загальна інформація

Дозування слід коригувати залежно від віку, маси тіла, функції серця та нирок, загального стану пацієнта, задачі, поставленої перед клініцистом, техніки дослідження та ділянки дослідження.

Лікар визначає придатну концентрацію йоду та необхідний об'єм на індивідуальній основі. Рекомендовані об'єми розчинів йопроміду різних концентрацій для кожної ділянки тіла наводяться у таблиці 1.

Не слід перевищувати дозу 1,5 г йоду/кг маси тіла у будь-який день дослідження. Для препарату Ультравіст 300 це відповідає об'єму 5 мл/кг маси тіла, а для Ультравісту 370 – об'єму, що приблизно дорівнює 4 мл/кг маси тіла.

Таблиця 1. Застосування розчинів йопроміду різних концентрацій для ін'єкцій та інфузій при рентгенологічній діагностиці (рекомендовані концентрації розчинів виділені напівжирним шрифтом)

Сфери застосування	Концентрація зв'язаного йоду (мг/мл)	Об'єм (мл)	
		Звичайна ангиографія	Цифрова субтракційна ангиографія
<b>Церебральна ангиографія</b>			
<i>Дуга аорти</i>	<b>300</b>	50-80	25-40
	<b>370</b>	40-60	25-30
<i>A. carotiscommunis</i>	<b>300</b>	10-12	6-8
<i>A. carotisexterna</i>	<b>300</b>	4-8	4-6
<i>A. vertebralis</i>	<b>300</b>	4-8	4-6
<b>Торакальна ангиографія</b>			

Аорта	<b>300</b>	50-70	30-50
	370	50-60	25-30
<b>Абдомінальна ангіографія</b>			
Аорта	<b>300</b>	50-80	25-35
	370	40-60	20-25
<i>A. coeliaca</i>	<b>300</b>	25-35	15-20
<i>A. mesentericasuperior</i>	<b>300</b>	30-40	15-20
<i>A. mesenterica inferior</i>	<b>300</b>	15-25	8-12
<i>A. splenica</i>	<b>300</b>	15-30	8-15
<i>A. hepatica</i>	<b>300</b>	20-40	10-20
<i>A. renalis</i>	<b>300</b>	8-15	5-8
<b>Ангіографія кінцівок</b>			
<i>Верхні кінцівки</i>			
Артеріографія	<b>300</b>	20-30	10-15
Флебографія	<b>300</b>	20-30	8-15
<i>Нижні кінцівки</i>			
Артеріографія тазу - нижніх кінцівок	300 370	70-150 60-120	40-80 40-70
<i>A. femoralis</i>	<b>300</b>	20-30	10-15
Флебографія	300	60-80	60-80
<b>Ангіокардіографія</b>			
Шлуночки	<b>370</b>	40-60	20-30
<i>A. coronariasinistra</i>	<b>370</b>	6-10	4-5
<i>A. coronariadextra</i>	<b>370</b>	4-8	4-5
<b>Комп'ютерна томографія</b>			
Голова, дорослі	<b>300/370</b>	100	
діти	<b>300</b>	2,0 мл/кг маси тіла	
Все тіло, дорослі	<b>300/370</b>	100-150	
діти	<b>300</b>	1,0-3,0 мл/кг маси тіла	
<b>Внутрішньовенна урографія</b>			
Дорослі	<b>300/370</b>	1-1,5 мл/кг маси тіла	
Новонароджені, маса тіла яких <5 кг	<b>300/370</b>	4 мл/кг маси тіла	
Немовлята з масою тіла від 5 до 10 кг	<b>300/370</b>	3 мл/кг маси тіла	
Діти молодшого віку з масою тіла від 10 до 30 кг	<b>300/370</b>	2 мл/кг маси тіла	
Діти шкільного віку, > 30 кг	<b>300/370</b>	1,5 мл/кг маси тіла	
<b>Порожнини тіла</b>			
Артрографія	<b>300/370</b>	2-15	
Гістеро-сальпінгографія	<b>300/370</b>	10-25	
Фістулографія	<b>300/370</b>	1-10	
ЕРХП	<b>300/370</b>	10-30	
Галактографія	<b>300/370</b>	1-3	
Стравохід-шлунок-кишечник	<b>300/370</b>	10-100	
Уретерографія, ретроградна урографія, уретрографія, пієлографія	<b>300/370</b>	2-10	
Мікційна цистографія	<b>300/370</b>	250-500	

Як правило, пацієнт, якому вводиться внутрішньосудинно контрастна речовина, повинен знаходитися в напівлежачому положенні протягом процедури.

Контрастна речовина, нагріта до температури тіла перед застосуванням, краще переноситься та легше вводиться у вигляді ін'єкції завдяки нижчій в'язкості.

Препарати Ультравіст 300 та Ультравіст 370 призначені для внутрішньосудинного введення, введення у порожнину тіла або перорально.

Нижче наводиться інформація стосовно окремих видів дослідження.

### Внутрішньовенна урографія

Важливо пам'ятати, що фізіологічна низька концентраційна здатність незрілих нефронів дитячих нирок потребує відносно високих доз контрастної речовини.

### Мамографія з контрастним підсиленням

Ультравіст слід вводити внутрішньовенно, бажано за допомогою інжектора. Отримання зображення починається приблизно через 2 хвилини після введення контрастної речовини.

*Дорослі.* Ультравіст 300 та Ультравіст 370 – 1,5 мл/кг маси тіла.

-

### Комп'ютерна томографія (КТ)

У разі можливості Ультравіст 300 слід вводити шляхом болюсної внутрішньовенної ін'єкції, бажано за допомогою ін'єкційної системи (ін'єктора). Тільки для повільних сканерів для досягнення відносно постійних рівнів у крові приблизно половину загальної дози потрібно вводити шляхом болюсної ін'єкції і залишок – протягом 2-6 хвилин, щоб гарантувати відносно постійну, хоча не максимальну, концентрацію в крові. Процес сканування розпочинається після завершення початкової фази введення.

Спіральна КТ, а особливо багат шарова КТ, надає можливість швидко накопичувати масив даних протягом одноразової затримки дихання. Для оптимізації ефекту введеної внутрішньовенно болюсної ін'єкції у ділянку, що досліджується (оптимальне поглинання досягається у різний час у різних патологічно змінених тканинах), настійно рекомендується використовувати автоматичну ін'єкційну систему (ін'єктор) і контролювати болюсну ін'єкцію.

При комп'ютерній томографії необхідні дози контрастної речовини і швидкість її введення залежать від того, які органи досліджуються, від діагностичної задачі і особливо від часу сканування і формування знімків сканером, який використовується. При застосуванні повільних сканерів рекомендується інфузія, для швидких сканерів – болюсна ін'єкція.

### Цифрова субтракційна ангіографія (ЦСА)

У більшості випадків внутрішньоартеріальна ЦСА дає можливість отримати високу чіткість зображення великих судин та артерій шиї, нирок, кінцівок, навіть у разі, коли використана концентрація розчину йопроміду (Ультравіст 300 або Ультравіст 370) може бути недостатньою для звичайної ангіографії. Тому цей метод рекомендується для пацієнтів із порушеною функцією нирок.

При виконанні артеріографії нижніх кінцівок іноді може бути необхідним введення вищої

кількості контрастної речовини (200 мл), наприклад при дослідженні обох ніг (див. таблицю 1).

### Візуалізація порожнин тіла

При проведенні артрографії, гістеросальпінгографії та ЕРХП контрастну речовину потрібно вводити під рентгенологічним контролем.

### Додаткова інформація для окремих груп пацієнтів

#### Новонароджені та немовлята

Немовлята (вік < 1 року) та особливо новонароджені діти є чутливими до електролітного дисбалансу та гемодинамічних змін. Слід проявляти особливу обережність при виборі дози контрастної речовини, а також техніки проведення радіологічної процедури та стану пацієнта.

#### Пацієнти з нирковою недостатністю

Оскільки йопромід майже повністю виділяється в незміненому вигляді нирками, елімінація йопроміду подовжується у пацієнтів з нирковою недостатністю. Для того щоб знизити ризик ураження нирок, обумовлений застосуванням контрастних речовин, пацієнтам з уже існуючою нирковою недостатністю потрібно застосовувати мінімальну можливу дозу препарату (див. також розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»). Таким пацієнтам також рекомендується спостереження за функцією нирок протягом щонайменше 3 днів після проведення дослідження.

#### Діти.

Новонароджені та діти віком до 1 року особливо чутливі до електролітного дисбалансу і гемодинамічних змін. Слід бути уважними щодо дози контрастної речовини, яку потрібно вводити, технічного виконання радіологічної процедури і стану пацієнта.

### ***Передозування.***

Симптоми передозування можуть включати водно-електролітний дисбаланс, ниркову недостатність, серцево-судинні та легеневі ускладнення. У разі ненавмисного передозування при внутрішньосудинному введенні рекомендовано проведення моніторингу показників водно-електролітного балансу та лабораторних показників функції нирок. Лікування передозування повинно бути спрямоване на підтримання основних показників життєдіяльності та негайний початок симптоматичної терапії за показаннями.

Ультравіст може виводитися із організму шляхом діалізу.

### ***Побічні реакції.***

Загальний профіль безпеки препарату Ультравіст базується на даних, отриманих у ході премаркетингових досліджень за участю 3900 пацієнтів, під час постмаркетингових спостережень у більш ніж 74000 пацієнтів, а також на основі бібліографічних даних та окремих повідомлень. Найбільш частими побічними реакціями ( $\geq 4\%$ ), що спостерігаються у пацієнтів, які отримують Ультравіст, є головний біль, нудота і розширення судин.

Найбільш серйозними побічними реакціями у пацієнтів, які отримували Ультравіст, були анафілактоїдний шок, зупинка дихання, бронхоспазм, набряк гортані, набряк глотки, астма, кома, церебральний інфаркт, інсульт, набряк мозку, церебральні напади/судоми, аритмія, зупинка серця, ішемія міокарда, інфаркт міокарда, серцева недостатність, брадикардія, ціаноз, артеріальна гіпотензія, шок, задишка, набряк легень, дихальна недостатність та аспірація.

При застосуванні йодовмісних контрастних речовин можуть спостерігатися різні типи побічних реакцій. Слід розрізняти непередбачувані псевдоалергічні реакції (див. розділ «Особливості застосування») та органотоксичні реакції, що пояснюються фармакологічними властивостями та є передбачуваними. Псевдоалергічні та органотоксичні реакції можуть виникати одночасно, отже, не завжди можна точно класифікувати природу явища.

Побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні препарату Ультравіст, представлено в таблиці 2 за класами систем органів. Відповідні терміни MedDRA використовуються для опису певної реакції і пов'язаної з нею станів.

Зазначені нижче побічні реакції, зареєстровані в ході клінічних досліджень, розподілені за частотою виникнення відповідно до такої градації: часті ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасті ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), поодинокі (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), частота невідома (не можна встановити на основі наявних даних). Частоту побічних реакцій, виявлених тільки під час постмаркетингових спостережень і для яких частоту не можна визначити, позначено як «частота невідома».

Таблиця 2. Побічні реакції, визначені в ході клінічних досліджень чи протягом постмаркетингових спостережень у пацієнтів, які отримували Ультравіст

Класи систем органів	Часті	Нечасті	Поодинокі	Частота невідома
Розлади з боку імунної системи		Гіперчутливість/ анафілактоїдні реакції (анафілактоїдний шок <sup>§*</sup> , зупинка дихання <sup>§*</sup> , бронхоспазм <sup>*</sup> , набряк гортані/глотки <sup>*</sup> / обличчя, набряк язика <sup>§</sup> , спазм гортані/глотки <sup>§</sup> , астма <sup>§*</sup> , кон'юнктивіт <sup>§</sup> , слезотеча <sup>§</sup> , чхання, кашель, набряк слизової оболонки, риніт <sup>§</sup> , охриплість <sup>§</sup> , подразнення горла <sup>§</sup> , кропив'янка, свербіж, ангіоневротичний набряк)		
Ендокринні розлади				Тиреотоксичний криз, тиреоїдні порушення
Психічні розлади			Неспокій	



Розлади нервової системи	Запаморочення, головний біль, дисгевзія	Вазовагальні реакції, сплутаність свідомості, занепокоєння, парестезія/ гіпоестезія, сонливість		Кома*, церебральна ішемія/інфаркт*, інсульт*, набряк мозку <sup>a</sup> , церебральні напади/ судоми*, транзиторна коркова сліпота <sup>a</sup> , втрата свідомості, збудження, амнезія, тремор, порушення мовлення, парез/параліч, контрастна енцефалопатія
Офтальмологічні розлади	Зниження гостроти зору/ порушення зору			
Розлади з боку органів слуху та лабіринту				Порушення слуху
Розлади з боку серця	Біль у грудній клітці/ дискомфорт	Аритмія*	Зупинка серця*, ішемія міокарда*, серцебиття	Інфаркт міокарда*, серцева недостатність*, брадикардія*, тахікардія, ціаноз*
Судинні розлади	Артеріальна гіпертензія, розширення судин	Артеріальна гіпотензія*		Шок*, тромбоемболічні ускладнення <sup>a</sup> , вазоспазм <sup>a</sup>
Патологія грудної клітки та середостіння, дихальні розлади		Диспное*		Набряк легень*, дихальна недостатність*, аспірація*
Розлади шлунково-кишкового тракту	Блювання, нудота	Абдомінальний біль		Дисфагія, збільшення слинних залоз, діарея
Захворювання шкіри та підшкірної жирової клітковини				Бульозні стани (наприклад синдром Стівенса-Джонсона або синдром Лайелла), екзантема, еритема, підвищена пітливість, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами
Розлади кісткової, скелетно-м'язової, сполучної тканин				Компартмент-синдром у разі екстравазації (виходу за межі судини) <sup>a</sup>

Захворювання нирок та сечовидільної системи				Ниркова недостатність <sup>a</sup> , гостра ниркова недостатність <sup>a</sup>
Розлади загального стану та у місці введення препарату	Біль, реакції в місці ін'єкції (різні види, наприклад біль, відчуття тепла <sup>§</sup> , набряк <sup>§</sup> , запалення <sup>§</sup> та ушкодження м'яких тканин <sup>§</sup> у разі екстравазації), відчуття жару	Набряк		Нездужання, озноб, блідість
Дослідження				Зміна температури тіла

\* Повідомлялося про загрозові для життя і/або летальні випадки.

<sup>a</sup>Спостерігалися тільки при внутрішньосудинному введенні.

<sup>§</sup>Визначалися лише протягом постмаркетингового спостереження (частота невідома).

### Внутрішньосудинне застосування

Побічні реакції, пов'язані з внутрішньосудинним введенням йодовмісних контрастних речовин, зазвичай легкого та середнього ступеня тяжкості та мають тимчасовий характер. Однак можливі і тяжкі та іноді загрозові для життя реакції, що вимагають ефективного невідкладного лікування.

Реакції на контрастні речовини при внутрішньосудинному застосуванні спостерігаються частіше та мають більшу тяжкість, ніж при введенні у порожнини тіла (інтрадуктально, інтракавітарно та при пероральному застосуванні).

### Введення у порожнини тіла

Оскільки невелика кількість контрастної речовини може проникати у кровоносні судини після інтрадуктального та інтракавітарного застосування, алергоїдні реакції, подібні до описаних при інтраваскулярному введенні контрастних речовин, можливі також при введенні у порожнини тіла.

Симптоми, що спостерігаються при дослідженні порожнин тіла, різняться залежно від досліджуваної ділянки та зазвичай визначаються технікою дослідження. Більшість побічних реакцій спостерігають протягом декількох годин після дослідження порожнини тіла.

При заповненні порожнини тіла контрастною речовиною може виникати біль внаслідок її розтягнення.

Окрім побічних реакцій, зазначених вище, були також зареєстровані такі побічні реакції при

застосуванні для ЕРХП, як підвищення рівня ферментів підшлункової залози та панкреатит, включаючи некротизуючий панкреатит (частота невідома). Реакції можуть виникати внаслідок підвищення тиску у вузьких протоках підшлункової залози через переповнення препаратом Ультравіст.

Після перорального застосування спостерігалися шлунково-кишкові ускладнення.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

#### **Термін придатності.**

3 роки.

Хімічна та фізична стабільність готового до застосування препарату (розчин для ін'єкцій або інфузій) була продемонстрована при температурі 36–38°C протягом 10 годин. З мікробіологічної точки зору готовий до застосування препарат слід ввести одразу, окрім випадків, коли контейнер був відкритий в умовах, які виключають ризик контамінації.

Якщо готовий до застосування препарат не був введений негайно, користувач повинен бути впевнений, що розчин, який зберігається, буде застосований у відведений період часу та у відповідних умовах.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30° С у захищеному від світла і рентгенівських променів місці, недоступному для дітей.

#### **Несумісність.**

Через ризик несумісності препарат Ультравіст не слід змішувати з будь-якими іншими лікарськими засобами.

#### **Упаковка.**

Ультравіст 300: по 100 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній пачці.

Ультравіст 370: по 50 мл або 100 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній пачці; по 500 мл у флаконі, по 8 флаконів у картонній пачці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Байер АГ, Німеччина.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця проведення його діяльності.**

13353, Берлін, Мюллерштрассе 178, Німеччина.