1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ultravist®-240, 240 mg Iod/ml, Injektions- oder Infusionslösung
Ultravist®-300, 300 mg Iod/ml, Injektions- oder Infusionslösung oder Lösung zum Einnehmen
Ultravist®-370, 370 mg Iod/ml, Injektions- oder Infusionslösung oder Lösung zum Einnehmen

Iopromid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ultravist-240:
1 ml Injektions- oder Infusionslösung enthält:
499 mg Iopromid (entsprechend 240 mg gebundenem Iod).

Ultravist-300:
1 ml Injektions- oder Infusionslösung oder Lösung zum Einnehmen enthält:
623 mg Iopromid (entsprechend 300 mg gebundenem Iod).

Ultravist-370:
1 ml Injektions- oder Infusionslösung oder Lösung zum Einnehmen enthält:
769 mg Iopromid (entsprechend 370 mg gebundenem Iod).

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Ultravist-	240	300	370
Iopromidkonzentration (mg/ml)	499	623	769
Iopromidgehalt (g) in Durchstechflasche zu:			
10 ml	–	6,2	–
Flasche zu			
50 ml	24,9	31,2	38,4
75 ml	–	46,8	–
100 ml	–	62,3	76,9
150 ml	–	93,5	–
200 ml	–	124,6	153,8
500 ml	–	311,5	384,5
Vorgefüllte Plastikpatrone zu			
75 ml	–	46,8	57,7
100 ml	–	62,3	76,9
125 ml	–	77,9	96,1
150 ml	–	93,5	115,4

Ultravist-	240	300	370
Iodkonzentration (mg/ml)	240	300	370
Iodgehalt (g) in Durchstechflasche zu:			
10 ml	–	3,0	–
Flasche zu			
50 ml	12,0	15,0	18,5
75 ml	–	22,5	–
100 ml	–	30,0	37,0
150 ml	–	45,0	–
200 ml	–	60,0	74,0
500 ml	–	150,0	185,0
Vorgefüllte Plastikpatrone zu			
75 ml	–	22,5	27,8
100 ml	–	30,0	37,0
125 ml	–	37,5	46,3
150 ml	–	45,0	55,5

3. DARREICHUNGSFORM

Ultravist -240: Injektions- oder Infusionslösung
Ultravist -300, -370: Injektions- oder Infusionslösung oder Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis schwach-gelbe, partikelfreie Lösung.

Physikochemische bzw. physikalische Eigenschaften:

Ultravist-	240	300	370
pH	6,5 - 8,0	6,5 - 8,0	6,5 - 8,0
Viskosität (mPa·s bzw. cP)			
bei 20 °C	4,9	8,9	22,0
bei 37 °C	2,8	4,7	10,0
Osmotischer Druck bei 37 °C			
(MPa)	1,22	1,59	2,02
(atm)	12,1	15,7	19,9
Osmolalität bei 37 °C			
(Osm/kg H_2O)	0,48	0,59	0,77
Osmolarität bei 37 °C			
(Osm/l Lsg.)	0,36	0,43	0,49
Dichte (g/ml)			
bei 20 °C	1,263	1,328	1,409
bei 37 °C	1,255	1,322	1,399
Molekulargewicht (g/mol)	791,12		

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Ultravist-240, -300, -370:

- Angiographie, Angiokardiographie, digitale Subtraktionsangiographie
- Kontrastverstärkung bei Computertomographie
- Urographie
- Darstellung von Körperhöhlen

(Ausnahme: Myelographie, Ventrikulographie, Zisternographie)

Ultravist-300/-370:
Anwendung bei erwachsenen Frauen in der kontrastmittelverstärkten Mammographie zur Beurteilung und Erkennung bekannter oder verdächtiger Läsionen der Brust,

- als Ergänzung zur Mammographie (mit oder ohne Ultraschall) oder
- als Alternative zur Magnetresonanztomographie (MRT), wenn die MRT kontraindiziert oder nicht verfügbar ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Allgemeine Information
Die Dosis richtet sich u. a. nach Alter, Gewicht, Herz- und Nierenfunktion, Allgemeinzustand, klinischer Fragestellung, Untersuchungsmethode und Untersuchungsregion.

Die geeignete Iodkonzentration und das erforderliche Volumen sind im Einzelfall vom Arzt festzulegen. Eine Übersicht der für verschieden konzentrierte Iopromid-Lösungen je nach Darstellungsbereich üblichen Anwendungsvolumina findet sich in der Tabelle am Ende dieses Abschnitts.

Die Gesamtdosis von 1,5 g Iod pro kg Körpergewicht sollte pro Untersuchungstag nicht überschritten werden. Dies entspricht bei Ultravist-240 einem Volumen von 6,25 ml pro kg Körpergewicht, bei Ultravist-300 einem Volumen von 5 ml pro kg Körpergewicht und bei Ultravist-370 einem Volumen von ca. 4 ml pro kg Körpergewicht.

Intravasale Kontrastmittelgaben sind möglichst am liegenden Patienten vorzunehmen.

Erwärmen des Kontrastmittels vor der Applikation
Kontrastmittel, die vor der Applikation auf Körpertemperatur erwärmt werden, sind besser verträglich und lassen sich aufgrund der geringeren Viskosität leichter injizieren.

Für weitere wichtige Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Art der Anwendung

Ultravist-240:	Zur intravasalen oder intrakavitären Anwendung.
Ultravist-300, Ultravist-370:	Zur intravasalen oder intrakavitären Anwendung oder zum Einnehmen.

Für die einzelnen Anwendungsgebiete gelten folgende Hinweise

intravenöse Urographie
Bei der intravenösen Urographie ist zu beachten, dass die physiologische Konzentrationsschwäche des noch unreifen Nephrons kindlicher Nieren relativ hohe Kontrastmitteldosen erfordert.

Computertomographie (CT)
Ultravist-300 sollte als intravenöse Schnellinjektion - falls vorhanden, mittels Hochdruckinjektor - verabreicht werden. Für langsame Scanner wird empfohlen die Hälfte der Dosis als Bolus, die restliche Dosis innerhalb von 2-6 Minuten zu verabreichen, womit ein relativ konstanter Blutspiegel, wenn auch nicht von gleicher maximaler Höhe, zu erreichen ist. Scan-Beginn ist nach dem Ende der ersten Applikationsphase.

Bei der Spiral-CT, insbesondere bei der Multi-Slice-Technik, wird eine Vielzahl an Informationen während des Luftanhaltens erfasst. Um den Effekt der intravenösen Bolusinjektion in der zu untersuchenden Region zu optimieren (zeitlich unterschiedliche Anreicherung in den einzelnen pathologisch veränderten Geweben), werden die Verwendung eines automatischen Hochdruckinjektors sowie die Verabfolgung des Bolus empfohlen.

Bei der CT sind die erforderlichen Kontrastmittelmengen und die Applikationsgeschwindigkeiten abhängig von den zu untersuchenden Organen, der diagnostischen Fragestellung, insbesondere aber auch von dem verfügbaren Gerät (z. B. Scan- und Bildaufbauzeiten). Bei langsamer arbeitenden Apparaten ist die Infusion vorzuziehen, für die schnellen Scanner die Bolusinjektion.

Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)
Die intraarterielle DSA führt in vielen Fällen auch dann noch zu kontrastreichen Darstellungen großer Gefäße sowie der Arterien von Hals, Kopf, Nieren und Extremitäten, wenn die Konzentration der jeweils eingesetzten Iopromid-Lösung (Ultravist-240, -300, -370) zur konventionellen Angiographie nicht ausreicht. Diese Methode empfiehlt sich deshalb für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

In einigen Fällen können zur Arteriographie der unteren Extremität höhere Kontrastmittelmengen erforderlich sein, z. B. wenn beide Beine untersucht werden müssen (siehe Tabelle).

Darstellung von Körperhöhlen
Während der Arthrographie, Hysterosalpingographie und ERCP (endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie) sollte die Injektion des Kontrastmittels unter Fluoroskopie erfolgen.

Kontrastmittelverstärkte Mammographie (CEM)
Ultravist sollte intravenös injiziert werden, vorzugsweise mit einem Injektor. Die Bildaufnahme beginnt etwa 2 Minuten nach Kontrastmittelgabe.
Erwachsene:
Ultravist-300/-370: 1,5 ml/kg Körpergewicht

Zusätzliche Information für besondere Patientengruppen

Neugeborene und Säuglinge
Säuglinge unter 1 Jahr und vor allem Neugeborene sind für Störungen im Elektrolythaushalt und hämodynamische Veränderungen anfällig. Die anzuwendende Kontrastmitteldosis, die Ausführung der radiologischen Untersuchung sowie der Patientenstatus sollten mit Vorsicht bedacht werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Da Iopromid fast ausschließlich in unveränderter Form über die Niere ausgeschieden wird, ist die Eliminierung von Iopromid bei Patienten mit Niereninsuffizienz verlängert. Bei Patienten mit bereits bestehender eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Kontrastmitteldosis so gering wie möglich gehalten werden, um das Risiko einer Kontrastmittel-induzierten Nierenschädigung zu reduzieren (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei solchen Patienten ist es auch ratsam, die Nierenfunktion über mindestens drei Tage nach der Untersuchung zu beobachten.

Tabelle: Übersicht zur Anwendung verschieden konzentrierter Iopromid-Lösungen in der Röntgendiagnostik mittels Injektion, Infusion oder peroraler Gabe – die jeweils empfohlenen Lösungen sind hervorgehoben:

Anwendungsgebiet	Konzentration gebundenen Iods (mg/ml)	Volumen (ml)	
		Blattfilm-Angiographie	Digitale Subtraktionsangiographie
Zerebrale Angiographie			
Aortenbogen	**300**	50 - 80	25 – 40
	370	40 - 60	25 – 30
A. carotis communis	**300**	10 - 12	6 - 8
A. carotis externa	**300**	4 - 8	4 - 6
A. vertebralis	**300**	4 - 8	4 - 6
Thorakale Angiographie			
Aorta	**300**	50 - 70	30 – 50
	370	50 - 60	25 – 30
Abdominale Angiographie			
Aorta	**300**	50 - 80	25 – 35
	370	40 - 60	20 – 25
A. coeliaca	**300**	25 - 35	15 – 20
A. mesenterica superior	**300**	30 - 40	15 – 20
A. mesenterica inferior	**300**	15 - 25	8 – 12

Anwendungsgebiet	Konzentration gebundenen Iods (mg/ml)	Volumen (ml)	
		Blattfilm-Angiographie	Digitale Subtraktionsangiographie
A. splenica	**300**	15 - 30	8 – 15
A. hepatica	**300**	20 - 40	10 – 20
A. renalis	**300**	8 - 15	5 - 8
Extremitätenangiographie			
obere Extremität			
Arteriographie	**300**	20 - 30	10 – 15
Phlebographie	**240**	30 - 40	10 – 15
	300	20 - 30	8 – 15
untere Extremität			
Becken-Bein-Arteriographie	300	70 - 150	40 – 80
	370	60 - 120	40 – 70
A. femoralis	**300**	20 - 30	10 – 15
Phlebographie	**240**	80 - 100	60 – 80
	300	60 - 80	60 – 80
Angiokardiographie			
Ventrikel	**370**	40 - 60	20 – 30
A. coronaria sinistra	**370**	6 - 10	4 - 5
A. coronaria dextra	**370**	4 - 8	4 - 5
Computertomographie			
Kopf Erwachsene	240/**300/370**	100	
Kinder	240/**300**	2,0 ml/kg Körpergewicht	
Ganzkörper Erwachsene	240/**300/370**	100 - 150	
Kinder	240/**300**	1,0 - 3,0 ml/kg Körpergewicht	
Intravenöse Urographie			
Erwachsene	240/**300/**370	1 - 1,5 ml/kg Körpergewicht	
Neugeborene < 5 kg	240/**300/**370	4 ml/kg Körpergewicht	
Säuglinge 5 < 10 kg	240/**300/**370	3 ml/kg Körpergewicht	
Kleinkinder 10 < 30 kg	240/**300/**370	2 ml/kg Körpergewicht	
Schulkinder > 30 kg	240/**300/**370	1,5 ml/kg Körpergewicht	
Körperhöhlen			
Arthrographie	**240/300/**370	2 - 15	
Hysterosalpingographie	**240/300/**370	10 - 25	
Fistulographie	240/**300/**370	1 - 10	
ERCP	**240/300/**370	10 - 30	
Galaktographie	**240/300/**370	1 - 3	
Speiseröhre-Magen-Darm	**300/370**	10 - 100	
Ureterographie, retrograde Urographie, Urethrographie, Pyeleographie	**240/300/**370	2 - 20	
Miktionszystographie	**240/300/**370	250 - 500	
Kontrastmittelverstärkte Mammographie (CEM)			
Erwachsene	**300/370**	1,5 ml/kg Körpergewicht	

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit (Allergie) gegen den Wirkstoff oder Iod oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle Arten von Anwendungen

Allergoide bzw. anaphylaktoide Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen)
Nach Anwendung von Ultravist können dosisunabhängige pseudoallergische (allergoide)/Überempfindlichkeitsreaktionen oder andere idiosynkratische Reaktionen (kardiovaskuläre, respiratorische und kutane Reaktionen) auftreten. Pseudoallergische Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades bis hin zum Schock sind möglich (siehe auch Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Reaktionen treten innerhalb einer halben Stunde nach der Kontrastmittelgabe auf. Aber auch Spätreaktionen können (nach Stunden oder Tagen) auftreten.

Das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen ist in folgenden Fällen erhöht:

- frühere Reaktion auf Kontrastmittel
- bekanntes Asthma bronchiale oder andere allergische Dispositionen

Am Anfang jeder Kontrastmitteluntersuchung sollte daher eine möglichst ausführliche Anamnese hinsichtlich der oben genannten Risikofaktoren stehen. Bei Patienten mit allergischer Diathese ist die Indikation aufgrund des erhöhten Risikos für Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich schwerer Reaktionen) besonders streng zu stellen.

Derartige Ereignisse sind aufgrund ihres unregelmäßigen Auftretens im Einzelfall nicht vorhersehbar.

Bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, können Überempfindlichkeitsreaktionen in verstärkter Form auftreten, insbesondere wenn Bronchialasthma vorliegt.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass Patienten, bei denen Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten und die gleichzeitig Betablocker einnehmen, refraktär gegenüber der Standardbehandlung mit Beta-Agonisten sein können.

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen besteht im Falle einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion ein höheres Risiko für schwerwiegende oder sogar tödliche Folgen.

In solchen Fällen, in denen Patienten ein erhöhtes Risiko für allergoide Reaktionen aufweisen, bei Patienten, die bereits eine mittelschwere oder schwere akute Reaktion hatten, bei Patienten mit Asthma oder Allergie, die eine medikamentöse Therapie erfordern, sollte vor der Kontrastmitteluntersuchung eine Prämedikation mit Kortikoiden erwogen werden.

Vorbereitung auf Notfälle
Unabhängig von Menge und Art der Verabreichung können bereits geringfügige allergoide Symptome erste Anzeichen einer schwerwiegenden behandlungsbedürftigen anaphylaktoiden Reaktion sein. Deswegen sollten iodierte Kontrastmittel nur dort eingesetzt werden, wo die Voraussetzungen für eine Notfallbehandlung gegeben sind. Hierzu zählen die notwendige apparative und medikamentöse Ausstattung, eine ausreichende ärztliche Erfahrung sowie geschultes Assistenzpersonal.

Maßnahmen zur sofortigen Behandlung einer schwerwiegenden Reaktion sollten daher grundsätzlich und für alle Patienten vorbereitet und die hierfür notwendigen Notfallmedikamente bzw. Notfallbesteck bereitgestellt sein.

Der Patient soll nach Applikationsende noch mindestens ½ Stunde überwacht werden, weil erfahrungsgemäß die Mehrzahl aller schwerwiegenden Zwischenfälle innerhalb dieser Zeit auftritt.

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs)
Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem 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.

Schilddrüsenfunktionsstörungen
Iodierte Röntgenkontrastmittel beeinflussen die Schilddrüsenfunktion aufgrund des in den Lösungen enthaltenen freien Iodids und des nach Applikation intrakorporal durch Deiodierung zusätzlich frei werdenden Iodids.

Bei Patienten mit bekannter Hyperthyreose oder bei denen eine Hyperthyreose vermutet wird oder bei Patienten mit knotigen Strumen ist eine besonders sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich, da bei diesen Patienten iodierte Kontrastmittel eine Hyperthyreose und eine thyreotoxische Krise induzieren können. Vor der Anwendung von Ultravist muss die Schilddrüsenfunktion geklärt werden. Vorbeugende thyreostatische Medikation kann bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Hyperthyreose in Betracht gezogen werden.

Es wurde über Schilddrüsenfunktionstests, die auf eine Hypothyreose oder eine vorübergehende Schilddrüsensuppression hinweisen, nach Gabe iodierter Kontrastmittel bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten berichtet. Bei Patienten mit bekannten oder vermuteten Schilddrüsenerkrankungen sollte vor der Anwendung iodierter Kontrastmittel das potenzielle Risiko einer Hypothyreose abgewogen werden.

Kinder
Schilddrüsenfunktionsstörungen, die durch Hypothyreose oder vorübergehende Schilddrüsensuppression gekennzeichnet sind, wurden sowohl nach einmaliger als auch nach mehrfacher Exposition mit iodhaltigen Kontrastmitteln bei pädiatrischen Patienten, die jünger als 3 Jahre sind, berichtet. Die Inzidenz wurde zwischen 1% und 15% angegeben, abhängig vom Alter der untersuchten Personen sowie der Dosis des iodhaltigen Kontrastmittels und wird häufiger bei Neu- und Frühgeborenen beobachtet. Neugeborene können auch während der Schwangerschaft über die Mutter exponiert werden.
Jüngeres Alter, sehr niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburt, Grunderkrankungen, die sich auf die Schilddrüsenfunktion auswirken, Einweisung in neonatale oder pädiatrische Intensivstationen und angeborene Herzerkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko einer Hypothyreose nach Exposition mit iodhaltigen Kontrastmitteln verbunden. Pädiatrische Patienten mit angeborenen Herzerkrankungen sind möglicherweise am stärksten gefährdet, da sie bei invasiven kardiologischen Eingriffen häufig hohe Kontrastmit-

teldosen benötigen. Eine Hypothyreose im Kindesalter kann die kognitive und neurologische Entwicklung beeinträchtigen und eine Schilddrüsenhormonersatztherapie erforderlich machen. Nach Exposition mit iodhaltigen Kontrastmitteln sollte die Überwachung der Schilddrüsenfunktion basierend auf den zugrundeliegenden Risikofaktoren individuell angepasst werden, insbesondere bei Neu- und Frühgeborenen.

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 Hirnödem manifestieren. Die Symptome treten normalerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Verabreichung von Iopromid auf und klingen im Allgemeinen innerhalb von Tagen ab.

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
Ein ausreichender Hydratationsstatus muss bei allen Patienten vor intravasaler Anwendung von Ultravist sichergestellt sein. Dies gilt insbesondere für Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine Kontrastmittel-assoziierte akute Nierenschädigung (PC-AKI) haben (siehe Abschnitt 4.4 „Intravasale Anwendungen – Akute Nierenschädigung“) sowie für Patienten mit Polyurie, Oligurie, Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und ältere Patienten.

Ein ausreichender Hydratationsstatus kann bei den meisten Patienten je nach Bedarf durch orale Flüssigkeitsgabe erreicht werden.
Eine prophylaktische intravenöse Hydratation sollte vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer PC-AKI in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung, welche Patienten eine prophylaktische intravenöse Hydratation benötigen, sollte auf der Grundlage von Empfehlungen der neuesten und evidenzbasierten klinischen Leitlinien und dem individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnis getroffen werden. Hierzu sollten unter anderem die applizierte Dosis (z.B. hohe Dosis), der Verabreichungsweg ("First-Pass"-Exposition) und die Nierenfunktion (Präsenz von hochgradiger Niereninsuffizienz) berücksichtigt werden. Das Vorhandensein von Begleiterkrankungen sollte berücksichtigt werden. Bei begleitenden kardialen Erkrankungen (z.B. eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz) kann eine prophylaktische intravenöse Hydratation zu ernsten kardialen Komplikationen führen (siehe auch Abschnitte 4.4 „Intravasale Anwendungen – Akute Nierenschädigung“, „Intravasale Anwendungen – Herz-Kreislauf-Erkrankungen“ und Abschnitt 4.8 „Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen“).

Angstzustände
Zustände starker Aufregung, Angst und Schmerzen können das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen oder kontrastmittelbedingte Reaktionen verstärken. Es sollte darauf geachtet werden, bei Patienten, die unter solchen Zuständen leiden, die Angst auf ein Minimum zu reduzieren.

Vortesten
Nicht empfohlen wird ein Vortesten auf Überempfindlichkeit mit einer geringen Kontrastmitteldosis, da dies nicht nur keine Aussagekraft besitzt, sondern gelegentlich selbst zu schwerwiegenden, teils fatalen Überempfindlichkeitsreaktionen geführt hat.

Intravasale Anwendungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Patienten mit schwerwiegenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder schweren Erkrankungen der Koronararterien weisen ein erhöhtes Risiko für klinisch relevante hämodynamische Veränderungen und Arrhythmien auf.

Dies gilt vor allem nach intrakoronarer, linksventrikulärer und rechtsventrikulärer Kontrastmittelapplikation (siehe auch Abschnitt 4.8).

Für kardiale Reaktionen besonders prädestiniert sind Patienten mit Herzinsuffizienz, schwerer koronarer Herzkrankheit, instabiler Angina pectoris, Erkrankungen der Herzklappen, kurz zurückliegendem Herzinfarkt, koronaren Bypässen und pulmonaler Hypertonie.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann die intravasale Injektion von Ultravist pulmonale Ödeme auslösen.

Akute Nierenschädigung
Nach intravasaler Kontrastmittelanwendung von Ultravist kann eine Kontrastmittel-assoziierte akute Nierenschädigung (PC-AKI) auftreten, die sich in einer vorübergehenden Einschränkung der Nierenfunktion, in seltenen Fällen bis hin zum akuten Nierenversagen, äußern kann.

Als prädisponierende Faktoren gelten unter anderem: bestehende Niereninsuffizienz (siehe auch Abschnitt 4.2 „Zusätzliche Information für besondere Patientengruppen - Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“), Dehydratation (siehe auch Abschnitt 4.4

„Alle Arten von Anwendungen - Hydratation"), Diabetes mellitus, multiples Myelom/Paraproteinämie, hohe Kontrastmitteldosen und/oder Mehrfachinjektionen von Ultravist.

Patienten mit moderater bis schwerer (eGFR 44-30 ml/min/1,73m^2) Einschränkung der Nierenfunktion haben ein erhöhtes Risiko für eine PC-AKI bei intraarterieller Kontrastmittelanwendung und „First-Pass" Nierenexposition (z.B. bei der direkten Kontrastmittelverabreichung in die Arteria renalis, in die thorakale und suprarenale Bauchaorta).
Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR <30 ml/min/1,73m^2) haben ein erhöhtes Risiko für eine PC-AKI bei intravenöser oder intraarterieller Kontrastmittelanwendung mit „Second-Pass" Nierenexposition (z. B. nach Injektion in das rechte Herz, in die Pulmonalarterie, Arteria carotis, Arteria subclavia, Koronararterie, Mesenterialarterie oder infrarenale Arterien) (siehe auch Abschnitt 4.4 „Alle Arten von Anwendungen - Hydratation").

Bei dialysepflichtigen Patienten ohne Nierenrestfunktion, kann Ultravist intravasal angewendet werden, da iodhaltige 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 Laktatazidose der Serumkreatininspiegel 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 Laktatazidose.

Thromboembolische Ereignisse
Eine der Eigenschaften nicht-ionischer Kontrastmittel ist ihre niedrige Interferenz mit normalen physiologischen Funktionen. Daraus folgt, dass sich nicht-ionische Kontrastmittel *in vitro* durch eine schwächere gerinnungshemmende Wirkung auszeichnen als ionische Kontrastmittel.

Neben dem Kontrastmittel können auch zahlreiche andere Faktoren zur Entstehung thromboembolischer Ereignisse beitragen. Dazu zählen: Dauer des Untersuchungsverfahrens, Zahl der Injektionen, Art des Katheter- und Spritzenmaterials, bestehende Grunderkrankungen und Begleitmedikation. Um das untersuchungsbedingte Risiko einer Thrombose und einer Embolie zu minimieren, ist dies bei einer Gefäßkatheterisierung zu berücksichtigen. Auf eine besonders sorgfältige angiographische Technik sowie das häufige Spülen der benutzten Katheter mit physiologischer Kochsalzlösung (wenn möglich mit Heparinzusatz) ist zu achten und die Untersuchung ist so kurz wie möglich zu halten.

ZNS-Störungen
Vorsicht ist geboten bei intravasaler Applikation bei Patienten mit akutem Hirninfarkt oder akuten intrakraniellen Blutungen sowie bei Patienten mit Erkrankungen, die eine gestörte Blut-Hirn-Schranke zur Folge haben, bei Patienten mit zerebralen Ödemen oder akuter Demyelinisation. Bei Patienten mit intrakraniellen Tumoren oder Metastasen oder Epilepsie können zerebrale Krampfanfälle nach Kontrastmittelgabe häufiger auftreten. Durch zerebrovaskuläre Erkrankungen, intrakranielle Tumoren oder Metastasen, degenerative oder entzündliche Prozesse verursachte neurologische Symptome können durch Kontrastmittelgabe verstärkt werden. Durch intraarterielle Injektion von Kontrastmitteln können Vasospasmen und daraus folgende zerebrale ischämische Phänomene hervorgerufen werden. Patienten mit symptomatischen zerebrovaskulären Erkrankungen, kurz zurückliegendem Schlaganfall oder häufigen vorübergehenden ischämischen Anfällen weisen ein erhöhtes Risiko für Kontrastmittel-induzierte neurologische Komplikationen auf.

Es ist empfehlenswert, eine antikonvulsive Therapie für Notfälle bereitzustellen.

Weitere Risikofaktoren
Patienten mit Phäochromozytom können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer hypertensiven Krise nach intravasaler Kontrastmittelgabe aufweisen.

Die Symptome einer Myasthenia gravis können durch Ultravist verstärkt werden.

Anwendung in Körperhöhlen

Bei Patienten mit akuter Pankreatitis und akuter Cholangitis ist eine ERCP mit Ultravist nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen. Eine Untersuchung darf erst 3-4 Wochen nach Abklingen akuter Symptome durchgeführt werden, ausgenommen, wenn sofortige therapeutische Maßnahmen wie Entfernung eines obstruierenden Konkrements oder Überbrückung einer Stenose erforderlich sind.

Kontrastmittelverstärkte Mammographie (CEM)

Die kontrastmittelverstärkte Mammographie führt zu einer höheren Exposition der Patientin gegenüber ionisierender Strahlung als die Standard-Mammographie. Die Strahlendosis hängt von der Brustdicke, der Art des Mammographiesystems und den System-

einstellungen ab. Die Gesamtstrahlendosis bei der CEM bleibt unter dem in den internationalen Leitlinien für die Mammographie festgelegten Grenzwert (unter 3 mGy).

Information über sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis (basierend auf der durchschnittlichen Menge für eine Person mit 70 kg Körpergewicht), d.h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Biguanide (Metformin): Bei Patienten, die unter einem akuten Nierenversagen oder einer schwerwiegenden chronischen Nierenerkrankung leiden, kann die Eliminierung von Biguaniden verzögert sein, was zu deren Anreicherung und zur Entwicklung einer Laktatazidose führt.

Da die Anwendung von Ultravist zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder einer Verschlimmerung einer Nierenfunktionsstörung führen kann, können Patienten, die mit Metformin behandelt werden, einem erhöhten Risiko ausgesetzt sein, eine Laktatazidose zu entwickeln. Dies gilt besonders für Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung (s. auch Abschnitt 4.4 „Intravasale Anwendungen - Akute Nierenschädigung"). In Abhängigkeit der Ergebnisse einer Überprüfung der Nierenfunktion sollte die Notwendigkeit einer Unterbrechung der Metforminbehandlung erwogen werden.

Interleukin-2: Eine vorangegangene Behandlung (bis zu einigen Wochen) mit Interleukin-2 steht im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für verzögertes Auftreten von Kontrastmittelreaktionen auf Ultravist.

Radioisotope: Nach intravasaler Gabe iodhaltiger Kontrastmittel ist die Fähigkeit des Schilddrüsengewebes zur Aufnahme von Radioisotopen eingeschränkt. Daher kann die Diagnostik und Behandlung von Störungen der Schilddrüsenfunktion mit thyreotropischen Radioisotopen nach Anwendung von Ultravist für einige Wochen, in Einzelfällen auch länger, beeinträchtigt sein.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Angemessene und gut kontrollierte Studien bei Schwangeren wurden nicht durchgeführt.
Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine schädigende Wirkung während der Schwangerschaft, auf die embryonale/fötale Entwicklung, die Geburt, oder die postnatale Entwicklung nach diagnostischer Anwendung von Iopromid am Menschen.

Die Unbedenklichkeit der Anwendung von Kontrastmitteln während der Schwangerschaft ist beim Menschen bisher nicht ausreichend erwiesen. Da während einer Schwangerschaft eine Strahlenexposition ohnehin möglichst vermieden werden soll, muss schon deshalb der Nutzen einer Röntgenuntersuchung – ob mit oder ohne Kontrastmittel – sorgfältig abgewogen werden. Bei der Nutzen-Risiko-Abwägung bei Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel ist ferner die Iodempfindlichkeit der fetalen Schilddrüse zu berücksichtigen.

Stillzeit
Die Sicherheit von Ultravist bei gestillten Säuglingen ist nicht untersucht worden. Kontrastmittel gehen nur geringfügig in die Muttermilch über. Eine Schädigung des gestillten Säuglings ist nicht zu erwarten (s. auch Abschnitt 4.4 „Schilddrüsenfunktionsstörungen").

Das in der Kontrastmittellösung enthaltene freie Iodid und das durch Deiodierung im Organismus zusätzlich frei werdende Iodid werden in stärkerem Ausmaß in der Muttermilch gespeichert. Um ein eventuelles Iodidüberangebot des gestillten Säuglings zu vermeiden (Gefahr einer Blockierung der thyreoidalen Hormonsynthese) wird aus Sicherheitsgründen empfohlen, zumindest bei Säuglingen bis zum 4. Lebensmonat das Stillen für 2 Tage zu unterbrechen und die abgepumpte Muttermilch zu verwerfen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nach Anwendung von Ultravist durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Insgesamt basiert das Sicherheitsprofil von Ultravist auf Daten klinischer Studien, die an über 3.900 Patienten vor und an mehr als 74.000 Patienten nach der Markteinführung erhoben wurden, sowie aus Datenerfassungen aus Spontanmeldungen und Literatur.

Die bei Patienten nach Anwendung von Ultravist am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (≥4%) sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Vasodilatation.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei Patienten nach Anwendung von Ultravist beobachtet wurden, sind anaphylaktoider Schock, Atemstillstand, Bronchospasmus, Larynxödem, Pharynxödem, Asthma, Koma, Hirninfarkt, Schlaganfall, Hirnödem, zerebrale Krampfanfälle/Zuckungen, Arrhythmien, Herzstillstand, myokardiale Ischämie, myokardialer Infarkt, Herzversagen, Bradykardie, Zyanose, Hypotonie, Schock, Dyspnoe, Lungenödem, Ateminsuffizienz und Aspiration.

Bei Anwendung iodierter Röntgenkontrastmittel können verschiedenartige Nebenwirkungen auftreten. Man unterscheidet zwischen nicht vorhersehbaren pseudoaller-gischen Reaktionen (siehe auch Abschnitt 4.4) und pharmakologisch erklärbaren und vorhersehbaren organtoxischen Reaktionen. Pseudoallergische und organtoxische Reaktionen können auch nebeneinander auftreten, so dass eine eindeutige Zuordnung nicht immer möglich ist.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die nach Anwendung von Ultravist beobachtet wurden, sind in der unten aufgeführten Tabelle aufgelistet. Sie sind gemäß Systemorganklasse klassifiziert. Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde gewählt, um eine bestimmte Reaktion und deren Synonyme und zusammenhängende Zustände zu beschreiben.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien sind gemäß ihrer Häufigkeit klassifiziert.

Bei den Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen, die ausschließlich aus Daten nach Markteinführung stammen, und für die keine Häufigkeitsangabe gemacht werden kann, sind unter der Kategorie „nicht bekannt“ aufgeführt.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Immunsystem		Überempfindlichkeit/anaphylaktoide Reaktionen (anaphylaktoider Schock§) *), Atemstillstand§) *), Bronchospasmus*), Larynx- *) / Pharynx- *) / Gesichtsödem, Zungenödem§), Laryngo- / Pharyngospasmus§), Asthma§) *), Konjunktivitis§), Tränenfluss§), Niesen, Husten. Schleimhautödem, Rhinitis§), Heiserkeit§), Halsreizung§), Urtikaria, Pruritus, Angioödem)		
Endokrine Erkrankungen				Thyreotoxische Krise, Störung der Schilddrüsenfunktion
Psychiatrische Erkrankungen			Angstzustände	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerz, Dysgeusie	Vasovagale Reaktionen, Verwirrung, Unruhe, Paraesthesie/Hypaesthesie, Somnolenz		Koma*), Zerebrale Ischämie/Hirninfarkt*), Schlaganfall*), Gehirnödem[a]) *), Zerebrale Krampfanfälle/Zuckungen*), Vorübergehende kortikale Blindheit[a]), Bewusstlosigkeit, Agitiertheit, Amnesie, Tremor, Sprachstörungen, Parese/Paralyse, Kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen/Sehstörung			

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Störung des Hörvermögens
Herzerkrankungen	Brustschmerz/Engegefühl in der Brust	Arrhythmien*)	Herzstillstand*), myokardiale Ischämie*), Herzklopfen	Myokardialer Infarkt*), Herzversagen*), Bradykardie*), Tachykardie, Zyanose*)
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, Vasodilatation	Hypotonie*)		Schock*), Thromboembolische Ereignisse[a)], Vasospasmus[a)]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe*)		Lungenödem*), Respiratorische Insuffizienz*), Aspiration*)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit	Abdominelle Schmerzen		Dysphagie, Anschwellen der Speicheldrüse, Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Erkrankungen der Haut mit Blasenbildung (z. B. Stevens-Johnson- oder Lyell-Syndrom), Exanthem, Erythem, Hyperhidrose, Akute generalisierte exanthematische Pustulose, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Fixes Arzneimittelexanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Kompartmentsyndrom nach Extravasation[a)]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Nierenfunktionsstörung[a)], akutes Nierenversagen[a)]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen, Reaktion an der Einstichstelle (unterscheidlicher Natur: z. B. Schmerz, Wärmegefühl[§)], Ödeme[§)], Entzündung[§)] und Verletzung des Weichteilgewebes[§)] im Falle einer Extravasation), Hitzegefühl	Ödeme		Unwohlsein, Schüttelfrost, Blässe
Untersuchungen				Änderungen der Körpertemperatur

*) lebensbedrohliche und/oder fatale Fälle wurden berichtet
a) nur bei intravasaler Anwendung
§) erst nach Markteinführung beobachtet (Häufigkeit nicht bekannt)

Intravasale Anwendung
Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der intravasalen Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel sind gewöhnlich leicht bis mittelschwer und vorübergehend. Es können jedoch auch schwere und in Einzelfällen möglicherweise lebensbedrohliche Reaktionen auftreten, die einer schnellen und effektiven Notfallbehandlung bedürfen.

Kontrastmittelreaktionen sind nach intravasaler Verabreichung deutlich häufiger und auch schwerwiegender als nach Anwendung in Körperhöhlen (intraduktale, intrakavitäre und orale Gabe).

Anwendung in Körperhöhlen
Da auch nach intraduktaler und intrakavitärer Applikation eine geringe Menge an Kontrastmittel in das Blutgefäß übertreten kann,

können bei dieser Applikationsart allergoide Reaktionen auftreten, wie sie auch bei intravasaler Kontrastmittelverabreichung beschrieben werden.

Bei der Darstellung von Körperhöhlen hängen die Symptome von der untersuchten Region ab und sind in den meisten Fällen eher durch die Untersuchungstechnik hervorgerufen. Die Mehrheit unerwünschter Nebenwirkungen nach Anwendung in Körperhöhlen können einige Stunden nach der Untersuchung auftreten.

Die Füllung von Körperhöhlen mit Kontrastmittel kann durch volumenbedingte Dehnung Schmerzen verursachen.

Zusätzlich zu den bereits angegebenen Nebenwirkungen wurde nach **ERCP-Untersuchungen** auch von einem Anstieg der Pankreasenzyme und vom Auftreten einer Pankreatitis, einschließlich einer nekrotisierenden Pankreatitis, berichtet. Die Häufigkeiten, mit denen diese Nebenwirkungen auftreten können, sind nicht bekannt. Ursache hierfür kann beispielsweise eine Druckerhöhung in den kleinen Pankreasgängen durch Überspritzung mit Ultravist sein.
Nach peroraler Anwendung wurden gastrointestinale Beschwerden beobachtet.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung können ein Ungleichgewicht des Wasser- und Elektrolythaushaltes, Nierenversagen, kardiovaskuläre und respiratorische Komplikationen einschließen.

Das Ziel der Behandlung einer Überdosierung ist die Aufrechterhaltung aller lebenswichtigen Funktionen und die sofortige Einleitung einer symptomatischen Therapie. Bei versehentlicher Überdosierung sind Wasser- und Elektrolythaushalt sowie Nierenfunktion zu überwachen.
Ultravist ist dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Wasserlösliche nephrotrope niederosmolare Röntgenkontrastmittel (monomere nichtionische Röntgenkontrastmittel), ATC Code: V08A B05

Iopromid, die kontrastgebende Substanz in den Ultravist-Anwendungsformen, ist ein triiodiertes, nichtionisches, wasserlösliches Röntgenkontrastmittel mit einem Molekulargewicht von 791,12 g/mol. Der Kontrasteffekt wird durch das im Molekül stabil gebundene Iod, das Röntgenstrahlen absorbiert, erreicht.

Kontrastmittelverstärkte Mammographie (CEM)

Neun Studien mit 1.531 Patientinnen befassten sich mit der diagnostischen Leistung in relevanten Settings.

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, in denen die Genauigkeit der CEM im Vergleich zu anderen Diagnosemethoden bewertet wurde, zeigte die CEM eine Sensitivität von 100% und einen negativen Vorhersagewert (NPV) von 100% im Vergleich zur MRT (93% und 65%, p=0,04 bzw. p<0,001). Im Vergleich zur digitalen Vollfeldmammographie (FFDM) in der 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 Patienten mit MRT-Kontraindikationen korrelierten sowohl die Mammographie- als auch die CEM-Klassifikation signifikant mit der histopathologischen Klassifikation. Die CEM zeigte eine Sensitivität von 98,8% und eine Spezifität von 54,55% gegenüber 89,16% bzw. 36,36% für die Mammographie.

In Studien zur Bewertung der präoperativen Beurteilung und Stadieneinteilung von Brustkrebs zeigte die CEM eine Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und Genauigkeit von 93%, 98%, 90%, 98% bzw. 97%. Die CEM änderte den festgelegten Operationsplan in 18,4% der Fälle.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung
Nach intravenöser Applikation sinken die Plasmakonzentrationen von Iopromid rasch aufgrund der Verteilung in den Extrazellularraum und der anschließenden Elimination. Das gesamte Verteilungsvolumen im stationären Zustand beträgt ca. 16 l, was annähernd dem Volumen des Extrazellulärraumes entspricht.

Die Plasmaproteinbindung ist vernachlässigbar (ca. 1%). Es gibt keine Hinweise darauf, dass Iopromid die intakte Blut-Hirn-Schranke überwindet. In tierexperimentellen Studien passierte Iopromid in geringem Ausmaß die Plazentaschranke (≤ 0,3% der angewandten Dosis bei Kaninchenfeten).

Nach Anwendung in Gallen- und/oder Pankreasgängen während einer ERCP-Untersuchung, werden iodierte Kontrastmittel systematisch absorbiert und erreichen die höchsten Plasmakonzentrationen 1 bis 4 Stunden nach Applikation. Maximale Iod-Konzentrationen im Serum nach einer durchschnittlichen Dosis von etwa 7,3 g Iod waren ca. 40 Mal niedriger als maximale Serumkonzentrationen nach entsprechender intravenöser Anwendung.

Biotransformation
Iopromid wird nicht metabolisiert.

Elimination
Die terminale Eliminationshalbwertzeit von Iopromid beträgt ca. 2 Stunden, unabhängig von der verabreichten Dosis.

Innerhalb der getesteten Dosisbereiche beträgt die mittlere Gesamtclearance von Iopromid 106 ± 12 ml/min und ist der renalen Clearance von 102 ± 15ml/min gleichwertig. Demnach erfolgt die Ausscheidung von Iopromid fast ausschließlich renal. Nur ca. 2% der applizierten Dosis werden innerhalb von 3 Tagen mit dem Stuhl ausgeschieden.

Bei intravenöser Anwendung werden nach drei Stunden ungefähr 60% der Dosis und nach 12 Stunden durchschnittlich ≥ 93% der Dosis mit dem Urin ausgeschieden. Nach Ablauf von 24 Stunden ist die Ausscheidung im Wesentlichen abgeschlossen.

Nach ERCP-Anwendung in Gallen- und/oder Pankreasgängen kehrten die Iod-Konzentrationen im Serum innerhalb von 7 Tagen auf ihren ursprünglichen Wert vom Zeitpunkt vor der Anwendung zurück.

Linearität/Nicht-Linearität
Die pharmakokinetischen Parameter von Iopromid beim Menschen verändern sich proportional zur Dosis (z. B. C_{max}, AUC) oder sind dosisunabhängig (z. B. V_{SS}, $t_{½}$).

Besonderheiten bei speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)
Patienten mittleren Alters (49-64 Jahre) und ältere Patienten (65-70 Jahre), die nicht an einer signifikanten Nierenfunktionsstörung leiden, zeigten totale Plasmaclearance zwischen 74 und 114 ml/min (Patientengruppe mittleren Alters im Durchschnitt 102 ml/min) und zwischen 72 und 110 ml/min (ältere Patientengruppe im Durchschnitt 89 ml/min), also nur geringfügig niedrigere Werte als die junger gesunder Menschen (88 bis 138 ml/min, im Mittel 106 ml/min). Die individuellen Eliminationshalbwertszeiten lagen zwischen 1,9-2,9 h, bzw 1,5-2,7 h. Im Vergleich mit dem Wertebereich 1,4-2,1 h bei jungen gesunden Freiwilligen, ähneln sich die terminalen Halbwertszeiten. Die geringfügigen Unterschiede entsprechen der altersbedingt physiologisch reduzierten glomerulären Filtrationsrate.

Pädiatrische Patienten
Pharmakokinetische Eigenschaften von Iopromid sind an einer pädiatrischen Population nicht untersucht worden (s. auch Abschnitt 4.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Plasmahalbwertszeit von Iopromid aufgrund der reduzierten glomerulären Filtrationsrate verlängert.

Bei Patienten mit leichter bis moderater Störung (80 ≥ CL_{CR} > 30 ml/min/1,73 m^2) war die Plasmaclearance auf 49,4 ml/min/1,73 m^2 (CV = 53%) reduziert und bei Patienten mit schwerwiegenden Störungen (CL_{CR} = 30-10 ml/min/1,73 m^2), die aber nicht von der Dialyse abhängig sind, lag sie bei 18,1 ml/min/1,73 m^2 (CV = 30%).

Die durchschnittliche finale Halbwertszeit liegt bei 6,1 h (CV = 43%) bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Funktionsstörung der Niere (80 ≥ CL_{CR} > 30 ml/min/1,73 m^2) und bei 11,6 h (CV = 49%) bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen.

Die innerhalb von 6 h nach Anwendung im Urin wiedergefundene Menge lag bei 38% bei Patienten mit leichter bis moderater Störung und 26% bei Patienten mit schweren Störungen der Nierenfunktion. Im Vergleich dazu liegt der Wert bei gesunden Freiwilligen bei 83%. Innerhalb von 24 h nach Verabreichung von Iopromid betrug der Abbau 60% bei leicht bis moderat und 51% bei schwer eingeschränkten Patienten, verglichen mit mehr als 95% bei gesunden Freiwilligen.

Iopromid kann durch Hämodialyse eliminiert werden. Annähernd 60% der Iopromiddosis wird während einer 3-stündigen Dialyse entfernt.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Die Ausscheidung bei gestörter Leberfunktion ist nicht eingeschränkt, da Iopromid nicht metabolisiert wird und nur 2% der Dosis mit dem Stuhl ausgeschieden werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Systemische Toxizität
Die Toxizität von Iopromid ist gering. Tierexperimentelle Untersuchungen zur systemischen Verträglichkeit nach einmaliger und wiederholter täglicher intravenöser Verabreichung ergaben keine Befunde, die gegen die in der Regel einmalige diagnostische Anwendung von Ultravist am Menschen sprechen.

Reproduktionstoxizität, Genotoxizität
Untersuchungen von Iopromid ergaben keine Hinweise auf eine embryotoxische, teratogene oder mutagene Wirkung.

Lokale Verträglichkeit
Lokale Verträglichkeitsprüfungen nach einmaliger und wiederholter intravenöser Applikation sowie intraarteriellen, intramuskulären, paravenösen, intraperitonealen, intrathekalen und konjunktivalen Einzelgaben wiesen darauf hin, dass keine oder nur leichte lokale unerwünschte Wirkungen auf Blutgefäße, in paravenösem Gewebe, im Subarachnoidalraum und an der menschlichen Schleimhaut zu erwarten sind.

Studien zu kontaktsensibilisierenden Wirkungen ergaben keine Hinweise auf ein Sensibilisierungspotential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung (Injektions- oder Infusionslösung oder Lösung zum Einnehmen) wurde für 10 Stunden bei 36-38 °Celsius nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Licht und Röntgenstrahlen schützen.

Nicht über 30 °C lagern.

Ultravist vorschriftsmäßig und für Kinder unzugänglich aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche: farblos, Glas Typ I
Flasche: farblos, Glas Typ II
Stopfen: Chlorbutyl- oder Brombutyl-Elastomer

Für Ultravist-300 und Ultravist-370
Vorgefüllte Plastikpatrone:
Kanister: Cycloolefin-Polymer, farblos, silikonisiert mit Silikonöl
Kolbenstopfen: Polyisopren oder dunkelgraues Brombutyl
Spitzenverschluss: Polyisopren, silikonisiert mit Silikonöl
Fester Kern: Polycarbonat
Sicherheitsverschluss: Polypropylen

Packungsgrößen
Ultravist-240:
10 Flaschen zu je 50 ml

Ultravist-300:
10 Durchstechflaschen zu je 10 ml
10 Flaschen zu je 50, 75, 100, 150 und 200 ml
8 Flaschen zu je 500 ml für Injektor
2 x 5 vorgefüllte Plastikpatronen zu je 75, 100, 125 und 150 ml

Ultravist-370:
10 Flaschen zu 50, 100 und 200 ml
8 Flaschen zu je 500 ml für Injektor
2 x 5 vorgefüllte Plastikpatronen zu je 75, 100, 125 und 150 ml

Bitte beachten Sie für den richtigen Einsatz der vorgefüllten Patronen die genaue Kennzeichnung auf dem Behältnis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Ultravist sollte vor der Anwendung auf Körpertemperatur erwärmt werden.

Ultravist wird als gebrauchsfertige klare, farblose bis schwach-gelbe Lösung geliefert.

Das Kontrastmittel sollte vor der Anwendung visuell kontrolliert werden. Da Ultravist eine hoch konzentrierte Lösung ist, kann es in sehr seltenen Fällen zu einer Kristallisation (milchig-trübe Erscheinung und/oder Niederschlag am Boden oder schwimmende Kristalle) kommen. Bei starker Verfärbung, Vorhandensein von Partikeln (inklusive Kristallen) oder Beschädigungen des Behältnisses dürfen Kontrastmittel nicht verwendet werden.

Die Kontrastmittellösung darf erst unmittelbar vor der Untersuchung in die Spritze aufgezogen bzw. das Behältnis 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 sind besonders geeignet).

Kontrastmittellösungen als Injektions- oder Infusionslösungen sind zur Einmalentnahme vorgesehen. Die in einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Kontrastmittellösung ist zu verwerfen und sachgerecht zu entsorgen.

Soll das Arzneimittel mit einem automatischen Applikationssystem gegeben werden, muss die Eignung für die beabsichtigte Anwendung vom Medizinproduktehersteller belegt und die Sterilität des Kontrastmittels gewährleistet sein. Die Anwendungshinweise für die Medizinprodukte sind unbedingt zu beachten. Bei Säuglingen und Kleinkindern verbietet sich der Einsatz eines automatischen Applikationssystems.

Für die Anwendung der vorgefüllten Plastikpatrone gelten zusätzlich folgende Hinweise: Die Gabe von Kontrastmitteln sollte von qualifiziertem Personal mit den geeigneten Methoden und Geräten durchgeführt werden. Bei allen Injektionen, die mit der Anwendung von Kontrastmitteln verbunden sind, müssen sterile Arbeitstechniken angewandt werden. Das Kontrastmittel muss mit Hilfe eines bestimmten Injektors appliziert werden. Der Typ des Injektors ist je nach Patronentyp auf der entsprechenden Kennzeichnung des Behältnisses angegeben. Die Vorgaben des Geräteherstellers sind zu beachten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: (0214) 30 51 348
Fax: (0214) 2605 51 603
E-Mail: medical-information@bayer.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ultravist-240: 5642.00.00
Ultravist-300: 5642.01.00
Ultravist-370: 5642.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung:
Ultravist-240: 28. Februar 1985
Ultravist-300: 28. Februar 1985
Ultravist-370: 28. Februar 1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
Ultravist-240: 07. August 2007
Ultravist-300: 07. August 2007
Ultravist-370: 07. August 2007

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

DE/16