

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ULTRAVIST® 300 mg/mL enjeksiyon/infüzyon için çözelti  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** 623 mg iopromid

**Yardımcı madde:** 0,1 mg sodyum kalsiyum edetat

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için sulu steril çözelti

Berrak, renksiz ila soluk sarı arası renkte, pH'ı 6.5-8,, osmolaritesi 0,43 Osm/L olan partikülsüz çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Tanı amaçlı kullanım içindir.

Damar içi ve vücut boşluklarında kullanım içindir.

Bilgisayarlı tomografide (BT), arteriyografi ve venografide, intravenöz/intraarteriyel dijital subtraksiyon anjiyografisinde (DSA) intravenöz ürografide, ERKP (endoskopik retrogradkolanjiyopankreatografi) kullanımında, artrografi ve diğer vücut boşluklarının tetkikinde kontrastı artırmak amacıyla kullanılır.

Kontrastlı mamografide (CEM) bilinen veya şüphelenilen meme lezyonlarını değerlendirmek ve teşhis etmek amacıyla kullanılır.

İntratekal kullanılmaz.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Diyet önerileri

İncelemeden iki saat öncesine kadar normal diyetle devam edilebilir. Son iki saat içerisinde ise hasta yemekten kaçınmalıdır.

Hidrasyon

İntravasküler kontrast madde verilmeden önce ve sonra yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Bu özellikle multipl miyelomlu, diabetes mellituslu, poliüridi, oligurili, hiperürisemili hastalar için olduğu gibi, yenidoğanlar, süt çocukları, küçük çocuklar ve yaşlı hastalar için de geçerlidir.

Yenidoğanlar (<1 ay) ve süt çocukları (1 ay – 2 yaş)

Küçük çocuklar (yaş <1 sene) ve özellikle yenidoğanlar elektrolit dengesizliğine ve hemodinamik değişikliklere karşı çok hassastır. Verilen kontrast madde miktarı, radyolojik işlemin teknik performansı ve hastanın durumu hususunda dikkatli olunmalıdır.

Kullanımdan önce ısıtma

Kullanımdan önce vücut ısısına getirilen kontrast madde daha iyi tolere edilir ve azalan viskozite nedeniyle daha kolay enjekte edilir. Bir ısıtıcı kullanılarak, inceleme gününde gerekli olacağı

hesaplanan miktar kadar şişe 37°C'ye kadar ısıtılmalıdır. Güneş ışığından korunduğunda, daha uzun süreli ısıtımların da kimyasal saflığı değıştirmediği gösterilmiştir. Ancak bu süre üç ayı aşmamalıdır.

#### Test

Herhangi bir öngörü değeri olmadığından az miktar test dozu kontrast madde kullanılarak duyarlılık testi yapılması önerilmez. Ayrıca, kendi başına test dozu da ciddi ve hatta ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir.

#### **Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:**

İntravasküler kullanım için dozaj

Belirgin kardiyovasküler veya renal yetmezlik şikayetleri olan ve genel durumu kötü olan hastalarda, kontrast madde dozu mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır. Bu hastaların renal fonksiyonlarının en az incelemeden sonraki 3 gün süresince izlenmesi tavsiye edilir.

Doz yaşa, ağırlığa, klinik problem ve tetkik tekniğine uyarlanmalıdır.

Aşağıda verilen dozlar sadece öneridir ve 70 kg ağırlığındaki ortalama bir yetişkinin dozuna tekabül etmektedir. Dozlar tek bir enjeksiyon için veya vücut ağırlığının kilogramı başına aşağıda gösterildiğı gibi verilmiştir.

Genellikle vücut ağırlığının (VA) kilogramı başına 1,5 gram iyot iyi tolere edilmektedir.

Ayrı uygulamalar arasında vücuda, yükselen osmolalitenin interstisyel sıvı tarafından normale döndürülebilmesi için yeterli süre verilmelidir. Bazı özel durumlarda erişkinlerde 300 – 350 mL'lik dozu aşmak gerekiyorsa, ilave su ve mümkünse elektrolitler verilmelidir.

Tek enjeksiyon için önerilen dozlar:

Konvansiyonel anjiyografi

|                           |                              |
|---------------------------|------------------------------|
| Aort kavsi anjiyografisi: | 50 – 80 mL ULTRAVIST 300     |
| Selektif anjiyografi:     | 6 – 15 mL ULTRAVIST 300      |
| Torasik aortagrafi:       | 50 – 80 mL ULTRAVIST 300/370 |
| Abdominal aortagrafi:     | 40 – 60 mL ULTRAVIST 300     |

Arteriografi

|                    |                          |
|--------------------|--------------------------|
| Üst ekstremiteler: | 8 – 12 mL ULTRAVIST 300  |
| Alt ekstremiteler: | 20 – 30 mL ULTRAVIST 300 |

Venografi

|                    |                          |
|--------------------|--------------------------|
| Üst ekstremiteler: | 15 – 30 mL ULTRAVIST 300 |
| Alt ekstremiteler: | 30 – 60 mL ULTRAVIST 300 |

İntravenöz DSA

30 – 60 mL ULTRAVIST 300' ün i.v. bolus şeklinde enjeksiyonu (akım hızı: kubital vene 8 – 12 mL/san, 10 – 20 mL/san vena cava'ya) sadece büyük damarların kontrastlı gösterimi için önerilir. Venlerde kalan kontrast madde miktarı; hemen izotonik sodyum klorür çözeltisinin bolus olarak verilmesi ile azaltılabilir ve diagnostik amaçlı kullanılabilir.

Yetişkinlerde: 30 – 60 mL ULTRAVIST 300

İntraarteriyel DSA

Konvansiyonel anjiyografide kullanılan doz ve konsantrasyonlar intraarteriyel DSA (dijital substraksiyon anjiyografi) için azaltılabilirler.

#### Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Şayet mümkünse; ULTRAVIST i.v. bolus olarak, tercihen bir otomatik enjektör ile verilmelidir. Sadece yavaş tarayıcılarda, relatif sabit – her ne kadar maksimum değilse de – kan seviyesi sağlamak için, total dozun yarısı bolus olarak verilmeli ve gerisi 2 – 6 dk. içinde uygulanmalıdır.

Spiral BT, tek - fakat özellikle çok dilim tekniğinde tek bir nefes tutma sırasında veri hacmine çabucak ulaşılmasını sağlar. i.v. verilen bolus dozun (80 – 150 mL ULTRAVIST 300), ilgilenilen bölgede (artışın piki, zamanı ve süresi) etkisini optimize etmek için otomatik güç enjektörünün kullanılması ve bolus izleme özellikle önerilir.

#### Tüm vücut BT

Bilgisayarlı tomografide; gerekli olan kontrast madde dozları ve veriliş hızı, incelenecek organa, diagnostik probleme ve özellikle kullanılan tarayıcıların farklı tarama ve görüntü oluşturma sürelerine bağlıdır.

#### Kraniyal BT

Erişkinlerde: 1 – 2 mL / kg vücut ağırlığı ULTRAVIST 300

#### Kontrastlı Mamografi (CEM)

ULTRAVIST intravenöz olarak tercihen güç enjektörü kullanılarak enjekte edilmelidir. Görüntü alınması kontrast maddenin uygulanmasından yaklaşık 2 dk. sonra başlamaktadır.

Erişkinlerde: 1,5 mL / kg vücut ağırlığı ULTRAVIST 300

#### İntravenöz Urografi

Yenidoğanların ve süt çocuklarının henüz tam olgunlaşmamış nefronlarının fizyolojik konsantrasyon yetersizliği relatif olarak daha yüksek dozda kontrast madde gerektirir.

Takip eden dozlar önerilir (VA: Vücut Ağırlığı).

|                                                   |                          |
|---------------------------------------------------|--------------------------|
| Yenidoğanlarda (<1 ay) kg başına 1,2 g iyot:      | 4 mL/kg VA ULTRAVIST 300 |
| Süt çocuklarında (1ay–2 yaş) kg başına 1 g iyot:  | 3 mL/kg VA ULTRAVIST 300 |
| Küçük çocuklarda (2–11 yaş) kg başına 0,5 g iyot: | 1,5 mL/kg VA ULTRAVIST   |
| 300 Ergen ve yetişkinlerde kg başına 0,3 g iyot:  | 1 mL/kg VA ULTRAVIST 300 |

Özel endikasyonlarda gerekli görüldüğü takdirde doz artırımını olasıdır.

#### Vücut boşluklarında kullanım için dozlar

Artrografi, histerosalpingografi ve ERKP sırasında, kontrast madde enjeksiyonları fluoroskopi ile izlenmelidir.

#### Tek enjeksiyon için önerilen dozlar:

Doz, hastanın yaşına, ağırlığına ve genel durumuna bağlı olarak değişebilir. Ayrıca klinik problem, inceleme tekniği ve incelenecek bölgeye de bağlıdır. Aşağıda verilen dozlar sadece öneridir ve normal bir erişkin için ortalama dozlardır.

Artrografi  
5 – 15 mL ULTRAVIST 300

ERKP: Doz, genellikle klinik problem ve görüntülenecek yapının boyutuna dayanır.

Diğer: Doz, genellikle klinik problem ve görüntülenecek yapının boyutuna dayanır.

#### **Uygulama şekli:**

Kontrast maddenin intravasküler uygulanması mümkünse hasta yatar durumdayken yapılmalıdır.

#### **Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Şayet mümkünse; ULTRAVIST i.v. bolus olarak, tercihen bir otomatik enjektör ile verilmelidir. Sadece yavaş tarayıcılarda, relatif sabit – her ne kadar maksimum değilse de – kan seviyesi sağlamak için, total dozun yarısı bolus olarak verilmeli ve gerisi 2 – 6 dk. içinde uygulanmalıdır.

#### **İntravenöz ürografi**

ULTRAVIST 300'ün sözü edilen dozlarda ve 1 – 2 dk. içinde uygulanmasını takiben, böbrek parankiminin 3-5 dk. sonra, böbrek pelvisi ve üreterlerinin 8 – 15 dk. sonra kontrasttan zengin görünümü elde edilir. Film için, genç hastalarda erken süreler, yaşlılarda geç süreler seçilmelidir.

Normalde, ilk filmin kontrast maddenin verilmesinden 2 – 3 dk. sonra çekilmesi önerilir. Yenidoğanlarda, süt çocuklarında ve renal fonksiyonu bozuk olanlarda daha geç filmler üriner sistemin daha iyi görüntülenmesini sağlayabilir.

#### **Özel popülasyonlara ait ek bilgiler:**

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

Belirgin renal yetmezlik şikayetleri olan ve genel durumu kötü olan hastalarda, kontrast maddenin sebep olduğu ilave böbrek hasarı riskini azaltmak için kontrast madde dozu mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır. Bu hastaların renal fonksiyonlarının en az incelemeden sonraki 3 gün süresince izlenmesi tavsiye edilir.

##### **Karaciğer yetmezliği:**

Verilen dozun yalnızca %2'si feçes ile atıldığından ve metabolize olmadığından, iopromid eliminasyonu karaciğer işlevlerinin bozulmasından etkilenmez. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığı düşünülmektedir.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

##### **İntravenöz ürografi**

Yenidoğanların ve süt çocuklarının henüz tam olgunlaşmamış nefronlarının fizyolojik konsantrasyon yetersizliği relatif olarak daha yüksek dozda kontrast madde gerektirir.

Takip eden dozlar önerilir (VA: Vücut Ağırlığı):

Yenidoğanlarda (<1 ay) kg başına 1,2 g iyot:  
Süt çocuklarında (1 ay–2 yaş) kg başına 1 g iyot:  
Küçük çocuklarda (2–11 yaş) kg başına 0,5 g iyot:  
Adolesanlar ve yetişkinlerde kg başına 0,3 g iyot:

4 mL/kg VA ULTRAVIST 300  
3 mL/kg VA ULTRAVIST 300  
1,5 mL/kg VA ULTRAVIST 300  
1 mL/kg VA ULTRAVIST 300

### **Geriyatrik popülasyon:**

Vasküler patoloji ve nörolojik bozukluklar nedeni ile, yaşlılarda iyotlu kontrast maddelere karşı aşırı reaksiyon riski artmaktadır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

ULTRAVIST'in, etkin maddesine veya iyoda ya da bölüm 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (alerji).

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Tüm uygulama tipleri için

Alerjik veya anafilaktoid reaksiyonlar (aşırı duyarlılık reaksiyonları)

ULTRAVIST uygulamasından sonra, dozdan bağımsız psödo-alerjik reaksiyonlar/aşırı duyarlılık reaksiyonları veya diğer idiosinkratik reaksiyonlar (kardiyovasküler, respiratuvar ve kutanöz reaksiyonlar) meydana gelebilir.

Hafif dereceden şoku da içeren şiddetli dereceye dek alerji benzeri reaksiyonların ortaya çıkması mümkündür (bkz. bölüm '4.8 İstenmeyen etkiler'). Bu reaksiyonların çoğu uygulamadan sonraki ilk 30 dk. içinde ortaya çıkar. Bununla birlikte geç reaksiyonlar da (saatler ya da günler sonra) ortaya çıkabilir.

Hipersensitivite reaksiyonu riski kontrast maddeye karşı reaksiyon öyküsü, bronşiyal astımı ya da diğer alerjik hastalık öyküsü olanlarda daha yüksektir.

Özellikle ULTRAVIST veya yardımcı maddelerine aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda veya daha önce başka bir iyotlu kontrast maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda, aşırı duyarlılık reaksiyonu (şiddetli reaksiyonlar dahil) riskinin artmış olması nedeniyle dikkatli bir risk/yarar yargılaması gerekmektedir. Fakat bu tür reaksiyonlar düzensiz ve öngörülemez tabiatlıdır.

Beta blokör kullanırken bu tür reaksiyonlar gelişen hastalar beta agonist tedavisi etkilerine karşı dirençli olabilir (bkz. bölüm "4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri").

Şiddetli hipersensitivite reaksiyonu durumunda kardiyovasküler hastalığı olan hastalar ciddi ya da ölümcül sonuçlanımlara daha yatkındır.

Uygulama sonrası şiddetli hipersensitivite reaksiyonları olasılığı nedeniyle hastaların işlem sonrasında gözlenmesi önerilir.

Acil önlemlerin uygulanması için hazırlıklı olmak tüm hastalar için gereklidir.

Akut alerji benzeri reaksiyon riski artmış hastalarda, önceden orta ya da şiddetli akut reaksiyon, astım ya da tıbbi tedavi gerektiren alerjisi olmuş hastalarda bir kortikosteroid rejimi ile premedikasyon yapılması düşünülebilir.

Acil durumlar için hazırlık

Uygulama dozu ve şekli ne olursa olsun, hafif alerji benzeri semptomlar bile tedavi gerektiren ciddi bir anafilaktoid reaksiyonun ilk belirtileri olabilir. Bu nedenle iyotlu kontrast maddeler yalnızca acil tedavinin mümkün olduğu tıbbi ortamlarda, yani gerekli ekipman ve ilaçların bulunduğu, yeterli klinik deneyime sahip doktorlar ve ayrıca eğitilmiş yardımcı sağlık personelinin olduğu merkezlerde kullanılmalıdır.

Bu nedenle, ciddi bir reaksiyonu tedavi etmek için, acil durum önlemlerinin hemen başlatılması ve gerekli acil ilaçlara ve acil cerrahi kite doğrudan erişimin sağlanması tüm hastalar için mümkün olmalıdır.

Deneyimler, ciddi vakaların çoğunun ilaç uygulamasının bitiminden ilk 30 dk. içinde meydana geldiğini göstermektedir. Bu nedenle, hasta uygulama sonrası en az 30 dk. gözlemlenmelidir.

#### Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR)

İopromid uygulaması ile hayatı tehdit edici ya da ölümcül olabilen Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç döküntüsü reaksiyonu (DRESS) ve akut jeneralize ekzantomatöz püstülozis (AGEP) gibi sıklığı bilinmeyen şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR) rapor edilmiştir.

Hastalar belirti ve bulgular açısından bilgilendirilmeli ve cilt reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir.

Çocuklarda döküntü başlangıçta enfeksiyonla karıştırılabileceğinden, hekimler döküntü ve ateş belirtileri gösteren çocuklarda iyopromide karşı reaksiyon olasılığını göz önünde bulundurmalıdır.

Bu reaksiyonların çoğu 8 hafta içinde meydana gelmiştir (AGEP 1-12 gün, DRESS 2-8 hafta, SJS/TEN 5 günden 8 haftaya kadar).

Eğer hastada iopromid kullanımıyla SJS, TEN, AGEP ya da DRESS gibi ciddi bir reaksiyon meydana gelmişse, iopromid bu hastaya bir daha hiçbir zaman uygulanmamalıdır.

#### Tiroid disfonksiyonu

İyotlu X-ışını kontrast maddeleri, uygulamadan sonra deiyodinasyon nedeniyle vücutta salınan iyodüre ek olarak çözeltilerde bulunan serbest iyodür nedeniyle tiroid fonksiyonunu etkiler.

Özellikle hipertiroidizm veya guatr olduğu bilinen veya olduğundan şüphelenilen hastalarda, iyotlu kontrast maddeler hipertiroidizme ve tirotoksik krize neden olabileceği için dikkatli bir risk/yarar değerlendirmesi yapılmalıdır. Hipertiroidizm olduğu bilinen veya şüphelenilen olgularda ULTRAVIST uygulamasından önce tiroid fonksiyonu ölçümü ve/veya koruyucu tireostatik medikasyon kararı alınabilir.

Yetişkin ve pediyatrik hastalara iyotlu kontrast madde uygulamasını takiben hipotiroidizm ya da geçici tiroid baskılanmasının göstergesi olan tiroid fonksiyon testleri rapor edilmiştir. İyotlu kontrast madde kullanmadan önce, bilinen veya şüphelenilen tiroid hastalıkları olan hastalarda potansiyel hipotiroidizm riskini değerlendirilmelidir.

#### Pediyatrik popülasyon

3 yaşından küçük pediyatrik hastalarda iyot içeren kontrast maddelere hem tek hem de çoklu maruziyetlerden sonra hipotiroidizm veya geçici tiroid baskılanması ile karakterize tiroid disfonksiyonu bildirilmiştir. İncelenen bireylerin yaşına ve iyot içeren kontrast maddenin dozuna bağlı olarak görülme sıklığının %1 ila %15 arasında değiştiği bildirilmiştir ve daha çok yenidoğanlarda ve prematüre bebeklerde görülmektedir. Yenidoğanlar ayrıca hamilelik sırasında anne yoluyla da maruz kalabilir.

Daha genç yaş, çok düşük doğum ağırlığı, prematürelilik, tiroid fonksiyonunu etkileyen altta yatan hastalıklar, yenidoğan veya pediyatrik yoğun bakım ünitelerine yatış ve konjenital kalp hastalığı, iyot

içeren kontrast maddelere maruziyetten sonra hipotiroidizm riskinin artmasıyla ilişkilidir. Konjenital kalp hastalığı olan pediatrik hastalar, invaziv kardiyak prosedürler sırasında genellikle yüksek dozda kontrast maddeye ihtiyaç duydukları için en büyük risk altında olabilirler. Çocukluk çağında hipotiroidizm bilişsel ve nörolojik gelişimi bozabilir ve tiroid hormonu replasman tedavisi gerektirebilir. İyot içeren kontrast maddelere maruziyet sonrası tiroid fonksiyonunun izlenmesi, özellikle yenidoğanlarda ve prematüre bebeklerde altta yatan risk faktörlerine göre bireyselleştirilmelidir.

#### Merkezi sinir sistemi (MSS) bozuklukları

Nöbet öyküsü olan veya diğer MSS bozuklukları olan hastaların, ULTRAVIST uygulamasıyla alakalı olarak, nöbet geçirme veya nörolojik komplikasyon riskleri artabilir. Serebral anjiyografi ve ilgili işlemlerde nörolojik komplikasyonların sıklığı daha yüksektir.

İopromid kullanımı ile ensefalopati rapor edilmiştir (bkz. bölüm “4.8 İstenmeyen etkiler”). Kontrasta bağlı ensefalopati baş ağrısı, görme bozukluğu, kortikal körlük, konfüzyon, nöbetler, koordinasyon kaybı, hemiparezi, afazi, bilinç kaybı, koma ve beyin ödem gibi nörolojik disfonksiyon belirti ve bulgularıyla kendini gösterebilir. Semptomlar genellikle iopromid uygulamasından sonra dakikalar ya da saatler içinde meydana gelir ve genelde birkaç gün içinde düzelir.

Kan-beyin bariyeri geçirgenliğini arttıran faktörler, kontrast maddenin beyin dokusuna geçişini kolaylaştırarak, ensefalopati gibi olası MSS reaksiyonlarına yol açabilirler.

Kontrasta bağlı ensefalopati şüphesi varsa, uygun tıbbi tedaviye başlanmalı ve iopromid uygulaması tekrarlanmamalıdır.

#### Hidrasyon

Kontrast madde kaynaklı nefrotoksisite riskini en aza indirmek için intravasküler ULTRAVIST uygulaması öncesinde hidrasyon durumunun tüm hastalarda yeterli olduğundan emin olunmalıdır (bkz. bölüm “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri/ Akut böbrek hasarı”). Bu özellikle poliüri, oligüri, hiperürisemili hastalarda, yenidoğanlarda, küçük çocuklarda ve yaşlılarda önemlidir.

Çoğu hastada yeterli hidrasyon durumu, gereken miktarda oral sıvı uygulanarak sağlanabilir. Özellikle KM-ABH riski yüksek olan hastalarda profilaktik intravenöz hidrasyon düşünülmelidir. Hangi hastalarda profilaktik intravenöz hidrasyon ihtiyacı olduğuna ilişkin karar, en yakın tarihli ve kanıta dayalı klinik kılavuzlardan alınan önerilere ve bireysel yarar-risk oranına dayalı olmalıdır. Bu değerlendirmede, uygulanan doz (örn. yüksek doz), uygulama yolu (‘ilk geçiş’ maruziyeti) ve böbrek fonksiyonu (şiddetli böbrek yetmezliği varlığı) dikkate alınmalıdır. Eşzamanlı hastalıkların varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Eşzamanlı kardiyak hastalık (örn. ilerlemiş kalp yetersizliği) durumunda profilaktik intravenöz hidrasyon, ciddi kardiyak komplikasyonlara yol açabilir (bkz. bölüm 4.4. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” “Akut Böbrek Yetmezliği”, “Kardiyovasküler hastalıklar”, “4.8. İstenmeyen etkiler” alt bölümleri)

#### Anksiyete

Belirgin heyecan durumu, anksiyete ve ağrı yan etki riskini arttırabilir veya kontrast maddeye bağlı reaksiyonları şiddetlendirebilir. Kaygıyı arttıran koşulları minimize etmek için özen gösterilmelidir.

#### Ön-test

Aşırı duyarlılık için düşük test dozlu kontrast madde ile ön-test yapılması önerilmez, çünkü bu yaklaşımın tahmini değeri yoktur ve bazen ciddi ve hatta ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açmıştır.

## İntravasküler kullanım

### Kardiyovasküler hastalıklar

Önemli kardiyak hastalığı veya ciddi koroner arter hastalığı olanlarda klinik olarak alakalı hemodinamik değişiklik ve aritmi geliştirme riski artmaktadır.

Bu özellikle intrakoroner, sol ventrikül ve sağ ventrikül kontrast madde uygulamasından sonrageçerlidir (bkz. bölüm “4.8 İstenmeyen etkiler”).

Kardiyak reaksiyonlara özellikle yatkın hastalar, kalp yetmezliği, şiddetli koroner kalp hastalığı, kararsız angina pectoris, kalp kapak hastalıkları, yakın zamanda kalp enfarktüsü geçirenler, koroner baypas geçirenler ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalardır.

Kapak hastalıkları ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda kontrast madde verilmesi belirgin hemodinamik değişikliklere yol açabilir. Daha önceden kalp hastalığı olanlarda ve yaşlı hastalarda, iskemik EKG değişikliklerini ve majör aritmileri de içeren reaksiyonlar daha sıktır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda ULTRAVIST’in intravasküler enjeksiyonu pulmoner ödeme neden olabilir.

### Akut Böbrek Hasarı

ULTRAVIST’in intravasküler uygulanmasından sonra böbrek fonksiyonunun geçici bozukluğu şeklinde görülen Kontrast Sonrası Akut Böbrek Hasarı (KS-ABH) oluşabilmektedir. Akut böbrek yetmezliği çok nadir olgularda oluşabilmektedir.

Risk faktörleri şunları içerir, örn.:

- önceden var olan böbrek yetmezliği (bkz. alt bölüm “4.2 Pozoloji ve uygulama şekli/Böbrek yetmezliği”)
- dehidrasyon (bkz. alt bölüm “4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri/Hidrasyon”)
- diabetes mellitus
- multiple myelom / paraproteinemi
- tekrarlayan ve/veya yüksek dozlarda ULTRAVIST

Orta ila şiddetli (eGFR 44-30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>) ya da şiddetli (eGFR <30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>) renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda intraarteriyel kontrast madde uygulaması ve ilk geçiş renal maruziyetle Kontrast Sonrası Akut Böbrek Hasarı (KS-ABH) riski artmıştır.

Şiddetli renal fonksiyon bozukluğu (eGFR <30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda intravenöz ve intraarteriyel kontrast uygulaması ve ikinci geçiş renal maruziyetle KS-ABH riski artmıştır (bkz. alt bölüm “4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri/Hidrasyon”).

İyot içeren kontrast maddeler diyaliz yoluyla elimine edilebildiğinden, intravasküler ULTRAVIST rezidüel böbrek fonksiyonu olmayıp diyaliz gerektiren hastalarda kullanılabilir. Radyolojik incelemelerden hemen sonra hemodiyaliz yapılmalıdır.

Şiddetli böbrek yetmezliği durumunda, karaciğerdeki herhangi bir ek şiddetli bozukluk, kontrast madde atılımının hemodiyaliz gerektirebilecek kadar ciddi şekilde gecikmesine neden olabilir.

### Diabetes mellitus

Laktik asidozdan kaçınmak için, metformin tedavisi alan diabetes mellituslu hastaların, iyotlu bir kontrast maddenin intravasküler uygulamasını almadan önce serum kreatinin düzeylerini

ölçtürmeleri gerekir (bkz.”4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”). Böbrek fonksiyon testinin sonuçlarına göre, mevcut metformin tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Acil hastalar için ve sınırlı veya bilinmeyen böbrek fonksiyonu durumunda, doktorlar kontrastlı muayenenin yararlarına karşı risklerini dikkatli bir şekilde değerlendirmeli ve metformin tedavisini keserek, hastayı hidrate ederek, böbrek fonksiyon değerlerini, serum laktatını ve pH'ı izleyerek ve herhangi bir klinik laktik asidoz belirtisi açısından hastayı yakından izleyerek gerekli önlemleri almalıdır.

#### Tromboembolik olaylar

Non-iyonik kontrast maddelerin bir özelliği normal fizyolojik fonksiyonlar ile çok az etkileşimleridir. Bunun bir sonucu olarak da, *in vitro* koşullarda non-iyonik kontrast maddenin antikoagulan etkisi iyonik kontrast maddeden daha azdır.

Kontrast maddeden başka ilave birçok faktör de tromboembolik olayların gelişimine katkıda bulunur. Bunlara, işlem süresi, enjeksiyon sayısı, kateter ve şırınga materyali, altta yatan hastalığın durumu ve beraber kullanılan medikasyon da dahildir. Bu nedenle vasküler kateterizasyon işlemi uygularken bunlar göz önünde bulundurulmalı, anjiyografik tekniğe tamamen uyulmalı, kateteri sık sık serum fizyolojik (mümkünse heparin ilavesi ile) ile yıkamalı ve işleme bağlı trombüs ve embolizm riskini azaltmak için işlemin süresi de kısaltılmalıdır.

#### MSS bozuklukları

Akut beyin enfarktüsü veya akut intrakraniyal kanaması olan hastalarda, kan-beyin bariyerini bozabilecek hastalıkları olan hastalarda ve ayrıca beyin ödemi veya akut demiyelinizasyonu olan hastalarda intravasküler uygulama konusunda dikkatli olunmalıdır. Kontrast madde uygulamasından sonra, kafa içi tümör metastazı veya epilepsisi olan hastalarda serebral nöbet insidansı artabilir. Serebrovasküler bozukluklardan, intrakraniyal tümörlerden veya metastazlardan, dejeneratif veya inflamatuvar süreçlerden kaynaklanan nörolojik semptomlar, intraarteriyel kontrast madde uygulaması ile şiddetlenebilir. İntraarteriyel kontrast madde enjeksiyonu vazospazmları ve ardından serebral iskemik olayları tetikleyebilir. Semptomatik serebrovasküler bozuklukları, yakın zamanda inme geçiren veya sık geçici iskemik atakları olan hastaların, kontrast maddenin neden olduğu nörolojik komplikasyonlara maruz kalma riski daha yüksektir.

Acil kullanım için antikonvülsif tedavinin hazırda bulundurulması önerilir.

#### Feokromositoma

Feokromasitomalı hastalarda hipertansif kriz riski artabilir.

#### Miyastenia gravis

ULTRAVIST uygulanması miyastenia gravis semptomlarını artırabilir.

#### Diğer vücut boşluklarında kullanım

Akut pankreatit ve akut kolanjit hastalarında, riskler ve yararlar dikkatle değerlendirilene kadar ULTRAVIST ile ERKP yapılmamalıdır. Tıkanıklık oluşturan bir katılığın çıkarılması veya stenoza için baypas gibi acil terapötik önlemler gerekmedikçe, prosedür her türlü akut semptom hafifleyene kadar (3-4 hafta süreyle) ertelenmelidir.

#### Kontrastlı mamografi (CEM)

Kontrastlı mamografi, hastanın standart mamografiden daha fazla iyonize edici radyasyona maruz kalmasıyla sonuçlanır. Radyasyon dozu, memenin kalınlığına, kullanılan mamografi sisteminin

tipine ve sistem ayarlarına bağlıdır. CEM’de kullanılan toplam radyasyon dozu, uluslararası mamografi kılavuzlarında belirlenen sınırın (3 mGy altı) altındadır.

Yardımcı maddeler hakkında bilgi

ULTRAVIST her 1 mL’lik dozunda 23 mg’dan daha az sodyum ihtiva eder. Yani esasında sodyum içermez.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Biguanidler (metformin): İntravasküler ULTRAVIST kullanımı nedeniyle geçici böbrek bozukluğu oluşması, biguanid kullanan hastalarda birikime ve laktik asidoz gelişmesine yol açabilir.

ULTRAVIST kullanımı böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabileceğinden veya var olan böbrek fonksiyon bozukluğunu şiddetlendirebileceğinden, metformin ile tedavi edilen hastalarda, özellikle önceden böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda laktik asidoz gelişme riski artabilir (bkz. bölüm 4.4 “İntravasküler uygulamalar – Akut böbrek hasarı”). Böbrek fonksiyon testinin sonuçlarına bağlı olarak, metformin tedavisinin kesilmesine yönelik tavsiye dikkatle değerlendirilmelidir.

İnterlökin-2 (IL-2): Daha önce interlökin-2 ile tedavi görmek (birkaç haftaya kadar), ULTRAVIST’e karşı gecikmiş tip reaksiyon gösterme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.

Radyoizotoplar: İyot içeren kontrast maddeler, intravasküler uygulamayı takiben, tiroid dokusunun izotopları absorbe etme yeteneğini azaltabilir. Sonuç olarak, tirostatik radyoizotoplarla tiroid bezi fonksiyonundaki bozulmanın tanısı ve tedavisi, ULTRAVIST kullanıldıktan sonra birkaç hafta ve izole olgularda daha uzun bir süre olumsuz yönde etkilenebilir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: B

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):** ULTRAVIST’in diagnostik görüntüleme için uygulanan tek kullanımlık bir preparat olmasından dolayı ilave bir kontrasepsiyon yöntemi gerektirmemektedir.

##### **Gebelik dönemi:**

Gebe kadınlarda kontrollü ve yeterli çalışmalar yapılmamıştır.

Gebelik sırasında yürütülen deneysel hayvan üreme toksisitesi çalışmaları, iopromidin insanlarda tanı amacıyla kullanılmasının ardından embriyofetal gelişim, doğum veya postnatal gelişim açısından zararlı etki oluşacağına dair herhangi bir kanıt göstermemiştir.

İnsanlarda gebelik sırasında kontrast madde uygulamasının güvenliliği henüz yeterli bir şekilde ortaya konmamıştır. Gebelik sırasında radyasyona maruziyet mümkün olduğunca kaçınılması gereken bir durum olduğundan, kontrast madde kullanılan veya kontrastsız herhangi bir X ışınlı incelemenin yararları dikkatle değerlendirilmelidir. İyotlu kontrast madde kullanımına ilişkin bu yarar-risk değerlendirmesinde, fetal tiroidin iyot duyarlılığını da dikkate alınmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi:**

Emzirilen bebeklerde ULTRAVIST’in güvenliliği araştırılmamıştır. Kontrast madde anne sütüne çok az miktarda geçebilir. Emzirilen bebeğin herhangi bir zarar görmesi beklenmez (bkz. bölüm 4.4 “Tiroid disfonksiyonu”). Kontrast madde çözeltisinde bulunan serbest iyot ve ayrıca deiyodinasyon yoluyla vücutta salınan iyot, anne sütünde daha yüksek oranda birikir. Emzirilen bebeğin aşırı iyot

maruziyetinden korunması için, (tiroid hormonu sentezini bloke etme riski olduğundan) güvenlik nedeniyle 4 aylıktan küçük bebekleri emzirmeye iki gün süreyle ara verilmesi ve bu süreçte sağılan sütün atılması önerilir.

#### **Üreme yeteneği/Fertilite:**

Hayvan çalışmalarında fertilitede herhangi bir olumsuzluk gözlenmemiştir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

ULTRAVIST uygulanması sonrasında araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilere ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

ULTRAVIST'in genel güvenlik profili, spontan bildirimlerden ve literatür kaynaklarından alınan verilere ek olarak, pazara sunma öncesinde 3.900 hastayı ve sonrasında 74.000'den fazla hastayı içeren klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır.

ULTRAVIST kullanımından sonra hastalarda en sık ( $\geq 4\%$ ) görülen yan etkiler baş ağrısı, bulantı ve vazodilatasyondur.

ULTRAVIST kullanımından sonra hastalarda görülen en ciddi yan etkiler anafilaktoid şok, respiratuvar arrest, bronkospazm, laringeal ödem, faringeal ödem, astım, koma, serebral enfarktüs, inme, serebral ödem, serebral nöbetler/konvülsiyon, aritmi, kardiyak arrest, miyokard iskemisi, miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliği, bradikardi, siyanoz, düşük kan basıncı, şok, dispne, pulmoner ödem, solunum yetmezliği ve aspirasyondur.

İyot içeren kontrast madde kullanımıyla ilişkili olarak farklı tiplerde yan etkiler ortaya çıkabilir. Öngörülemeyen psödo-alerjik reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4) ile farmakolojik olarak açıklanabilen ve öngörülebilir organotoksik reaksiyonlar arasında bir ayrım yapılır. Psödo-alerjik ve organotoksik reaksiyonlar eşzamanlı olarak meydana gelebilir; bu nedenle, spesifik bir olayın kesin olarak kategorize edilmesi her zaman mümkün olmayabilir.

Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/100$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tüm endikasyonlar:

#### **Bağıışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık/anafilaktoid reaksiyonlar (anafilaktoid şok<sup>\*,1</sup>, apne<sup>\*,1</sup>, bronkospazm<sup>\*</sup>, larenks<sup>\*</sup>/farenks<sup>\*</sup>/yüz ödemi, dil ödemi<sup>1</sup>, larenks/farenks spazmı<sup>1</sup>, astım<sup>\*,1</sup>, konjonktivit<sup>1</sup>, göz yaşının aşırı salınımı/göz sulanması<sup>1</sup>, aksırma, öksürme, mukozal ödem, rinit<sup>1</sup>, ses kısıklığı<sup>1</sup>, boğaz iritasyonu<sup>1</sup>, ürtiker, kaşıntı, anjiyoödem)

#### **Endokrin hastalıkları**

Bilinmiyor: Tirotoksik kriz, tiroid fonksiyon değişiklikleri

#### **Psikiyatrik hastalıkları**

Seyrek: Anksiyete

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı, dizguzi

Yaygın olmayan: Vazovagal reaksiyonlar, konfüzyon, huzursuzluk, parestezi/hipoestezi, somnolans

Bilinmiyor: Koma\*, beyin iskemisi/enfarktüsü\*, felç\*, beyin ödemi\*, beyin nöbetleri/konvülsiyonlar\*, geçici kortikal körlük<sup>2</sup>, bilinç kaybı, ajitasyon, amnezi, titreme, konuşma bozuklukları, parezi/felç, kontrast ensefalopati

**Göz hastalıkları**

Yaygın: Bulanık görme/görme bozukluğu

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Bilinmiyor: İşitme bozuklukları

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Göğüs ağrısı/göğüste sıkışma

Yaygın olmayan: Aritmi\*

Seyrek: Kardiyak arrest\*, miyokardiyal iskemi\*, palpasyon

Bilinmiyor: Miyokardiyal enfarktüs\*, kalp yetmezliği\*, bradikardi\*, taşikardi, siyanoz\*

**Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Vazodilatasyon, hipertansiyon

Yaygın olmayan: Hipotansiyon\*

Bilinmiyor: Şok\*, tromboembolik olaylar<sup>2</sup>, vazospazm<sup>2</sup>

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Dispne\*

Bilinmiyor: Pulmoner ödem\*, solunum yetmezliği\*, aspirasyon\*

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın olmayan: Karın ağrısı

Bilinmiyor: Disfaji, tükürük bezlerinin şişmesi, diyare

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Blister oluşumlu deri hastalıkları (örn. Stevens-Johnson veya Lyell sendromu), ekzantem, eritem, hiperhidroz, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç reaksiyonu

**Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: Ekstravazasyon sonrası kompartman sendromu<sup>2</sup>

## **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Böbrek bozukluğu<sup>2</sup>, akut böbrek yetmezliği<sup>2</sup>

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Ağrı, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, (ör. Ekstravazasyon durumunda ağrı, sıcaklık hissi<sup>1</sup>, ödem<sup>1</sup>, iltihaplanma<sup>1</sup> ve yumuşak doku yaralanması<sup>1</sup>), sıcaklık hissi

Yaygın olmayan: Ödem

Bilinmiyor: Halsizlik, titreme, solgunluk

## **Araştırmalar**

Bilinmiyor: Vücut sıcaklığında değişiklik

\* hayatı tehdit eden ve/veya ölümcül vakalar bildirilmiştir.

<sup>1</sup> yalnızca pazarlama sonrası raporlama bağlamında gözlemlenmiştir (görülme sıklığı bilinmiyor)

<sup>2</sup> yalnızca intravasküler kullanımda gözlemlenmiştir.

### **Intravasküler kullanım**

İyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanmasıyla ilişkili yan etkiler genellikle hafif ila orta şiddettedir ve doğası gereği geçicidir. Bununla birlikte, hızlı ve etkili acil tedavi gerektiren ciddi ve izole, yaşamı tehdit eden reaksiyonlar meydana gelebilir.

Kontrast maddelere karşı reaksiyonlar, vücut boşluklarına (intraduktal, intrakaviter ve oral uygulama) uygulamaya kıyasla çok daha sık meydana gelir ve intravasküler uygulama bağlamında daha şiddetlidir.

### **Vücut boşluklarında kullanım**

Intraduktal veya intrakaviter uygulamadan sonra az miktarda kontrast madde bir kan damarına girebildiğinden, intrakaviter uygulama ile bağlantılı olarak kontrast maddenin intravasküler uygulaması için tarif edilenler gibi alerji benzeri reaksiyonlar da mümkündür.

Vücut boşluğu görüntüleme bağlamında ortaya çıkan semptomlar, incelenen bölgeye göre değişebilir ve genellikle kullanılan muayene teknikleri ile ortaya çıkar. Olumsuz olayların çoğu, vücut boşluklarında uygulamadan birkaç saat sonra ortaya çıkar. Vücut boşlukları kontrast madde ile doldurulurken hacim genişlemesine bağlı ağrı yaşanabilir. Yukarıda açıklanan yan etkilere ek olarak, pankreas enzimlerinde bir artış ve pankreatit başlangıcı dahil olmak üzere ERCP incelemelerinden sonra nekrotizan pankreatit bildirilmiştir. Bu yan etkilerin görülme sıklığı bilinmemektedir; bu durum, aşırı ULTRAVIST uygulamasının bir sonucu olarak dar pankreas kanallarındaki basınç artışına bağlı olabilir.

Oral uygulamadan sonra gastrointestinal şikayetler gözlenmiştir.

Görülme sıklığı tahminleri 3.900'den fazla hastada yapılan ruhsat öncesi çalışmalardan, 74000'den fazla hastada yapılan ruhsat sonrası çalışmalardan ve ayrıca spontan bildirimler ile literatürden elde edilen verilere dayanmaktadır (Görülme sıklığı tahminleri ağırlıklı olarak intravasküler kullanıma dayanmaktadır.).

### **ERKP:**

Yukarıda açıklanan yan etkilere ek olarak, ERKP incelemelerinden sonra pankreas enzimlerinde artış ve nekrotizan pankreatit dahil pankreatit başlangıcı bildirilmiştir. Bu yan etkilerin görülme

sıklığı bilinmemektedir; bunun nedeni, ULTRAVIST ile aşırı dolumun bir sonucu olarak dar pankreas kanallarındaki basınç artışı olabilir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; fax: 0312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı semptomları arasında su/elektrolit dengesizliği, böbrek yetmezliği ve ayrıca kardiyovasküler ve respiratuvar komplikasyonlar yer alabilir.

Doz aşımı tedavisinin amacı, tüm yaşamsal fonksiyonların korunması ve endike olan semptomatik tedavinin derhal başlatılmasıdır. Kazara doz aşımı olması durumunda, böbrek fonksiyonuna ek olarak olası su ve elektrolit dengesizliği de izlenmelidir.

ULTRAVIST diyaliz edilebilir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Suda çözünür, nefrotropik, düşük ozmolariteli X-Işını kontrast maddeleri (monomerik non-iyonik X-ışını kontrast madde)

ATC kodu: V08AB05

Etki mekanizması

ULTRAVIST'deki kontrast oluşturuucu madde triiyotlu isoftalik asidin bir türevidir ve içinde sıkı bir şekilde bağlanan iyot, röntgen ışınlarını absorbe eder.

ULTRAVIST'in kontrast oluşturuucu maddesi iopromid, triiyotlu, noniyonik, suda çözünebilir, 791.12 mol ağırlığına sahip bir röntgen kontrast maddesidir. ULTRAVIST 300'ün enjektabl çözeltisinin fiziko-kimyasal özellikleri aşağıda gösterilmiştir.

|                                              |                |
|----------------------------------------------|----------------|
| İyot konsantrasyonu (mg/mL)                  | 300            |
| 37°C'de osmolalite (osm/kg H <sub>2</sub> O) | 0,59           |
| Vizkozite (mPa.s) 20°C'de<br>37°C'de         | 8,9<br>4,7     |
| Yoğunluk (g/mL) 20°C'de<br>37°C'de           | 1,328<br>1,322 |
| pH değeri                                    | 6,5-8          |

#### **Kontrastlı mamografi (CEM)**

Toplam 1.531 hastanın yer aldığı dokuz çalışmada, ilgili ortamlardaki tanısal performans araştırılmıştır. Şüpheli lezyonların değerlendirildiği çalışmalarda, CEM duyarlılığı %96,9 ve özgüllüğü %42 olan dijital mamografiye kıyasla CEM %96,9 ila %100 arasında bir duyarlılık ve %69,7 ila %87 arasında bir özgüllük sergilemiştir.

CEM'in doğruluğunun diğer tanısal yöntemlerle karşılaştırılarak değerlendirildiği çalışmalarda CEM,

MRG'ye kıyasla daha yüksek olmak üzere %100 duyarlılık ve %100'lük negatif prediktif değer (NPV) sergilemiştir (MRG duyarlılığı ve NPV sırasıyla %93 ve %65,  $p=0,04$  ve  $p<0,001$ ). CEM, ultrasonla kombinasyon halinde tam alan dijital mamografi (TADM) ile karşılaştırıldığında %92,3'e kıyasla %89,8 duyarlılık,  $p<0,05$ ; %93'e kıyasla %88,7'lik bir pozitif prediktif değer (PPV),  $p<0,01$  ve %87'ye kıyasla %90,2 doğruluk,  $p<0,05$  kaydedilmiştir.

MRG kontrendikasyonu olan hastalarda, mamografi ve CEM sınıflandırması, histopatolojik sınıflandırma ile anlamlı korelasyon gösterir. Mamografi için sırasıyla %89,16 ve %36,36 olan duyarlılık ve özgüllük, CEM ile %98,8 ve %54,55 olarak kaydedilmiştir.

Meme kanserinde preoperatif değerlendirme ve evrelemenin incelendiği çalışmalarda, CEM sırasıyla %93, %98, %90, %98 ve %97'lik duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve doğruluk ile ilişkilendirilmiştir. CEM, olguların %18,4'ünde belirlenen cerrahi planı değiştirmiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

#### Emilim:

İntravenöz uygulamadan sonra, iopromidin plazma konsantrasyonu ekstraselüler boşluktaki dağılım ve bunu takip eden eliminasyon nedeniyle hızla düşer. Kararlı durum koşullarında toplam dağılım hacmi yaklaşık 16 L olup, neredeyse ekstraselüler boşluğun hacmine karşılık gelir.

#### Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma oranı ihmal edilebilir düzeydedir (yaklaşık %1). İopromidin bütünlüğü bozulmamış kan beyin bariyerini geçebileceğine dair bir kanıt yoktur. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar, az miktarda iopromidin plasenta bariyerini geçebileceğini göstermiştir (tavşan fetuslarında uygulanan dozun  $\leq 0,3$  kadarı).

ERKP incelemesinde safra ve/veya pankreas kanallarına uygulandıktan sonra, iyotlu kontrast maddeler sistematik emilime uğrar ve uygulamadan sonraki 1 ila 4 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Ortalama bir dozdan sonra serumdaki maksimum iyot konsantrasyonları yakl. 7,3 g ki bu karşılık gelen intravenöz uygulamadan sonra maksimum serum iyot konsantrasyonlarından 40 kat daha düşük bulunmuştur.

#### Biyotransformasyon:

Geçerli klinik dozların uygulanması sonucu insanda iopromidin metabolitlerine rastlanmaz.

#### Eliminasyon:

İopromidin terminal eliminasyon yarı ömrü, uygulanan dozdan bağımsız olarak yaklaşık 2 saattir.

Test edilen dozaj aralığında kullanıldığında, iopromidin ortalama toplam klirensi  $106 \pm 12$  mL/dak olup,  $102 \pm 15$  mL/dak renal klirens eşdeğeridir. Bu bulgu, iopromidin neredeyse yalnızca böbrekler yoluyla atılması durumuyla uyumludur. Uygulanan dozun yalnızca yaklaşık %2'si 3 gün içinde feçesle atılır.

İntravenöz enjeksiyonla birlikte, dozun yaklaşık %60'ı üç saat içinde —ve dozun ortalama  $\geq 93$ 'ü 12 saatte— idrarla atılır. Toplam 24 saatlik bir süreden sonra atılım neredeyse tamamlanmış olur.

Safra ve/veya pankreas kanallarında ERKP için kullanımdan sonra, serumdaki iyot konsantrasyonları 7 gün içinde başlangıçtaki uygulama öncesi değerlerine dönmüştür.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

İnsanlarda iopromidin farmakokinetik özellikleri doza orantılı olarak değişir (örn. Cmaks, EAA) veya doza bağımlıdır (örn. Vss, t<sub>1/2</sub>).

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Geriatrik popülasyon:

Anlamli ölçüde böbrek yetmezliğı olmayan orta yaşı hastalarda (49-64 yaşı) ve daha yaşı hastalarda (65-70 yaşı), toplam plazma klirensinin 74 ila 114 mL/dak (orta yaşı hasta grubunda ortalama 102 mL/dak) ve 72 ila 110 mL/dak (yaşı hasta grubunda ortalama 89 mL/dak) olduğı saptanmış; diğeri bir deyişle, daha genç sağlıklı kişilerdeki değerlerden (88 ila 138 mL/dak, ortalama 106 mL/dak) yalnızca biraz daha düşük değerler kaydedilmiştir. Bireysel eliminasyon yarılanma ömrü değerleri 1,9-2,9 saat ve 1,5-2,7 saat olarak ölçülmüştür. Genç sağlıklı gönüllülerdeki 1,4-2,1 saat aralığı ile karşılaştırıldığında, terminal yarılanma ömrü süresinin benzer olduğı görülmüştür. Küçük farklılıklar, glomerüler filtrasyon hızında yaşa bağı fizyolojik azalma olmasıyla açıklanabilir.

Pediyatrik popülasyon:

İopromidin farmakokinetik özellikleri pediyatrik popülasyonda incelenmemiştir (bkz. bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliğı:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, glomerüler filtrasyon hızındaki azalmaya bağı olarak iopromidin plazma yarılanma ömrü uzar. Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliğı olan hastalarda ( $80 \geq \text{CLCR} > 30 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$ ) plazma klirensi  $49,4 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$  (CV = %53) düzeyine düşerken, ciddi yetmezlik olanlarda da düşüş görülmüş ( $\text{CLCR} = 30-10 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$ ) ancak diyalize bağımlı hastalarda gerileme görülmeyerek bu değeri 18,1 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup> (CV = %30) olduğı saptanmıştır.

Ortalama nihai yarılanma ömrü, hafif ila orta derecede şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ( $80 \geq \text{CLCR} > 30 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$ ) 6,1 saat (CV = %43) ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda 11,6 saattir (CV = %49).

Uygulamadan sonraki 6 saat içinde idrarda bulunan miktar, hafif ila orta derecede yetmezlik olan hastalarda %38 ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda %26'dır. Buna karşılık, sağlıklı gönüllülerdeki değeri %83 olarak ölçülmüştür. İopromid uygulandıktan sonraki 24 saat içinde sağlıklı gönüllülerde %95'ten fazla olan ilaç metabolizasyonu, hafif ila orta derecede yetmezlik olan hastalarda %60 ve şiddetli yetmezlik olanlarda %51 olmuştur.

İopromid hemodiyaliz yoluyla elimine edilebilir. İopromid dozunun yaklaşık %60'ı 3 saatlik bir diyaliz seansında atılabilir.

Karaciğeri yetmezliğı:

İopromid metabolize olmadığından ve dozun yalnızca %2'si feçesle atıldığından, karaciğeri fonksiyon bozukluğu olan hastalarda atılım kısıtlanmaz.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Preklinik veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite ve reproduksiyon toksisitesi çalışmalarından hareketle insanlarda bir riske işaret etmemektedir.

Sistemik toksisite

İopromidin toksisitesi düşüktür. Hayvanlarda tek ve tekrarlanan uygulamayla yapılan günlük intravenöz sistemik tolerans çalışmaları, insanlarda tanı amaçlı tek doz ULTRAVIST uygulamalarına ilişkin genel endişeler oluşturmamıştır.

Üreme toksisitesi, genotoksosite

İopromid ile yapılan araştırmalarda embriyotoksik, teratojenik veya mutajenik etkilere dair herhangi bir kanıt görülmemiştir.

Lokal tolerans ve temas duyarlılık potansiyeli

Tekrarlanan intravenöz, tek doz intraarteriyel, intramüsküler, paravenöz, intraperitoneal ve konjonktival uygulamaları takiben yapılan lokal tolerans çalışmaları, damarlarda, paravenöz dokularda, subaraknoidal boşlukta veya mukozada; ya hiç ya da çok hafif lokal yan etkiler beklenebileceğine dair bulgular vermiştir.

Temas duyarlayıcı etkisine dair çalışmalarda, herhangi bir hassaslaştırıcı potansiyel görülmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum kalsiyum edetat

Trometamol

Sodyum hidroksit

Dilue hidroklorik asit (%10)

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Olası geçimsizlik riskinden kaçınmak için diğer ilaçlar ile karıştırılmamalıdır.

### **6.3. Raf Ömrü**

36 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C altında saklayınız.

Işık ve x-ışınlarından koruyunuz.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

50 ve 100 mL renksiz ve tip II cam şişelerde sunulmaktadır.

Tıpa: Tip I, klorobutil - elastomer

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

ULTRAVIST kullanımdan önce vücut sıcaklığına uygun ısıya getirilmelidir.

Görsel İnceleme:

ULTRAVIST, kullanıma hazır berrak, renksiz ila soluk sarı arası renkte bir solüsyon olarak kullanıma sunulmuştur.

Kontrast madde kullanım öncesinde görsel olarak incelenmeli ve renk değişikliği görüldüğünde, partikül mevcudiyetinde (kristalleşme dahil) ya da şişede hasar görüldüğünde kesinlikle kullanılmamalıdır. ULTRAVIST oldukça konsantre bir çözelti olduğundan, nadir olarak kristalleşme (sütümsü bulanık görünüş ve / veya dipte çökme veya çözeltide kristaller) oluşabilir.

Flakonlar

İncelemenin hemen öncesine dek kontrast madde solüsyonu enjektöre veya infüzyon setine bağlı infüzyon şişesine çekilmemelidir.

Tıpadan solüsyona çok sayıda mikropartikülün geçmemesi için kapak hiçbir zaman birden çok kez delinmemelidir. Lastik tıpanın delinmesi ve kontrast maddenin çekilmesi için uzun uçlu ve maksimum 18 G çaplı kanüller önerilir (Lateral deliği olan bu işe uygun çekiş kanülleri örn. Nocore-Admix kanülleri, özellikle uygundur).

Enjeksiyonluk veya infüzyonluk kontrast madde çözeltileri yalnızca tek seferlik kullanım içindir. İnceleme prosedüründen sonra kalan kullanılmamış kontrast maddeler atılmalı ve uygun şekilde imha edilmelidir.

Bir tıbbi ürünü uygulamak için otomatik bir uygulama sistemi kullanılıyorsa, tıbbi ürünün üreticisi bu tür bir planlı kullanımın uygunluğuna dair kanıt sunmalıdır. Söz konusu tıbbi ürünlerin kullanım talimatlarına mutlaka eksiksiz şekilde uyulmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.,  
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No:53  
34770 Ümraniye-İstanbul  
Tel: 0216 – 528 36 00  
Faks: 0216 –645 39 50

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

88/75

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 18.09.1989

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**