Ultravist® 300 mg J/ml-Infusionsflaschen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Ultravist 300 mg J/ml enthält 623 mg Iopromid (entsprechend 300 mg Jod).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

0,01 mg Natrium/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Ultravist® 300 mg J/ml Infusionsflaschen: Infusionslösung. Klare, farblose bis blassgelbe Lösung

Jodkonzentration (mg/ml)	300
Osmolalität (osm/kg H_2O) bei 37 C	 0,59
Viskosität (mPa.s) bei 20 C bei 37 C	 8,9 4,7
Dichte (g/ml) bei 20 C bei 37 C	 1,328 1,322
pH-Wert	6,5 – 8,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur diagnostischen Anwendung.

Ultravist® 300mg J/ml

Kontrastverstärkung bei der Computertomographie (CT), Arteriographie und Phlebographie, der intravenösen/intraarteriellen digitalen Subtraktionsangiographie (DSA), der intravenösen Urographie, Arthrographie und Darstellung anderer Körperhöhlen.

Ultravist 300 ist nicht für die intrathekale Anwendung geeignet.

Ultravist 300 wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 0 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

4.2.1 Allgemeines

Kontrastmittel, die vor der Applikation auf Körpertemperatur erwärmt werden, werden besser vertragen und lassen sich aufgrund der geringeren Viskosität leichter injizieren.

Weitere Angaben siehe Abschnitt 6.6 Besondere Maßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

4.2.2 Dosisempfehlung

Dosierung bei intravasaler Applikation

Die angeführten Dosierungen sind nur als Empfehlung zu betrachten und stellen übliche Dosen für einen normalgewichtigen erwachsenen Patienten mit einem Gewicht von 70 kg dar. Es werden die Dosen für Einzelinjektionen oder pro kg Körpergewicht (KG) angegeben.

Dosen bis 1,5 g Jod pro kg Körpergewicht werden im Allgemeinen gut vertragen.

Dosisempfehlungen für Einzelinjektionen

Konventionelle Angiographie

Aortenbogenangiographie	50 – 80 ml Ultravist 300
Selektive Gefäßdarstellungen	6 – 15 ml Ultravist 300
Thorakale Aortographie	50 – 80 ml Ultravist 300
Abdominale Aortographie	40 – 60 ml Ultravist 300
Extremitätenangiographie	
Obere Extremität	
Arteriographie	8 – 12 ml Ultravist 300
Phlebographie	15 – 30 ml Ultravist 300
Untere Extremität	
Arteriographie	20 – 30 ml Ultravist 300
Phlebographie	30 – 60 ml Ultravist 300

Intravenöse Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die i.v. Injektion 30-60 ml Ultravist 300 als Bolus (Flußrate: 8-12 ml/s in die V. cubitalis; 10-20 ml/s in die V. cava) wird nur für kontrastreiche Darstellungen großer Gefäße des Rumpfes empfohlen. Der Gehalt an Kontrastmittel in den Venen kann reduziert und diagnostisch durch unmittelbar anschließendes Durchspülen mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung als Bolus genutzt werden.

Erwachsene: 30 – 60 ml Ultravist 300.

Computertomographie (CT)

Wenn möglich, sollte Ultravist als i.v. Bolus injiziert werden, vorzugsweise mit einem Hochdruckinjektor. Nur bei langsamen Scannern sollte etwa die Hälfte der Gesamtdosis als Bolus und der Rest innerhalb von 2-6 Minuten appliziert werden, um einen relativ konstanten, wenn auch nicht maximalen Blutspiegel zu erreichen.

Die Spiral-CT in Einzel-, aber insbesondere in Mehrschichttechnik, ermöglicht die schnelle Akquisition eines Datenvolumens bei einmaligem Anhalten des Atems. Zur Optimierung der Wirkung eines i.v. applizierten Bolus (80-150 ml Ultravist 300) im interessierenden Bereich (Maximum, Zeit und Dauer der Kontrastverstärkung) empfiehlt sich dringend die Anwendung eines automatischen Hochdruckinjektors und Bolus-Tracking.

Ganzkörper-CT

Bei der CT hängen die erforderlichen Kontrastmitteldosen und Applikationsgeschwindigkeiten von den zu untersuchenden Organen, der diagnostischen Fragestellung und insbesondere den unterschiedlichen Aufnahme- und Bildrekonstruktionszeiten des verwendeten Scanners ab.

Kraniale CT:

Erwachsene

Ultravist 300: 1,0 – 2,0 ml/kg KG

Intravenöse Urographie

Die physiologische Konzentrationsschwäche des noch unreifen Nephrons kindlicher Nieren erfordert relativ hohe Kontrastmitteldosen.

Neugeborene 1,2 g J/kg KG = 4,0 ml/kg KG Ultravist 300
(<1 Monat)

Säuglinge/Kleinkinder 1,0 g J/kg KG = 3,0 ml/kg KG Ultravist 300
(1 Monat – 2 Jahre)

Kinder 0,5 g J/kg KG = 1,5 ml/kg KG Ultravist 300
(2 – 11 Jahre)

Jugendliche 0,3 g J/kg KG = 1,0 ml/kg KG Ultravist 300
und Erwachsene

Eine Erhöhung der Dosis bei Erwachsenen ist möglich, wenn dies in besonderen Fällen für notwendig erachtet wird.

Aufnahmezeiten

Werden die oben angegebenen Dosierungsrichtlinien eingehalten und Ultravist 300 über einen Zeitraum von 1 bis 2 Minuten verabreicht, ist das Nierenparenchym normalerweise 3 bis 5 Minuten und das Nierenbecken mit den ableitenden Harnwegen 8 bis 15 Minuten nach Beginn der Applikation von Ultravist 300 kontrastreich dargestellt. Für jüngere Patienten ist eher der jeweils frühere, für ältere der spätere Zeitpunkt zu wählen.

Normalerweise empfiehlt sich die erste Aufnahme bereits 2-3 Minuten nach Kontrastmittelgabe.

Bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können spätere Aufnahmen die Darstellung der ableitenden Harnwege verbessern.

Dosierung bei Anwendung in anderen Körperhöhlen

Während einer Arthrographie und Hysterosalpingographie sollten Kontrastmittelinjektionen unter Durchleuchtung erfolgen.

Dosisempfehlungen für Einzelinjektionen:

Die Dosis richtet sich nach Alter, Gewicht und Allgemeinzustand des Patienten. Sie hängt außerdem von der klinischen Fragestellung, der Untersuchungstechnik und der zu untersuchenden Region ab. Die angegebenen Dosierungen sind nur als Empfehlungen anzusehen und stellen die durchschnittlichen Dosen für einen normalgewichtigen erwachsenen Patienten dar.

Arthrographie 5 – 15 ml Ultravist 300

Sonstige: Die Dosierung richtet sich grundsätzlich nach der klinischen Fragestellung und der darzustellenden Struktur.

Zusätzliche Information für besondere Personengruppen

Neugeborene (<1 Monat) und Kleinkinder (1 Monat – 2 Jahre)

Bei Säuglingen (Alter < 1 Jahr) und insbesondere Neugeborenen kann es leicht zu Störungen des Elektrolythaushalts und Veränderungen der Hämodynamik kommen. Auf die zu verwendende Kontrastmitteldosis, die technische Durchführung des radiologischen Verfahrens und den Zustand des Patienten ist besonders sorgfältig zu achten.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

In einer klinischen Studie wurden keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von Iopromid zwischen älteren Patienten (65 Jahre und älter) und jungen Patienten beobachtet. Daher ist keine spezielle Dosisanpassung für ältere Patienten notwendig.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Elimination von Iopromid wird durch eine eingeschränkte Leberfunktion nicht beeinträchtigt, da nur ca. 2% der Dosis mit den Faeces ausgeschieden wird und Iopromid nicht metabolisiert wird. Daher ist keine spezielle Dosisanpassung für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion notwendig.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da Iopromid in unveränderter Form ausschließlich über die Niere ausgeschieden wird, verlängert sich die Eliminationszeit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Um bei Patienten mit vorweg beeinträchtigter Nierenfunktion das Risiko für eine durch die Gabe eines Röntgenkontrastmittels verursachte Einschränkung der Nierenfunktion zu reduzieren, sollte diesen Patienten nur die kleinstmögliche Dosis verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nach Untersuchungsende muss der Patient noch mindestens 30 Minuten unter Beobachtung bleiben, weil erfahrungsgemäß die Mehrzahl aller Nebenwirkungen innerhalb dieser Zeit auftreten. Alle Ärzte sowie das medizinische Fachpersonal müssen über Nebenwirkungen sowie allgemeine und medikamentöse Sofortmaßnahmen unterrichtet sein.

Art der Anwendung

Zur intravasalen Anwendung.

Zur Anwendung in Körperhöhlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Es gibt keine absoluten Gegenanzeigen für die Anwendung von Ultravist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

4.4.1 Für alle Anwendungen

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Anwendung von Ultravist können anaphylaktoide/Überempfindlichkeitsreaktionen oder andere idiosynkratische Reaktionen auftreten, die sich in Herz-Kreislauf-, Atem- und Hautsymptomen äußern. Allergieartige Reaktionen wie leichte bis schwere Reaktionen inklusive Schock sind möglich (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Reaktionen treten innerhalb von 30 Minuten nach Kontrastmittelgabe auf. Jedoch können Spätreaktionen (nach Stunden bis Tagen) auftreten.

Das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion ist erhöht bei

– einer früheren Reaktion auf Kontrastmittel
– Bronchialasthma oder anderen allergischen Reaktionen in der Krankengeschichte des Patienten

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Ultravist oder einen der sonstigen Bestandteile bzw. bei früherer Überempfindlichkeitsreaktion auf ein anderes jodhaltiges Kontrastmittel ist wegen des erhöhten Risikos einer Überempfindlichkeitsreaktion eine besonders sorgfältige Nutzen/Risiken-Abwägung erforderlich. Allerdings treten derartige Reaktionen nicht regelmäßig auf und sind nicht vorhersehbar.

Patienten, bei denen derartige Reaktionen während der Einnahme von Beta-Blockern auftreten, können refraktär gegenüber der Standardbehandlung mit Beta-Agonisten sein.

Kommt es zu einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion, besteht für bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ein höheres Risiko für schwere oder sogar tödliche Folgen.

Aufgrund der Möglichkeit einer Überempfindlichkeitsreaktion nach der Kontrastmittelgabe wird eine Beobachtung des Patienten nach der Untersuchung empfohlen.

Bei allen Patienten sind Vorbereitungen zu treffen, um im Notfall die entsprechenden Maßnahmen einleiten zu können (siehe Abschnitt 4.4.3).

Für Patienten mit einem erhöhten Risiko für allergieähnliche Reaktionen und Patienten mit mäßig schweren bis schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vergangenheit sowie für Asthmapatienten oder für Patienten mit Allergien, die einer medikamentösen Behandlung bedürfen, ist eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden in Betracht zu ziehen.

Schilddrüsenfunktionsstörung

Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Hyperthyreose oder Struma ist eine besonders sorgfältige Risiken/Nutzen-Abwägung erforderlich, da jodhaltige Kontrastmittel bei diesen Patienten eine Hyperthyreose und eine thyreotoxische Krise auslösen können. Daher kann bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Hyperthyreose eine Überprüfung der Schilddrüsenfunktion vor der Verabreichung von Ultravist und/oder eine vorbeugende thyreostatische Medikation in Betracht gezogen werden.

Hat eine Schwangere iodhaltiges Kontrastmittel bekommen, muss beim Neugeborenen, vor allem bei Frühgeburten, die Schilddrüsenfunktion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.6), da eine durch eine Überdosis Iodid ausgelöste Hyperthyreose entstehen kann, die behandlungspflichtig ist.

Erkrankungen des Zentralnervensystems

Bei Patienten mit Erkrankungen des Zentralnervensystems besteht im Zusammenhang mit der Verabreichung von Ultravist ein erhöhtes Risiko für neurologische Komplikationen. Während einer Zerebralangiographie und damit zusammenhängenden Verfahren treten neurologische Komplikationen häufi-

ger auf.
Vorsicht ist geboten, in Situationen in denen es zu einer herabgesetzten Krampfschwelle kommt, wie zum Beispiel bei Krämpfen in der Anamnese und einer entsprechenden begleitenden Behandlung (siehe Abschnitt 4.5).
Einflüsse, die die Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke erhöhen, erleichtern den Übertritt von Kontrastmitteln in die Zerebralflüssigkeit, was zu Reaktionen des Zentralnervensystems führen kann.
Hydratation
Vor und nach der intravasalen und intrathekalen Applikation von Ultravist muss eine ausreichende Hydratation gewährleistet sein um das Risiko einer kontrastmittelinduzierten Nephrotoxizität zu minimieren. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Plasmozytom, Diabetes mellitus, Polyurie, Oligurie, Hyperurikämie sowie für Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und ältere Patienten.
Angstzustände
Zustände starker Aufregung, Angst oder Schmerzen können das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen oder kontrastmittelbedingte Reaktionen verstärken. Es sollte darauf geachtet werden, die Angstzustände des Patienten zu minimieren.
Vorabtestung
Ein Sensibilitätstest unter Anwendung einer geringen Menge Kontrastmittel wird nicht empfohlen, da er keinen Vorhersagewert besitzt. Außerdem haben Sensibilitätstests selbst gelegentlich zu schweren und sogar tödlichen Überempfindlichkeitsreaktionen geführt.
4.4.2 Intravasale Applikation
Nierenfunktionsstörungen
Nach der intravasalen Applikation von Ultravist kann es zu kontrastmittelbedingter Nephrotoxizität kommen, die sich in vorübergehender Beeinträchtigung der Nierenfunktion äußert. In seltenen Fällen kann es zu akutem Nierenversagen kommen.
Zu den Risikofaktoren zählen:
– vorbestehende Niereninsuffizienz
– Dehydratation[4]
– Diabetes mellitus[44]
– Plasmozytom / Paraproteinämie
– mehrfache und/oder hohe Dosis Ultravist
Aus diesem Grund ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr bei allen Patienten vor der Kontrastmittelgabe zu achten.
Dialysepflichtige Patienten ohne restliche Nierenfunktion können Ultravist für radiologische Untersuchungen erhalten, da jodhaltige Kontrastmittel mittels Dialyse eliminiert werden. Eine Hämodialyse sollte unmittelbar nach der radiologischen Untersuchung durchgeführt werden.
Im Falle einer schweren Niereninsuffizienz kann eine zusätzliche, schwere Funktionsstörung der Leber zu einer ernsthaft verzögerten Ausscheidung des Kontrastmittels führen, die gegebenenfalls eine Hämodialyse erfordert.
Diabetes mellitus
Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Metformin behandelt werden, sollte zur Vermeidung einer Laktazidose der Serumkreatinspiegel vor der intravaskulären Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.5).
Je nach ermittelter Nierenfunktion sollte die Unterbrechung der Metforminbehandlung in Erwägung gezogen werden.
Bei Notfall-Patienten, bei denen die Nierenfunktion eingeschränkt oder nicht bekannt ist, soll der Arzt Risiko und Nutzen der Kontrastmitteluntersuchung abwägen und Vorsichtsmaßnahmen treffen: Absetzen der Metformintherapie, Hydratation des Patienten, Monitoring der Werte für Nierenfunktion; Serumlaktat sowie pH und Beobachtung des Patienten auf klinische Anzeichen einer Laktazidose.
Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Für Patienten mit bestehender Herzerkrankung oder schwerer koronarer Herzkrankheit besteht ein erhöhtes Risiko für klinisch bedeutsame hämodynamische Veränderungen und Arrhythmien[40].
Die intravasale Injektion von Ultravist kann bei bestehender Herzinsuffizienz ein Lungenödem auslösen.
Phäochromozytom
Erhöhtes Risiko einer hypertensiven Krise.
Myasthenia gravis
Die Gabe von Ultravist kann die Symptome einer Myasthenia gravis verschlimmern.
Thromboembolische Ereignisse
Nichtionische Kontrastmittel beeinflussen die normalen physiologischen Funktionen nur geringfügig und hemmen die Blutgerinnung in vitro weniger als ionische Kontrastmittel. Neben dem Kontrastmittel können zahlreiche andere Faktoren die Entstehung thromboembolischer Ereignisse beeinflussen. Dazu zählen: Dauer des Untersuchungsverfahrens, Zahl der Injektionen, Katheter- und Spritzenmate-

rial, bestehende Grunderkrankungen und Begleitmedikation. Dies ist bei der Gefäßkatheterisierung zu berücksichtigen. Daher ist auf eine besonders sorgfältige angiographische Technik und das häufige Spülen der Katheter mit physiologischer Kochsalzlösung (möglichst unter Heparinzugabe) zu achten und die Prozedur so kurz wie möglich zu gestalten, um das untersuchungsbedingte Thromboembolierisiko zu minimieren.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei."

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Biguanide (Metformin)

Bei Patienten mit akutem Nierenversagen oder schwerer chronischer Nierenerkrankung kann die Elimination von Biguaniden verlangsamt sein, was zu einer Anreicherung der Biguanide und zur Entstehung einer Laktazidose führen kann. Da die Verabreichung von Ultravist zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion bzw. zu einer Verschlechterung der bereits vorgeschädigten Nierenfunktion führen kann, haben Patienten, die mit Metformin behandelt werden, ein erhöhtes Risiko, eine Laktazidose zu entwickeln, vor allem wenn die Niere schon vorgeschädigt ist (siehe Abschnitt 4.4. "Nierenfunktionsstörungen").

Neuroleptika und Antidepressiva

Die gleichzeitige Anwendung von Neuroleptika und Antidepressiva kann die Krampfschwelle herabsetzen und das Risiko einer kontrastmittelbedingten Reaktion erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Interleukin-2

Eine frühere Behandlung mit Interleukin-2 (bis zu mehreren Wochen) ist mit einem erhöhten Risiko für Spätreaktionen auf Ultravist verbunden.

Radioisotope

Die Diagnose und Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen mit thyreotropen Radioisotopen kann nach der Verabreichung von Ultravist wegen der verringerten Radioisotopenaufnahme für mehrere Wochen beeinträchtigt sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher wurden keine angemessenen und kontrollierten Studien an schwangeren Frauen durchgeführt. Die Unbedenklichkeit der Anwendung nichtionischer Kontrastmittel in der Schwangerschaft ist bisher nicht ausreichend erwiesen. Da in dieser Zeit eine Strahlenbelastung ohnehin möglichst vermieden werden soll, muss schon deshalb der Nutzen jeder Röntgenuntersuchung - ob mit oder ohne Kontrastmittel - gegen das eventuelle Risiko sorgfältig abgewogen werden.
Hat eine Schwangere iodhaltiges Kontrastmittel erhalten, muss beim Neugeborenen innerhalb der ersten Woche nach der Geburt die Schilddrüsenfunktion überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4 „Schilddrüsenfunktionsstörung").
Tierversuche ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Iopromid in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung nach diagnostischer Anwendung am Menschen.

Stillzeit

Die Sicherheit von Ultravist für Säuglinge wurde bisher nicht untersucht. Kontrastmittel gehen nur sehr geringfügig in die Muttermilch über. Ein Schaden für den Säugling ist nicht wahrscheinlich.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Keine bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Das Sicherheitsprofil von Ultravist basiert auf Daten aus Pre-Marketing-Studien an mehr als 3.900 Patienten und Post-Marketing-Studien an mehr als 74.000 Patienten, auf Einzelfallmeldungen und aus der Literatur.
Übelkeit, Erbrechen und Erweiterung der Blutgefäße sind die am häufigsten (≥4%) auftretenden Nebenwirkungen.
Die schwersten unter der Verabreichung von Ultravist aufgetretenen Nebenwirkungen sind anaphylaktoider Schock, Atemstillstand, Bronchospasmus, Larynxödem, Pharynxödem, Asthma, Koma, Hirninfarkt, Schlaganfall, Hirnödem, zerebrale Krampfanfälle/Zuckungen, Arrhythmien, Herzstillstand, myokarde Ischämie, Myokardinfarkt, Herzversagen, Bradykardie, Zyanose, Hypotension, Schock, Dyspnoe, Lungenödem, Ateminsuffizienz und Aspiration.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unter der Anwendung von Ultravist aufgetretenen Nebenwirkungen sind in der Folge tabellarisch gelistet. Die Klassifizierung erfolgt nach Organsystemen (MedDRA Version 13.0). Für die Beschreibung bestimmter Reaktionen wurde der am besten passende MedDRA-Ausdruck verwendet.
Nebenwirkungen aus klinischen Studien wurden nach Häufigkeit gereiht. Die Reihung erfolgte nach

folgenden Kriterien:
Häufig (>1/100, <1/10), Gelegentlich (≥1/1000, <1/100), Selten (<1/1000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Nebenwirkungen die nur in den Post-Marketing-Studien beobachtet worden waren, sind unter „nicht bekannt“ gelistet.

Organsystemklasse	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)***
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit/ Anaphylaktoide Reaktionen (Anaphylaktoider Schock*)**), Atemstillstand*)**), Bronchospasmus**), Kehlkopf**)-/Rachen**)-/Gesichts-Ödem, Zungenödem*), Kehlkopf-/Rachen-Spasmus*), Asthma*)**), Konjunktivitis*), Tränenfluss*), Niesen, Husten, Schleimhautschwellung, Rhinitis*), Heiserkeit*), Rachenreizung*), Urtikaria, Pruritus, Angioödem)		
Endokrine Erkrankungen				Thyreotoxische Krise, Schilddrüsenerkrankungen
Psychiatrische Erkrankungen			Angstzustände	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie	Vagovasale Reaktionen, Verwirrtheit, Unruhe, Parästhesie/Hypästhesie, Schläfrigkeit		Koma**), zerebrale Ischämie/ Infarkt**), Schlaganfall**), Hirnödem**)***), Krämpfe*)**), vorübergehende Rindenblindheit***), Bewusstlosigkeit, Agitation, Amnesie, Tremor, Sprachstörungen, Parese/Paralyse
Augenerkrankungen	Unscharfes Sehen/ Störungen des Sehvermögens			
Erkrankung des Ohrs				Störungen des Hör-

und des Labyrinths				vermögens
Herzerkrankungen	Schmerzen in der Brust/ Engegefühl	Arrhythmien	Herzstilstand**), myokardiale Ischämie, Herzklopfen	Myocardinfarkt**), Herzversagen**), Bradykardie**), Tachykardie, Zyanose**)
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, Vasodilatation	Hypotonie**)		Schock**), thromboembolische Ereignisse***), Vasospasmus***)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Dyspnoe**)		Lungenödem**), respiratorische Insuffizienz**), Aspiration**)
Erkrankungen des Gastrotestinaltraks	Erbrechen, Übelkeit	abdominale Schmerzen		Dysphagie, Anschwellen der Speicheldrüsen, Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Bläschenbildung (z. B. Stevens-Johnson- oder Lyell-Syndrom), Hautausschlag, Erythem, Hyperhydrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Kompartmentsyndrom im Fall einer Extravasation***)
Erkrankungen der Niere und Harnwege				Nierenfunktionsstörung***), Akutes Nierenversagen***)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle (verschiedene Reaktionen, wie Hitze*)-oder Schmerzempfinden, Ödeme*), Entzündung*) und Gewebsverletzungen*) im Falle einer Extravasation), Hitzegefühl	Ödeme		Unwohlsein, Schüttelfrost, Blässe
Untersuchungen				Veränderungen der Körpertemperatur

*) nur in Post-Marketing-Studien aufgetreten (Häufigkeit nicht bekannt)
**) lebensbedrohliche und/oder tödliche Fälle wurden berichtet
***) nur intravasale Anwendung

Zusätzlich zu den oben gelisteten Nebenwirkungen treten die in der Folge genannten nur bei der intrathekalen Anwendung auf: chemisch bedingte Meningitis und Meningismus, Häufigkeit nicht bekannt.

Die Mehrzahl der Reaktionen nach einer Myelographie oder Anwendung in Körperhöhlen treten einige Stunden nach der Kontrastmittelgabe auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie

ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien zur akuten Toxizität lassen kein Risiko einer akuten Intoxikation nach Anwendung von Ultravist erkennen.

Intravasale Überdosierung

Zu den möglichen Symptomen zählen Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, Nierenversagen, kardiovaskuläre und pulmonale Komplikationen.
Im Fall einer versehentlichen intravasalen Überdosierung sind der Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt sowie die Nierenfunktion zu überwachen. Die Behandlung einer Überdosierung sollte auf den Erhalt der Lebensfunktionen abzielen.
Ultravist ist dialysierbar (siehe Abschnitt 5.2.).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Wasserlösl. nephrotrope niederosmolare Röntgenkontrastmittel
ATC-Code: V08 AB05
Iopromid, die kontrastgebende Substanz von Ultravist, ist ein nichtionisches, trijodiertes, wasserlösliches Röntgenkontrastmittel (ein Derivat der Isophthalsäure) mit einem Molekulargewicht von 791,12, wobei das gebundene Jod die Röntgenstrahlen absorbiert.
Injiziertes Iopromid stellt Gefäße oder Körperhöhlen auf seinem Flussweg verschattet dar und erlaubt somit eine radiographische Visualisierung der internen Strukturen, bis eine signifikante Verdünnung eintritt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ultravist verhält sich im Organismus wie andere stark hydrophile biologisch inerte, renal ausgeschiedene Substanzen (z.B. Mannitol oder Inulin).

Absorption und Verteilung

Nach intravenöser Applikation steigt die Plasmakonzentration von Iopromid schnell, um sich im Extrazellularraum zu verteilen und dann ausgeschieden zu werden. Das Verteilungsvolumen zur Zeit des Steady States beträgt ca. 16l, entsprechend in etwa dem Volumen des Extrazellularraumes.
Die Proteinbindung ist vernachlässigbar (ca. 1%). Es gibt keine Anzeichen dafür, dass Iopromid die intakte Blut-Hirn-Schranke überwindet. Eine geringe Menge war in Tierstudien plazentagänig (≤0,3% der Dosis wurden in Kaninchenfoeten gefunden). Nach intrathekaler Gabe wurden maximale Jodspiegel von 4,5 % der verabreichten Dosis pro Plasma-Gesamtvolumen nach 3,8 Stunden beobachtet.

Metabolismus

Iopromid wird nicht metabolisiert.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Iopromid beträgt ca. 2 Stunden, unabhängig von der verabreichten Dosis.
Im untersuchten Dosisbereich betrug die mittlere Totalclearance von Iopromid 106 ± 12 ml/min und ist der renalen Clearance mit 102 ± 15 ml/min sehr ähnlich. Das zeigt, dass die Elimination von Iopromid fast ausschließlich renal erfolgt. Nur ca. 2% der verabreichten Dosis werden mit den Faeces innerhalb von 3 Tagen ausgeschieden.
Ca. 60% der verabreichten Dosis werden innerhalb von 3 Stunden nach i.v.- Verabreichung mit dem Harn ausgeschieden. In der Regel werden ≥ 93% der Dosis innerhalb von 12 Stunden ausgeschieden. Im Wesentlichen ist die Ausscheidung innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen.
Nach intrathekaler Verabreichung für eine lumbale Myelographie ist die Ausscheidung von Iopromid aus dem Plasma verlängert mit einer terminalen Halbwertszeit von 14,9 ± 17 Stunden. Ca. 80% des Iopromid werden renal innerhalb von 72 Stunden ausgeschieden.

Linearität

Die pharmakokinetischen Parameter von Iopromid beim Menschen verändern sich proportional mit der Dosis (wie z.B. C_{max}, AUC) oder dosisunabhängig (wie z.B. V_{ss}, $t_{1/2}$).

Charakteristika bei speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Patienten mittleren Alters (49-64 Jahre) und ältere Patienten (65-70 Jahre) ohne signifikant einge-

schränkte Nierenfunktion hatten eine Plasmaclearance zwischen 74 und 114 ml/min (Patienten mittleren Alters, Mittelwert 102 ml/min.) und zwischen 72 und 110 ml/min (ältere Patienten, Mittelwert 89 ml/min). Dieser Wert ist nur wenig niedriger als der bei jungen gesunden Probanden (88 bis 138 ml/min, Mittelwert 106 ml/min). Die individuelle Eliminationshalbwertszeit lag zwischen 1,9 und 2,9 Stunden, bzw. 1,5 und 2,7 Stunden. Im Vergleich dazu waren die Werte der terminalen Halbwertszeit bei den jungen Probanden 1,4 bis 2,1 Stunden. Der kleine Unterschied ist die physiologisch niedrigere glomeruläre Filtrationsrate auf Grund des Alters.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2.).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Plasmahalbwertszeit von Iopromid bedingt durch die verringerte glomeruläre Filtrationsrate verlängert.

Bei geringer bis mäßiger Nierenschädigung ist die Plasmaclearance auf 49,4 ml/min/1,73 m^2 (CV = 53%; 80>CL_{CR} >30 ml/min/1,73 m^2) reduziert, bei schwerer Nierenschädigung auf 18,1 ml/min/1,73 m^2 (CV = 30%; CL_{CR} = 30 – 10 ml/ min/1,73 m^2), unabhängig von einer Dialyse.

Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt 6,1 Stunden (CV = 43%) bei geringer bis mäßiger Nierenschädigung (80>CL_{CR}>30 ml/min/1,73 m^2) und 11,6 Stunden (CV = 49%) bei schwerer Nierenschädigung (CL_{CR} = 30 – 10 ml/min/ 1,73 m^2), unabhängig von einer Dialyse.

Im Harn werden innerhalb von 6 Stunden nach Verabreichung 38% der Dosis bei geringer bis mäßiger und 26% bei schwerer Nierenschädigung im Vergleich zu 83% bei gesunden Probanden gefunden.

Innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung werden im Harn 60% der Dosis bei geringer bis mäßiger und 51% bei schwerer Nierenschädigung im Vergleich zu mehr als 95% bei gesunden Probanden gefunden.

Iopromid kann durch Dialyse eliminiert werden. Ca. 60% der Iopromid-Dosis werden während einer 3-stündigen Dialyse eliminiert.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Elimination wird durch eine eingeschränkte Leberfunktion nicht beeinträchtigt weil Iopromid nicht metabolisiert wird und nur ca. 1% der Dosis mit den Faeces ausgeschieden werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten geben auf der Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität wiederholter Dosen, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität keine Hinweise auf Risiken für den Menschen.

Systemische Toxizität

Experimentelle Untersuchungen zur systemischen Verträglichkeit nach wiederholter täglicher intravenöser und wiederholter wöchentlicher intrathekaler Gabe ergaben keine Resultate, die gegen eine diagnostische Anwendung von Iopromid beim Menschen sprechen.

Genschädigendes Potential, Tumorigenität

In-vivo- und in-vitro-Untersuchungen auf genschädigende Wirkungen (Gen-, Chromosomen- und Genommutationstests) ergaben keinen Anhalt für ein mutagenes Potential von Iopromid.

Das Fehlen genschädigender Wirkungen, die metabolische Stabilität, die pharmakokinetischen Eigenschaften, fehlende Hinweise auf toxische Wirkungen auf schnellwachsendes Gewebe und die nur einmalige Gabe von Iopromid sprechen nicht für eine tumorigene Wirkung beim Menschen.

Lokale Verträglichkeit und Potential für eine Kontaktsensibilisierung

Studien zur lokalen Verträglichkeit nach einzelnen und wiederholten intravenösen Gaben sowie nach intraarteriellen, intramuskulären, paravenösen, intraperitonealen, intrathekalen und konjunktivalen Einzelgaben lassen darauf schließen, dass in Blutgefäßen, in paravenösem Gewebe, im Subarachnoidalraum und an der menschlichen Schleimhaut keine oder nur geringfügige lokale unerwünschte Wirkungen zu erwarten sind.

Studien zu kontaktsensibilisierenden Wirkungen ergaben keine Hinweise auf ein Sensibilisierungspotential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcalciumedetat
Trometamol
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Wegen der Gefahr von Unverträglichkeiten darf Ultravist nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

10 Stunden nach erstmaligem Öffnen der Durchstechflasche/Infusionsflasche.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Vor Röntgenstrahlen schützen.

Alle Arzneimittel sind vorschriftsmäßig und für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen: farblos, Glas Typ I

Infusionsflaschen: farblos, Glas Typ II

Stopfen: Chlorbutyl-Elastomer

1 und 10 Durchstechflaschen zu 10 ml
1 und 10 Infusionsflaschen zu 50 ml
1 und 10 Infusionsflaschen zu 75 ml
1 und 10 Infusionsflaschen zu 100 ml
1 und 10 Infusionsflaschen zu 200 ml
1 und 8 Infusionsflaschen zu 500 ml für Injektomaten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ultravist sollte vor der Anwendung auf Körpertemperatur erwärmt werden.

Visuelle Prüfung

Kontrastmittel sollen vor Gebrauch visuell überprüft werden und dürfen bei Verfärbung, Vorhandensein von Partikeln (einschließlich Kristalle) oder Beschädigung des Behältnisses nicht verwendet werden. Da Ultravist eine hoch konzentrierte Lösung ist, kann es sehr selten zu Kristallisation (milchig-trübes Aussehen und/oder Bodensatz oder schwebende Kristalle) kommen.

Durchstechflaschen

Die Kontrastmittellösung darf erst unmittelbar vor der Untersuchung in die Spritze aufgezogen bzw. die Infusionsflasche an das Infusionsgerät angeschlossen werden.

Um zu verhindern, dass größere Mengen Mikropartikel vom Stopfen in die Lösung gelangen, darf der Gummistopfen nicht mehr als einmal durchstochen werden. Zum Durchstechen des Stopfens und Aufziehen des Kontrastmittels wird die Verwendung von Kanülen mit langem Anschliff und einem Durchmesser von maximal 18 G empfohlen (spezielle Entnahmekanülen mit Seitenöffnung, z.B. Nocore-Admix-Kanülen, sind besonders geeignet).

Die bei einem einzelnen Patienten in einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Kontrastmittellösung ist zu verwerfen.

Großflaschen (nur für die intravasale Verabreichung)

Für die Anwendung der Großflaschen (200 ml und mehr) gelten zusätzlich folgende Hinweise:

Die Mehrfachentnahme eines Kontrastmittels darf nur erfolgen, wenn ein Gerät, das für die Mehrfachentnahme bestimmt ist, verwendet wird.

Um zu verhindern, dass größere Mengen Mikropartikel vom Stopfen in die Lösung gelangen, darf der Gummistopfen nicht mehr als einmal durchstochen werden.

Das Kontrastmittel darf nur in Verbindung mit einem Injektomaten oder nach einem anderen zugelassenen Verfahren, bei dem die Sterilität des Kontrastmittels gewährleistet ist, verwendet werden.

Der Schlauchanteil vom Injektomaten zum Patienten (Patientenschlauch) muss nach jeder Untersuchung ausgewechselt werden, da er mit Blut verunreinigt ist.

Anschlussschläuche und alle Einmalartikel des Injektorsystems sind zu verwerfen, wenn die Infusionsflasche leer ist oder 10 Stunden nach dem ersten Öffnen des Behältnisses.

Hinweise des Herstellers des verwendeten Zubehörs müssen ebenfalls beachtet werden.

Nicht verwendetes Ultravist in geöffneten Behältnissen muss 10 Stunden nach dem ersten Öffnen entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Herbststraße 6 – 10
1160 Wien

8. Zulassungsnummer

1–18546

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

1. Dezember 1988 / 19. Juli 2012

10. Stand der Information
Mai 2014
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten