

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Ultravist<sup>®</sup> 370 mg J/ml Infusionsflaschen**

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Ultravist 370 mg J/ml enthält 769 mg Iopromid (entsprechend 370 mg Jod)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder ml enthält bis zu 0,01109 mmol (entspricht 0,2549 mg) Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Ultravist 370 mg J/ml Infusionsflaschen: Infusionslösung.

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung

|                                                 |           |
|-------------------------------------------------|-----------|
| Jodkonzentration (mg/ml)                        | 370       |
| Osmolalität (Osm/kg H <sub>2</sub> O) bei 37 °C | 0,77      |
| Viskosität (mPa.s)                              |           |
| bei 20 °C                                       | 22,0      |
| bei 37 °C                                       | 10,0      |
| Dichte (g/ml)                                   |           |
| bei 20 °C                                       | 1,409     |
| bei 37 °C                                       | 1,399     |
| pH-Wert                                         | 6,5 – 8,0 |

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1. Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

##### **Ultravist 370 mg 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 370 ist speziell für die Angiokardiographie geeignet.

Zur Anwendung bei erwachsenen Frauen in der kontrastverstärkten Mammographie (CEM) zur Beurteilung und Erkennung bekannter oder vermuteter Läsionen der Brust, als Ergänzung zur Mammographie (mit oder ohne Ultraschall) oder als Alternative zur

Magnetresonanztomographie (MRT), wenn eine MRT kontraindiziert oder nicht verfügbar ist.

Ultravist 370 ist nicht für die intrathekale Anwendung geeignet.

Ultravist 370 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung...“

### 4.2.2 Dosisempfehlung für Einzelinjektionen

#### 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**

|                                       |                          |
|---------------------------------------|--------------------------|
| Thorakale Aortographie                | 50 – 80 ml Ultravist 370 |
| Angiocardiographie:                   |                          |
| Selektiv in die einzelnen Herzhöhlen: | 40 – 60 ml Ultravist 370 |
| Coronarangiographie                   | 5 - 8 ml Ultravist 370   |

##### **Intravenöse Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)**

Die i.v. Injektion 30-60 ml Ultravist 370 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 370.

##### **Computertomographie (CT)**

Wenn möglich, ist Ultravist als i.v. Bolus zu injizieren, vorzugsweise mit einem Hochdruckinjektor. Nur bei langsamen Scannern ist etwa die Hälfte der Gesamtdosis als Bolus und der Rest innerhalb von 2-6 Minuten zu applizieren, 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 370: 1,0 – 1,5 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 = 3,2 ml/kg KG Ultravist 370  
(<1 Monat)

Säuglinge/Kleinkinder 1,0 g J/kg KG = 2,7 ml/kg KG Ultravist 370  
(1 Monat - 2 Jahre)

Kinder 0,5 g J/kg KG = 1,4 ml/kg KG Ultravist 370  
(2-11 Jahre)

Jugendliche 0,3 g J/kg KG = 0,8 ml/kg KG Ultravist 370  
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 370 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 370 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 in Tabelle 6 angegebenen Dosierungen sind nur als Empfehlungen anzusehen und stellen die durchschnittlichen Dosen für einen normalgewichtigen erwachsenen Patienten dar.

Arthrographie 5-15 ml Ultravist 370

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

### **Kontrastverstärkte Mammographie (CEM)**

Ultravist sollte intravenös injiziert werden, vorzugsweise mit einem Hochdruckinjektor. Die Bildaufnahme beginnt ca. 2 Minuten nach der Kontrastmittelgabe.

Erwachsene: 1,5 ml/kg Körpergewicht.

### **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 Schädigung der Nieren zu reduzieren, ist diesen Patienten nur die kleinstmögliche Dosis zu verabreichen (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 sonstigen 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 bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ein höheres Risiko für schwere oder sogar tödliche Folgen.

Aufgrund der Möglichkeit einer Überempfindlichkeitsreaktion nach der Kontrastmittelgabe wird die 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.

Schilddrüsenfunktionstests, die auf eine Hypothyreose oder eine vorübergehende Schilddrüsenunterdrückung hindeuten, wurden nach der Verabreichung von jodhaltigem Kontrastmittel bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten berichtet.

Das potenzielle Risiko einer Hypothyreose bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Schilddrüsenerkrankung sollte vor der Anwendung von jodhaltigen Kontrastmitteln abgeklärt werden.

#### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 3 Jahren wurde sowohl nach einmaliger als auch mehrfacher Anwendung von iodhaltigen Kontrastmitteln über Schilddrüsenfunktionsstörungen, gekennzeichnet durch Hypothyreose oder vorübergehender Unterdrückung der Schilddrüsenfunktion, berichtet.

Die Häufigkeit liegt, abhängig vom Alter der Patienten und der Dosierung des iodhaltigen Kontrastmittels, zwischen 1 % und 15 % und wird häufiger bei Neugeborenen und Frühgeborenen beobachtet. Neugeborene können während der Schwangerschaft auch über die Mutter exponiert werden.

Frühes Alter, sehr niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburten, zugrunde liegende Erkrankungen, welche die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigen, die Einweisung in neonatale oder pädiatrische Intensivstationen sowie angeborene Herzerkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko einer Hypothyreose nach Anwendung von iodhaltigen Kontrastmitteln verbunden. Kinder und Jugendliche mit angeborenen Herzerkrankungen sind möglicherweise am stärksten gefährdet, da sie bei invasiven Eingriffen am Herzen häufig hohe Kontrastmitteldosen benötigen.

Eine Unterfunktion der Schilddrüse im jungen Alter kann schädlich für die kognitive und neurologische Entwicklung sein und eine Schilddrüsenhormonersatztherapie erfordern.

Nach Anwendung von iodhaltigen Kontrastmitteln ist die Schilddrüsenfunktion basierend auf zugrunde liegenden Risikofaktoren, insbesondere bei Neugeborenen und Frühgeburten, individualisiert zu überwachen.

#### **ZNS-Störungen**

Bei Patienten mit ZNS-Störungen kann im Zusammenhang mit der Anwendung von Iopromid das Risiko für neurologische Komplikationen erhöht sein. Zu neurologischen Komplikationen kommt es häufiger bei einer zerebralen Angiographie und ähnlichen Untersuchungen.

Bei der Anwendung von Iopromid ist über Enzephalopathie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Eine kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie kann sich durch Symptome und Anzeichen einer neurologischen Dysfunktion wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, kortikale Blindheit, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Koordinationsverlust, Hemiparese, Aphasie, Bewusstlosigkeit, Koma und Hirnödemen manifestieren. Die Symptome treten normalerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Verabreichung von Iopromid auf und klingen im Allgemeinen innerhalb von Tagen ab.

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).

Faktoren, die die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke erhöhen, begünstigen die Passage des Kontrastmittels in das zerebrale Gewebe und führen möglicherweise zu ZNS-Reaktionen, beispielsweise Enzephalopathie.

Bei Verdacht auf eine kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie ist eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten und die Verabreichung von Iopromid darf nicht wiederholt werden.

### **Hydratation**

Vor der intravasalen und intrathekalen Applikation von Ultravist muss ein ausreichender Hydrationsstatus gewährleistet werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Plasmozytom, Diabetes mellitus, Polyurie, Oligurie, Hyperurikämie sowie für Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und ältere Patienten.

Ein ausreichender Hydrationsstatus muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gewährleistet sein. Eine prophylaktische intravenöse Hydratation wird bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) jedoch nicht empfohlen da ein zusätzlicher Nutzen in Hinblick auf die Sicherheit der Nieren nicht gezeigt wurde. Eine intravenöse Hydratation kann bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und gleichzeitig bestehenden Herzerkrankungen zu vermehrten schweren kardiologischen Komplikationen führen (siehe Abschnitte 4.4.2 und 4.8).

### **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.

### **Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs)**

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittellexantherm mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ in Zusammenhang mit der Anwendung von Iopromid berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden.

Bei Kindern kann die Erstpräsentation eines Ausschlags mit einer Infektion verwechselt werden, weshalb Ärzte bei Kindern, die Anzeichen eines Ausschlags und Fieber zeigen, die Möglichkeit einer Reaktion auf Iopromid in Betracht ziehen sollten.

Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb von 8 Wochen auf (AGEP 1-12 Tage, DRESS 2-8 Wochen, SJS/TEN 5 Tage bis 8 Wochen).

Wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN, AGEP oder DRESS im Zusammenhang mit der Anwendung von Iopromid aufgetreten ist, darf Iopromid bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt erneut angewendet werden.

#### 4.4.2 Intravasale Applikation

##### **Akute Nierenschädigung**

Nach der intravasalen Applikation von Ultravist kann es zu Kontrastmittel-assoziiert akuter Nierenschädigung (Post-Contrast Acute Kidney Injury, PC-AKI) kommen, welche sich in vorübergehender Beeinträchtigung der Nierenfunktion äußert. In seltenen Fällen kann es zu akutem Nierenversagen kommen.

Zu den Risikofaktoren zählen:

- vorbestehende Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)
- Dehydratation (siehe Abschnitt 4.4.)
- Diabetes mellitus
- Plasmozytom / Paraproteinämie
- mehrfache und/oder hohe Dosis Ultravist

Bei Patienten mit moderater bis schwerer (eGFR 44-30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) oder schwerer (eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) Niereninsuffizienz ist nach intraarterieller Kontrastmittelverabreichung mit renalem first-pass Effekt das Risiko für eine Kontrastmittel-assoziierte Nierenschädigung (PC-AKI) erhöht.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) ist nach intravenöser oder intraarterieller Kontrastmittelverabreichung mit renalem second-pass Effekt das Risiko für eine Kontrastmittel-assoziierte akute Nierenschädigung (PC-AKI) erhöht (siehe Abschnitt 4.4. unter „Hydratation“).

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.

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 Spritzenmaterial, 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.

### **Kontrastverstärkte Mammographie (CEM)**

Bei kontrastverstärkter Mammographie werden Patienten einer höheren Dosis ionisierender Strahlung ausgesetzt als bei einer Standardmammographie. Die Strahlendosis hängt ab von der Brustdicke, dem Typ des Mammographiegeräts und den Systemeinstellungen des Geräts. Die gesamte CEM-Strahlungsdosis bleibt unter dem Schwellenwert, welcher in internationalen Richtlinien für die Mammographie festgelegt ist (unter 3 mGy).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis (basierend auf der durchschnittlichen Menge verabreicht an eine 70 kg Person), 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. Akute Nierenschädigung).

### **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 Sicherheit 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 ( $\geq 4\%$ ) 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 Systemorganklassen (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 ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ )

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.

| <b>medDRA Systemorganklasse</b>       | <b>Häufig</b>                             | <b>Gelegentlich</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Selten</b>  | <b>Nicht bekannt</b>                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>  |                                           | Überempfindlichkeit/<br>Anaphylaktoide<br>Reaktionen /<br>(Anaphylaktoider<br>Schock <sup>*)</sup> ),<br>Atemstillstand <sup>*)</sup> ),<br>Bronchospasmus <sup>*)</sup> ,<br>Kehlkopf <sup>*)</sup> -/Rachen <sup>*)</sup> -<br>/Gesichts-Ödem,<br>Zungenödem <sup>*)</sup> , Kehlkopf-<br>/Rachen-Spasmus <sup>*)</sup> ,<br>Asthma <sup>*)</sup> ),<br>Konjunktivitis <sup>*)</sup> ,<br>Tränenfluss <sup>*)</sup> , Niesen,<br>Husten,<br>Schleimhautschwellung,<br>Rhinitis <sup>*)</sup> , Heiserkeit <sup>*)</sup> ,<br>Rachenreizung <sup>*)</sup> ,<br>Urtikaria, Pruritus,<br>Angioödem) |                |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>         |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                | Thyreotoxische Krise,<br>Schilddrüsenerkrankungen                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>    |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Angstzustände, |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b> | Schwindel,<br>Kopfschmerzen,<br>Dysgeusie | Vagovasale Reaktionen,<br>Verwirrtheit, Unruhe,<br>Parästhesie/Hypästhesie,<br>Schläfrigkeit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                | Koma <sup>*)</sup> , zerebrale<br>Ischämie/Infarkt <sup>*)</sup> ,<br>Schlaganfall <sup>*)</sup> ,<br>Hirnödem <sup>*)</sup> ),<br>Krämpfe <sup>*)</sup> ),<br>vorübergehende<br>Rindenblindheit <sup>*)</sup> ,<br>Bewusstlosigkeit,<br>Agitation, Amnesie,<br>Tremor, |

| <b>medDRA Systemorgan-<br/>klasse</b>                                                           | <b>Häufig</b>                                                 | <b>Gelegentlich</b>        | <b>Selten</b>                                                              | <b>Nicht bekannt</b>                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                 |                                                               |                            |                                                                            | Sprachstörungen,<br>Parese/Paralyse,<br>kontrastmittelinduzierte<br>Enzephalopathie                                                                                                                                                                    |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                                                        | Unscharfes<br>Sehen/<br>Störungen<br>des<br>Sehvermö-<br>gens |                            |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Erkrankungen des<br/>Ohrs und<br/>des<br/>Labyrinths</b>                                     |                                                               |                            |                                                                            | Störungen des<br>Hörvermögens                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                                                         | Schmerzen<br>in der<br>Brust/Enge-<br>gefühl                  | Arrhythmien <sup>**)</sup> | Herzstillstand <sup>**),</sup><br>myokardiale<br>Ischämie/Herzklo-<br>pfen | Myokardinfarkt <sup>**),</sup><br>Herzversagen <sup>**),</sup><br>Bradykardie <sup>**),</sup><br>Tachykardie,<br>Zyanose <sup>**)</sup>                                                                                                                |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                                                        | Hypertonie,<br>Vasodilata-<br>tion                            | Hypotonie <sup>**)</sup>   |                                                                            | Schock <sup>**),</sup><br>thromboembolische<br>Ereignisse <sup>***)</sup> ,<br>Vasospasmus <sup>***)</sup>                                                                                                                                             |
| <b>Erkrankungen der<br/>Atemwege,<br/>des<br/>Brustraums<br/>und des<br/>Mediasti-<br/>nums</b> |                                                               | Dyspnoe <sup>**)</sup>     |                                                                            | Lungenödem <sup>**),</sup><br>respiratorische<br>Insuffizienz <sup>**),</sup><br>Aspiration <sup>**)</sup>                                                                                                                                             |
| <b>Erkrankungen des<br/>Gastroin-<br/>testinal-<br/>trakts</b>                                  | Erbrechen,<br>Übelkeit                                        | abdominale Schmerzen       |                                                                            | Dysphagie,<br>Anschwellen der<br>Speicheldrüsen,<br>Diarrhoe                                                                                                                                                                                           |
| <b>Erkrankungen der<br/>Haut und<br/>des<br/>Unterhaut-<br/>zell-<br/>gewebes</b>               |                                                               |                            |                                                                            | Bläschenbildung (z.<br>B. Stevens-Johnson-<br>oder Lyell-Syndrom),<br>Hautausschlag,<br>Erythem,<br>Hyperhydrose, akute<br>generalisierte<br>exanthematische<br>Pustulose,<br>Arzneimittlexanthem<br>mit Eosinophilie und<br>systemischen<br>Symptomen |
| <b>Skelettmus-<br/>kulatur-,<br/>Bindege-<br/>webs- und</b>                                     |                                                               |                            |                                                                            | Kompartmentsyndrom<br>im Fall einer<br>Extravasation <sup>***)</sup>                                                                                                                                                                                   |

| <b>medDRA Systemorgan-<br/>klasse</b>                                                             | <b>Häufig</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Gelegentlich</b> | <b>Selten</b> | <b>Nicht bekannt</b>                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Knochen-<br/>erkrankun-<br/>gen</b>                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                     |               |                                                               |
| <b>Erkrankun-<br/>gen der<br/>Nieren und<br/>Harnwege</b>                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                     |               | Nierenfunktions-<br>störung***), Akutes<br>Nierenversagen***) |
| <b>Allgemeine<br/>Erkrankun-<br/>gen und<br/>Beschwer-<br/>den am<br/>Verabrei-<br/>chungsort</b> | Schmerzen,<br>Reaktionen<br>an der<br>Injektions-<br>stelle<br>(verschie-<br>dene<br>Reaktionen,<br>wie Hitze*)-<br>oder<br>Schmerz-<br>empfinden, ,<br>Ödeme*),<br>Entzün-<br>dung*) und<br>Gewebsver-<br>letzungen*)<br>im Falle<br>einer<br>Extravasa-<br>tion),<br>Hitzegefühl | Ödeme               |               | Unwohlsein,<br>Schüttelfrost, Blässe                          |
| <b>Untersu-<br/>chungen</b>                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                     |               | Veränderungen der<br>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:** Röntgenkontrastmittel, Iod-haltig; Wasserlösliche nephrotrope niederosmolare Röntgenkontrastmittel  
 ATC-Code: V08AB05

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.

##### **Kontrastverstärkte Mammographie (CEM)**

In neun Studien mit insgesamt 1.531 Patientinnen wurde der Fokus auf die diagnostische Leistung in relevanten Situationen gelegt.

In Studien zur Bewertung verdächtiger Läsionen zeigte die CEM eine Sensitivität von 96,9 % bis 100 % und eine Spezifität von 69,7 % bis 87 % im Vergleich zur digitalen Mammographie mit einer Sensitivität von 96,9 % und einer Spezifität von 42,0 %.

In Studien zur Bewertung der Genauigkeit der CEM im Vergleich zu anderen diagnostischen Modalitäten zeigte die CEM eine Sensitivität von 100 % und einen negativen Vorhersagewert (NPV) von 100 % im Vergleich zur MRT (93 % bzw. 65 % und  $p = 0,04$  bzw.  $p < 0,001$ ). Im Vergleich zur digitalen Vollfeld-Mammographie (FFDM) in Kombination mit Ultraschall zeigte die CEM eine Sensitivität von 92,3 % gegenüber 89,8 % ( $p < 0,05$ ), einen positiven Vorhersagewert (PPV) von 93 % gegenüber 88,7 % ( $p < 0,01$ ) und eine Genauigkeit von 90,2 % gegenüber 87 % ( $p < 0,05$ ).

Bei Patientinnen, für die eine MRT kontraindiziert war, korrelierten sowohl die Mammographie- als auch die CEM-Klassifikation signifikant mit der histopathologischen Klassifikation. CEM zeigte im Vergleich mit der Mammographie eine Sensitivität von 98,8 % gegenüber 89,16% und eine Spezifität von 54,55 % gegenüber 36,36 %.

In Studien zur Bewertung der präoperativen Beurteilung und Einstufung von Brustkrebs zeigte CEM eine Sensitivität von 93 %, eine Spezifität von 98%, einen PPV von 90 %, einen NPV von 98 % und eine Genauigkeit von 97 %. Eine CEM änderte den bestehenden Operationsplan in 18,4 % der Fälle.

## 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

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

### *Resorption 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 plazentagängig ( $\leq 0,3\%$  der Dosis wurden in Kaninchenfoeten gefunden). Nach intrathekalen Gabe wurden maximale Jodspiegel von 4,5 % der verabreichten Dosis pro Plasma-Gesamtvolumen nach 3,8 Stunden beobachtet.

### *Biotransformation*

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  $106 \pm 12$  ml/min und ist der renalen Clearance mit  $102 \pm 15$  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  $\geq 93\%$  der Dosis innerhalb von 12 Stunden ausgeschieden. Im Wesentlichen ist die Ausscheidung innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen.

Nach intrathekalen Verabreichung für eine lumbale Myelographie ist die Ausscheidung von Iopromid aus dem Plasma verlängert mit einer terminalen Halbwertszeit von  $14,9 \pm 17$  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 eingeschränkte 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<sup>2</sup> (CV = 53%;  $80 > CL_{CR} > 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) reduziert, bei schwerer Nierenschädigung auf 18,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CV = 30%;  $CL_{CR} = 30 - 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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<sup>2</sup>) und 11,6 Stunden (CV = 49%) bei schwerer Nierenschädigung ( $CL_{CR} = 30 - 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 tumorogene 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)  
Natriumhydroxid (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 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 aufzubewahren.

### **6.5. Art und Inhalt des Behältnisses**

Infusionsflaschen: farblos, Glas Typ II  
Stopfen: Chlorbutyl- oder Brombutyl-Elastomer

10 Infusionsflaschen zu 50 ml  
10 Infusionsflaschen zu 100 ml  
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.

#### Infusionsflaschen

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.

Anschlusschläuche 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 beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bayer Austria Ges.m.b.H.  
Wien, Österreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-18548

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 1.12.1988

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.Juli 2012

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2025

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.