Guerbet

Optiray 300 mg Iod/ml Injektionslösung/Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Optiray 300 mg Iod/ml Injektionslösung/ Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Optiray 300 enthält 636 mg Ioversol, entsprechend einem Iodgehalt von 300 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung / Infusionslösung
Klare, farblose bis blass gelbe Lösung

Viskosität bei 37 °C	5,5 mPa·s
Viskosität bei 25 °C	8,2 mPa·s
Osmolalität	645 mOsm/kg H_2O
pH	6,0 – 7,4

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.
Optiray 300 wird angewendet zur Zerebral-, Peripher- und Abdominalarteriografie bei Erwachsenen und Kindern unter Einbeziehung der Digitalen Subtraktionsangiografie, Phlebografie, intravenösen Ausscheidungsurografie bei Erwachsenen und Kindern und zur Kontrastverstärkung bei der Computertomografie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene/Kinder

Siehe Tabelle auf Seite 2

Für die einzelnen Anwendungsgebiete gelten folgende Hinweise:

Darstellung der Nieren und Harnwege (intravenöse Urografie)
Bei der intravenösen Urografie ist zu beachten, dass die physiologische Konzentrationsschwäche des noch unreifen Nephrons kindlicher Nieren relativ hohe Kontrastmitteldosen erfordert.

Computertomografie (CT)
Optiray 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. Scanbeginn ist nach dem Ende der ersten Applikationsphase.
Bei der Spiral-CT, insbesondere bei der Multislice 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), wird die Verwendung eines automatischen Hochdruckinjektors sowie die Verabfolgung als 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.

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

Digitale Subtraktionsangiografie (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 Ioversol-Lösung (Optiray 240, 300, 320, 350) zur konventionellen Angiografie nicht ausreicht. Diese Methode empfiehlt sich deshalb für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Optiray 300 in anderen als den genannten Indikationen sind bisher nicht belegt.

Art der Anwendung

Intravasale Injektion oder Infusion.

Optiray kann im Allgemeinen einmal oder mehrfach im Rahmen eines Untersuchungsganges zur Anwendung kommen. Wiederholungsuntersuchungen sind möglich.

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

Die Dosis richtet sich u. a. nach Alter, Gewicht, Herz- und Nierenfunktion, Allgemeinzustand, klinischer Fragestellung, Untersuchungsmethode und Untersuchungsregion. Die geeignete Iodkonzentration/Stärke und das erforderliche Volumen sind im Einzelfall vom Arzt festzulegen. Vorschläge für die Wahl der Konzentration und des Volumens siehe Tabelle der Dosierungen.

Bei reduzierter Nierenfunktion, bei Herz-Kreislauf-Insuffizienz sowie bei schlechtem Allgemeinzustand muss die Kontrastmitteldosis so gering wie möglich gehalten werden (siehe auch Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Bei solchen Patienten ist es ratsam, die Nierenfunktion über mindestens drei Tage nach der Untersuchung zu beobachten.

Angemessene Ausrüstung zur Reanimation muss vorhanden sein. Intravasale Kontrastmittelgaben sind möglichst am liegenden Patienten vorzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ioversol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Schilddrüsenüberfunktion (manifeste Hyperthyreose).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Hinweise
Schwerwiegende oder tödliche Reaktionen sind im Zusammenhang mit der Anwendung von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln aufgetreten. Unbedingte Voraussetzung für die Arbeit mit Röntgenkontrastmitteln ist geschultes medizinisches Personal sowie die notwendige apparative Ausstattung (z. B. EKG, künstliche Beatmung, ausreichende Medikamente) zur Behandlung von Zwischenfällen. Da schwere verzögerte Reaktionen bekannt sind, sollte der Patient beobachtet werden, und Notfalleinrichtungen und kompetentes Personal sollten für mindestens 30 bis 60 Minuten nach der Verabreichung zur Verfügung stehen. Sollte während der Applikation eine unerwünschte Reaktion auftreten, so ist die Applikation zu unterbrechen, bis die Reaktion abgeklungen ist.

Allergoide bzw. anaphylaktoide Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen)
Wie bei allen iodierten Röntgenkontrastmitteln können auch nach Anwendung von Optiray dosisunabhängige, pseudoallergische (allergoide) Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades und heterogener Symptomatik auftreten. Diese Reaktionen manifestieren sich gewöhnlich in Form von nicht schweren, respiratorischen Symptomen oder Hautsymptomen. Im Allgemeinen treten diese Reaktionen innerhalb einer halben Stunde nach Beginn der Kontrastmittelgabe auf. In sehr seltenen Fällen können Spätreaktionen (nach Stunden oder Tagen) auftreten.
Derartige Ereignisse sind aufgrund ihres unregelmäßigen Auftretens im Einzelfall nicht vorhersehbar. Es ist jedoch bekannt, dass allergoide Kontrastmittelreaktionen vor allem bei Patienten mit allergischer Disposition (Allergien) und/oder Asthma bronchiale und bei Patienten mit bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen auf Kontrastmittel häufiger auftreten.
Bei Patienten mit Bronchialasthma ist insbesondere das Risiko des Auftretens von Bronchospasem erhöht.
Schwere, lebensbedrohliche, systemische Überempfindlichkeitsreaktionen wie Arzneimittelexanthem/ -wirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, (DRESS-Syndrom, drug reaction with eosinophila and systemic symptoms) sind von Patienten nach der Gabe von Optiray berichtet worden. Frühe oder späte Überempfindlichkeitsreaktionen wie z. B. Fieber oder Lymphadenopathie können auch ohne Exanthem vorkommen. Wenn solche Zeichen oder Symptome vorhanden sind, sollte der Patient sofort daraufhin untersucht werden.
Am Anfang jeder Kontrastmitteluntersuchung sollte daher eine möglichst ausführliche Anamnese hinsichtlich der oben genannten Risikofaktoren stehen. Bei Patienten mit allergischer Diathese und bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeitsreaktion ist die Indikation besonders streng zu stellen. In solchen Fällen sollte vor der Kontrastmitteluntersuchung eine Prämedikation mit Antihistaminika und/oder Glukokortikoiden erwogen werden. Es wird be-

Übersicht Dosierungsempfehlungen – jeweilige Stärke/Konzentration und zugehörige Dosierung durch Fettdruck hervorgehoben

Anwendungsgebiet	Konzentration gebundenes Iod (mg/ml)	Maximal-Dosis (ml)	Volumen (ml) (meist Einzelinjektion)
Intraarterielle, digitale Subtraktionsangiografie (i. a. DSA)	240/**300**/320/350	**250**	**5 – 80**
Zerebrale Angiografie			
Aortenbogen	240/**300**/320	**200**	**20 – 50**
Kinder	**300**	**100**	**1 – 3 ml/kg Körpergewicht**
A. carotis	240/**300**/320	**200**	**2 – 12**
Kinder	**300**	**100**	**1 – 3 ml/kg Körpergewicht**
A. vertebralis	240/**300**/320	**200**	**2 – 12**
Kinder	**300**	**100**	**1 – 3 ml/kg Körpergewicht**
Abdominale Angiografie			
Aorta	320/350	250	10 – 80
Aortenbifurkation	240/**300**/320/350	**250**	**20 – 90**
Kinder	**300**	**100**	**1 – 3 ml/kg Körpergewicht**
A. iliaca communis	240/**300/**320/350	**250**	**10 – 50**
Kinder	**300**	**100**	**1 – 3 ml/kg Körpergewicht**
A. coeliaca	240/**300**/320/350	**250**	**12 – 60**
Kinder	**300**	**100**	**1 – 3 ml/kg Körpergewicht**
A. mesenterica superior	240/**300**/320/350	**250**	**15 – 60**
Kinder	**300**	**100**	**1 – 3 ml/kg Körpergewicht**
A. mesenterica inferior	240/**300**/320/350	**250**	**6 – 15**
Kinder	**300**	**100**	**1 – 3 ml/kg Körpergewicht**
A. renalis	240/**300**/320/350	**250**	**6 – 15**
Kinder	**300**	**100**	**1 – 3 ml/kg Körpergewicht**
Periphere Angiografie			
A. subclavia/brachialis	240/**300**/320/350	**250**	**15 – 30**
Kinder	**300**	**100**	**1 – 3 ml/kg Körpergewicht**
A. femoralis	240/**300**/320/350	**250**	**10 – 50**
Kinder	**300**	**100**	**1 – 3 ml/kg Körpergewicht**
Phlebografie (pro Extremität)	240/**300**/320/350	**250**	**50 – 100***
Angiokardiografie			
Ventrikel	320/350	250	30 – 50
A. coronaria sinistra	320/350	250	2 – 10
A. coronaria dextra	320/350	250	1 – 10
Computertomografie			
Kopf	240 **300**/320/350	200 **150**	65 – 200 **50 – 100**
Ganzkörper Bolusinjektion	240 **300**/320/350	200 **150**	30 – 100 **25 – 75**
Ganzkörper Kurzinfusion	240 **300**/320/350	200 **150**	65 – 200 **50 – 150**
Intravenöse Urografie**			
Erwachsene	240 **300**/320 350	200 **150** 140	65 – 100 (bis zu 2,6 ml/kg Körpergewicht) **50 – 100 (bis zu 1,6/**2,0 **ml/kg Körpergewicht)** 50 – 75 (bis zu 1,4 ml/kg Körpergewicht)
Neugeborene/Säuglinge ≤ 1 Jahr	**300**		**3 ml/kg Körpergewicht**
Kinder > 1 Jahr	**300**	**100**	**2 ml/kg Körpergewicht**
Intravenöse DSA	**300**/320/350	**250**	**30 – 50***** Flussrate 8 – 12 ml/s peripher venös, 10 – 20 ml/s zentralvenös

* Im Anschluss sollte das venöse System mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Dextroselösung durchgespült werden.
** Um eine hohe diagnostische Qualität zu erreichen, ist es empfehlenswert, so schnell wie möglich zu infundieren.
*** 20 – 50 ml physiologische Kochsalzlösung können nachinjiziert werden.

richtet, dass eine solche Prämedikation schwerwiegende, lebensbedrohliche Reaktionen nicht verhindert, aber deren Häufigkeit und Schweregrad mindert.

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 vorbereitet und die hierfür notwendigen Notfallmedikamente bzw. Notfallbesteck bereitgestellt sein. Bei drohendem Schockzustand muss die Zufuhr des Kontrastmittels sofort unterbrochen und – wenn notwendig – über einen venösen Zugang eine gezielte Therapie eingeleitet werden. Es empfiehlt sich, während der gesamten Röntgenuntersuchung eine flexible Verweilkanüle oder einen Katheter /für schnellen intravenösen Zugang) einzusetzen.
Der Patient sollte nach Applikationsende noch mindestens eine halbe bis ganze Stunde überwacht werden, weil erfahrungsgemäß die Mehrzahl aller schwerwiegenden Zwischenfälle innerhalb dieser Zeit auftritt.

Der Patient sollte auch darüber informiert werden, dass allergische Reaktionen bis zu mehreren Tagen nach der Verabreichung auftreten können; in einem solchen Fall sollte sofort ein Arzt aufgesucht werden.
Das Auftreten schwerer allergischer Reaktionen hat zur Anwendung verschiedener Vortests geführt. Allerdings kann man sich nicht darauf verlassen, dass ein Vortest schwere Reaktionen vorhersagt, und er kann selbst für den Patienten gefährlich sein. Es wird vorgeschlagen, dass eine gründliche Anamnese mit Schwerpunkt auf Allergien und Überempfindlichkeiten vor der Injektion eines Kontrastmittels eine genauere Vorhersage möglicher unerwünschter Reaktionen ermöglicht als ein Vortest.
Eine positive Allergieanamnese stellt keine absolute Kontraindikation für die Verwendung eines Kontrastmittels dar, wenn ein diagnostisches Verfahren für notwendig erachtet wird, doch ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.3 Kontraindikationen). Geeignete Wiederbelebungsmaßnahmen sollten sofort verfügbar sein.
Eine Prämedikation mit Antihistaminika und Kortikosteroiden zur Vermeidung oder Minimierung allergischer Reaktionen sollte erwogen werden. Berichte deuten darauf hin, dass eine solche Vorbehandlung schwere lebensbedrohliche Reaktionen nicht verhindert, aber sowohl ihre Häufigkeit als auch ihren Schweregrad verringern kann.

Diätempfehlungen
Der Patient sollte in den letzten zwei Stunden vor der Untersuchung nichts mehr essen.

Nicht empfohlen wird ein Vortesten auf Überempfindlichkeit mit einer geringen Kontrastmitteldosis, da dies nicht nur keine Aussagekraft besitzt, sondern selbst zu schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen führen kann.

Allgemeinanästhesie kann bei einigen Verfahren in ausgewählten Patienten erforderlich sein; allerdings ist von einer höheren Rate von Nebenwirkungen unter diesen Umständen berichtet worden. Die Unfähigkeit dieser Patienten wegen des hypotonen Effektes des Anästhetikums, unerwünschte Symptome zu identifizieren, ist möglicherweise hierfür verantwortlich zu machen.

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR)
Schwere kutane unerwünschte Reaktionen (SCAR) können sich von einer Stunde bis zu mehreren Wochen nach der intravaskulären Kontrastmittelgabe entwickeln. Zu diesen Reaktionen gehören das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN), die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS). Die Reaktionsschwere kann sich steigern und die Zeit bis zum Einsetzen kann bei wiederholter Gabe eines Kontrastmittels abnehmen; prophylaktische Medikamente können schwere unerwünschte kutane Reaktionen unter Umständen nicht verhindern oder mindern. Vermeiden Sie die Verabreichung von Ioversol bei Patienten mit einer schweren unerwünschten kutanen Reaktion auf Ioversol in der Vorgeschichte.

Schilddrüsenfunktionsstörung
Iodierte Röntgenkontrastmittel beeinflussen die Schilddrüsenfunktion aufgrund des in den Lösungen enthaltenen freien Iodids. Bei prädisponierten Patienten kann dadurch eine Hyperthyreose oder sogar eine thyreotoxische Krise induziert werden, die Indikation ist bei diesen Patienten daher besonders streng zu stellen. In dieser Hinsicht gefährdet sind Patienten mit manifester, aber noch nicht erkannter Hyperthyreose (siehe Kontraindikationen), Patienten mit latenter Hyperthyreose (häufig Patienten mit knotigen Strumen) und Patienten mit funktioneller Autonomie (häufig ältere Patienten, vor allem in Iodmangelgebieten). Ist eine Verabreichung iodierter Kontrastmittel bei einem potenziell gefährdeten Patienten vorgesehen, so muss vor der Untersuchung die Schilddrüsenfunktion abgeklärt und eine manifeste Hyperthyreose ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen). Bei den übrigen potenziell gefährdeten Patienten ist eine vorbeugende Schilddrüsenblockade zu erwägen.

Nierenfunktionsstörung
Die Indikation ist besonders streng zu stellen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder Anurie, kombinierter Nieren- oder Lebererkrankung, multiplem Myelom oder anderen Paraproteinosen.
In sehr seltenen Fällen kann es zu einem reversiblen Nierenversagen kommen. Als prädisponierende Faktoren gelten: Nierenerkrankungen in der Anamnese, vorausgegangenes Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe, bestehende Niereninsuffizienz, diabetische Nephropathie, Alter über 60 Jahre, Dehydratation, fortgeschrittene Gefäßsklerose, dekompensierte Herzinsuffizienz, hohe Kontrastmitteldosen und Mehrfachinjektionen, direkte Kontrastmittelverabreichung in die Arteria renalis, Exposition mit weiteren Nephrotoxinen und Paraproteinämie (z. B. Plasmozytom, Makroglobulinämie). Unklar ist das Risiko bei Hypertonie, Hyperurikämie und Proteinurie.
Obwohl weder das Kontrastmittel noch die Dehydrierung einzeln als Grund eines Nierenversagens bestätigt wurde, wird angenommen, dass die Kombination von Beidem ursächlich sein kann. Das Risiko in Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Kontraindikation für eine Kontrastmitteluntersuchung: Allerdings sind besondere Maßnahmen erforderlich. Zur Prävention werden empfohlen: Sicherstellen einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr vor und auch nach Kontrastmittelgabe, vorzugsweise durch intravasale Infusion, Vermeidung aller zusätzlichen Belastungen der Niere (nephrotoxische Medikamente, renale arterielle Angioplastie, große Operationen etc.). Reduktion der Dosis auf das unbedingt Notwendige. Kombinationen mit nephrotoxischen Arzneimitteln sollten vermieden werden. Ist dies nicht möglich, muss die Überwachung der Nierenfunktion im Labor intensiviert werden. Eine erneute Untersuchung mit Kontrastmittel sollte erst dann durchgeführt werden, wenn die Nierenfunktion wieder das Ausgangsniveau erreicht hat.
Dialysepflichtige Patienten können iodhaltige Kontrastmittel für radiologische Untersuchungen erhalten, da diese mittels Dialyse eliminiert werden können. Eine Hämodialyse sollte in diesem Fall möglichst unmittelbar nach der radiologischen Untersuchung durchgeführt werden. Die Indikation ist besonders streng zu stellen bei länger bestehendem Diabetes mellitus sowie bei intravasaler Verabreichung an Patienten, die homozygote Träger der Sichelzellkrankheit sind. Bei letzterer Patientengruppe kann die Bildung von Sichelzellen durch die Gabe des Kontrastmittels verstärkt werden.

Die Indikation ist besonders streng zu stellen bei länger bestehendem Diabetes mellitus sowie bei intravasaler Verabreichung an Patienten, die homozygote Träger der Sichelzellenkrankheit sind.
Bei letzterer Patientengruppe kann die Bildung von Sichelzellen durch die Gabe des Kontrastmittels verstärkt werden.

Hydratation
Eine ausreichende Hydratation sollte vor und nach Anwendung des Kontrastmittels sichergestellt sein; gegebenenfalls sollte eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr erfolgen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung. Diabetes mellitus, multiplem Myelom (um zu vermeiden, dass Paraprotein ausfällt), Hyperurikämie sowie bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern und älteren Patienten.

Phäochromozytom
Bei Patienten mit Verdacht auf oder bekanntem Phäochromozytom wird wegen der Gefahr von schweren Blutdruckkrisen eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung empfohlen. Wenn nach Ansicht des Arztes

der Nutzen überwiegt, kann die Untersuchung durchgeführt werden, allerdings mit der geringstmöglichen Kontrastmitteldosis. Eine Prämedikation mit Alpha - und Beta-Rezeptorenblockern wird angeraten. Der Blutdruck sollte während der Untersuchung überwacht werden und Maßnahmen zur Behandlung einer hypertensiven Krise vorbereitet sein.

Angstzustände
Zustände starker Aufregung, Angst oder Schmerzen können das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen oder kontrastmittelbedingte Reaktionen verstärken. Sehr ängstlichen Patienten kann ein Sedativum verabreicht werden.

Allgemeinzustand
Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand ist Vorsicht geboten.

Erkrankungen des zentralen Nervensystems
Nach direkter Injektion in zerebrale Arterien oder rückenmarksversorgende Gefäße oder bei der Angiokardiographie wurden schwerwiegende neurologische Ereignisse beobachtet, die auf eine versehentliche Füllung der Karotiden zurückzuführen waren. Ein kausaler Zusammenhang mit dem Kontrastmittel ist nicht erwiesen, da die Vorerkrankung des Patienten und die Verfahrenstechniken an sich ursächlich sind.
Bei der Anwendung von Ioversol wurde über Enzephalopathie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Kontrastmittelinduzierte Enzephalopathien können sich mit Symptomen und Anzeichen einer neurologischen Dysfunktion manifestieren, wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, kortikale Blindheit, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Koordinationsstörungen, Hemiparese, Aphasie, Bewusstlosigkeit, Koma und Hirnödem. Die Symptome treten gewöhnlich innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Verabreichung von Ioversol auf und klingen im Allgemeinen innerhalb einiger Tage wieder ab. Faktoren, die die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke erhöhen, erleichtern den Übergang des Kontrastmittels in das Hirngewebe, was zu Reaktionen des zentralen Nervensystems, z. B. Enzephalopathie, führen kann.
Bei Verdacht auf eine Kontrastmittelenzephalopathie ist eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten und die Verabreichung von Ioversol darf nicht wiederholt werden.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen weisen ein höheres Risiko auf für schwerwiegende Veränderungen der kardialen Hämodynamik und Elektrophysiologie (Erregungsbildung und -leitung). Dies gilt vor allem nach intrakoronarer, linksventrikulärer und rechtsventrikulärer KM-Applikation (siehe auch Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).
Für Herz-Kreislaufreaktionen wie Bradykardie, Hyper- oder Hypotonie besonders prädestiniert sind Patienten mit fortgeschrittener Atherosklerose, schwerer Hypertonie, Herzinsuffizienz, mit schwerer koronarer Herzkrankheit, mit instabiler Angina Pectoris, mit Erkrankungen der Herzklappen, mit kurz zurückliegendem Herzinfarkt, mit koronaren Bypässen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie.
Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz sollten mehrere Stunden nach Applikation unter Beobachtung bleiben, um verzögerte hämodynamische Auswirkungen zu erkennen, die mit der vorübergehenden Erhöhung der osmotischen Belastung des Kreislaufs einhergehen können. Hier ist die Indikation besonders streng zu stellen.
Fälle des Kounis-Syndroms wurden bei Patienten berichtet, die mit Ioversol behandelt wurden. Das Kounis-Syndrom ist gekennzeichnet durch kardiovaskuläre Symptome infolge einer allergischen oder Überempfindlichkeitsreaktion, die mit einer Verengung der Koronararterien einhergeht und potenziell zu einem Myokardinfarkt führen kann.

Katheterangiografische Kontrastmitteluntersuchungen
Katheterangiografische Kontrastmitteluntersuchungen sind mit den Risiken verbunden, atherosklerotische Plaques durch die Kathetermanipulationen und Kontrastmitteleinjektionen im Gefäß zu dislozieren und/oder die Gefäßwand zu verletzen oder zu perforieren. Testinjektionen werden empfohlen, um die Katheterlage zu kontrollieren.
Diese Verfahren können auch schwerwiegende Thromboembolien induzieren; es wurde von Gerinnseln berichtet, wenn Blut für kurze Zeit in Kontakt mit Spritzen kommt, die mit nichtionischen Kontrastmitteln gefüllt waren. Nichtionische Röntgenkontrastmittel zeichnen sich *in vitro* durch eine schwächer gerinnungshemmende Wirkung als ionische Kontrastmittel aus. Schwerwiegende, selten fatale, thromboembolische Zwischenfälle sind während angiografischer Verfahren mit ionischen und nichtionischen Kontrastmitteln berichtet worden, die Myokardinfarkte und Schlaganfälle verursachten. Bei der Gefäßkatheterisierung ist zu berücksichtigen, dass neben dem Kontrastmittel auch zahlreiche andere Faktoren die Entstehung thromboembolischer Ereignisse beeinflussen können. Dazu zählen: Dauer des Untersuchungsverfahrens, Zahl der Injektionen, Art des Katheter- und Spritzenmaterials, bestehende Grunderkrankungen und Begleitmedikation. Um das untersuchungsbedingte Thromboembolierisiko zu minimieren, ist auf eine besonders sorgfältige angiografische Technik sowie das häufige Spülen der benutzten Katheter zu achten und die Prozedur so kurz wie möglich zu halten. Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit Homocysteinurie (Risiko der Induktion von Thromboembolien).
So wie mit jedem Kontrastmittel können schwerwiegende neurologische Zwischenfälle während der Angiokardiografie vorkommen. Ein ursächlicher Zusammenhang zum Kontrastmittel ist allerdings bisher nicht bestätigt worden, da die Grunderkrankung und die technische Verfahrensweise selbst verursachende Faktoren darstellen.

Optiray muss mit Vorsicht injiziert werden, um Paravasate zu vermeiden. Dies ist besonders bei Patienten mit schwerer arterieller oder venöser Erkrankung wichtig**.** Allerdings kann es insbesondere bei der Verwendung von Hochdruckinjektoren zu einer erheblichen Paravasation von Ioversol kommen. Im Allgemeinen wird es bei konservativer Behandlung ohne wesentliche Gewebeschäden vertragen. In Einzelfällen wurde jedoch über schwere Gewebeschäden (z. B. Ulzerationen) berichtet, die eine chirurgische Behandlung erforderlich machten.

Für die einzelnen Anwendungsarten sind folgende Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten:

Zerebralarteriografie
Bei Patienten mit fortgeschrittener Atherosklerose, schwerer Hypertonie, Herzdekompensation, Senilität und vorausgegangener Zerebralthrombose oder -embolie und Migräne ist besondere Vorsicht angezeigt. Es können hier verstärkt Herz-Kreislauf-Reaktionen wie Bradykardie und Blutdruckanstieg oder -abfall auftreten.

Periphere Arteriografie
In der Arterie, in die injiziert werden soll, sollte Pulsation vorhanden sein. Bei Thrombangitis obliterans oder aszendierenden Infektionen in Verbindung mit schweren Ischämien sollte die Angiografie nur mit besonderer Vorsicht, wenn überhaupt, durchgeführt werden.

Abdominalarteriografie und Aortografie
Bei der Aortografie kann es in Abhängigkeit von der verwendeten Technik zur Verletzung der Aorta und benachbarter Organe, Pleurapunktionen, Retroperitonealblutungen, Rückenmarksverletzungen und Symptomen einer Querschnittslähmung kommen.

Phlebografie
Bei Patienten mit Verdacht auf Thrombosen, Phlebitis, schwere Ischämie, lokale Infektionen oder einen Totalverschluss des Venensystems, ist besondere Vorsicht geboten. Um Extravasation während der Injektion zu vermeiden, wird eine Röntgendurchleuchtung empfohlen. Außerdem helfen Massagen und Hochlagern, das Kontrastmittel aus den Extremitäten zu entfernen.
Erfahrungsgemäß können bei der Kontrastmitteluntersuchung Zwischenfälle unterschiedlicher Schwere auftreten, wie im Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen beschrieben.

Thromboembolische Erkrankungen
Bei Patienten mit fortgeschrittener Atherosklerose, schwerer Hypertonie, kardialer Dekompensation, Senilität, vorausgegangener zerebraler Thrombose oder Embolie ist besondere Vorsicht geboten. Kardiovaskuläre Reaktionen wie Bradykardie, Blutdruckanstieg oder -abfall können häufiger auftreten.

Kinder und Jugendliche
Eine Schilddrüsenunterfunktion oder vorübergehende Schilddrüsenhormonsuppression kann nach der Exposition mit iodhaltigen Kontrastmitteln beobachtet werden.
Diese Nebenwirkung sollte auch bei Neugeborenen überwacht werden, deren Mütter während der Schwangerschaft ein iodhaltiges Kontrastmittel erhalten haben (siehe Abschnitt 4.6).
Die Inzidenz von Hypothyreose bei Patienten unter 3 Jahren, die iodhaltigem Kontrastmittel ausgesetzt sind, liegt je nach Alter der Patienten und der Dosis des iodhaltigen Kontrastmittels zwischen 1 % und 15 %.
Jüngeres Alter, sehr niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburten und das Vorhanden-

sein anderer Erkrankungen, wie z. B. die Aufnahme in neonatale oder pädiatrische Intensivstationen und Herzerkrankungen, sind mit einem erhöhten Risiko verbunden. Pädiatrische Patienten mit Herzerkrankungen können am stärksten gefährdet sein, da sie bei invasiven kardiologischen Eingriffen wie Katheterisierung und Computertomographie (CT) häufig hohe Kontrastmitteldosen benötigen.
Kinder unter 3 Jahren sollten besonders aufmerksam überwacht werden, da eine Unterfunktion der Schilddrüse während der frühen Lebensjahre schädlich für die motorische, auditive und kognitive Entwicklung sein kann; hier kann eine vorübergehende Thyroxin-Ersatztherapie (T4) erforderlich sein.

Die Schilddrüsenfunktion sollte bei allen pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren, insbesondere bei Früh- und Neugeborenen, innerhalb von 3 Wochen nach der Exposition mit iodhaltigen Kontrastmitteln untersucht werden.

Wird eine Schilddrüsenunterfunktion festgestellt, sollte die Schilddrüsenfunktion auch unter Hormonersatztherapie angemessen überwacht werden.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Wechselwirkungen wurden nach der Verabreichung anderer iodhaltiger Kontrastmittel berichtet. Es wird allgemein angenommen, dass sie auf diese Klasse von Kontrastmitteln zurückzuführen sind.

Bei einer durch **Diuretika** verursachten Dehydrierung besteht bei der Verwendung von iodhaltigen Kontrastmitteln ein erhöhtes Risiko für akutes Nierenversagen.

Die intravasale Verabreichung von Kontrastmitteln an Patienten, die kurz vorher ein cholezystografisches Kontrastmittel erhalten haben, sollte auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden, da bei einigen wenigen Patienten mit Leberfunktionsstörungen nierentoxische Reaktionen auftraten.

Die Anwendung von Röntgenkontrastmitteln kann zu vorübergehender Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen, die bei Diabetikern, die Metformin einnehmen, eine Laktatazidose auslösen kann. 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.
Normale Serumkreatininwerte/Nierenfunktion: Die Behandlung mit Metformin soll spätestens zum Zeitpunkt der intravaskulären Applikation des Kontrastmittels unterbrochen werden. Sie kann bei Vorliegen einer normalen Nierenfunktion/normaler Serumkreatininwerte 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe wieder aufgenommen werden.
Abnorme Serumkreatininwerte/eingeschränkte Nierenfunktion: Die Kontrastmitteluntersuchung soll erst 48 Stunden nach Absetzen von Metformin durchgeführt werden. Die Therapie mit Metformin kann 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe wieder begonnen werden, wenn sich die Nierenfunktion/Serumkreatininwerte gegenüber dem Ausgangsbefund nicht verschlechtert haben.
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.

Bei Patienten, die mit **Betablockern** behandelt werden, können Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Blutdruckabfall, Bradykardie und Bronchospasmus in verstärkter Form auftreten, insbesondere wenn Bronchialasthma vorliegt. Darüber hinaus ist in Betracht zu ziehen, dass Patienten, die Betablocker erhalten, auf die Standardbehandlung gegen Überempfindlichkeitsreaktionen mit Beta-Agonisten möglicherweise nicht ansprechen.

Kontrastmittel sollten niemals intraarteriell verabreicht werden, wenn vorher Vasopressiva verabreicht wurden, da hierdurch die neurologischen Nebenwirkungen verstärkt werden.

In der Literatur wird berichtet, dass bekannte Kontrastmittelreaktionen wie z. B. Erythem, Fieber bzw. grippeartige Symptome nach Gabe von Röntgenkontrastmitteln bei Patienten, die zur gleichen Zeit mit **Interferonen** oder **Interleukinen** behandelt wurden, häufiger und vor allem verzögert auftreten können. Eine Ursache hierfür ist bisher nicht bekannt.

Beeinflussung von Labortests
Iodsubstituierte Kontrastmittel können die Aufnahmekapazität der Schilddrüse für Iod vermindern. Dadurch kann der Schilddrüsenfunktionstest mit Iodisotopen etwa 16 Tage lang beeinflusst werden. Schilddrüsenfunktionstests, die nicht auf der Bestimmung des Iodgehalts beruhen, z. B. T3-(Triiod-thyronin) und T4-(Tetraiodthyronin) Bestimmungen bleiben unbeeinflusst.
Hohe Kontrastmittelkonzentrationen in Serum und Urin können möglicherweise in vitro Laborbestimmungen beeinträchtigen. Bestimmungen dieser Art sollten daher am Untersuchungstag nicht vorgenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Unbedenklichkeit der Anwendung von Optiray während der Schwangerschaft ist bisher nicht erwiesen. Es wurden keine kontrollierten Studien an schwangeren Frauen durchgeführt.

Literaturberichte zeigen, dass Ioversol die Placenta überwindet, fetale Gewebe in geringen Mengen erreicht und bei exponierten Säuglingen nach der Geburt im Verdauungstrakt sichtbar ist. Viele intravasale Kontrastmittel überwinden die Placentaschranke des Menschen auf passivem Weg und scheinen im fetalen Gewebe nachweisbar zu sein. Da Tierstudien zur Teratologie nicht immer die Wirkung am Menschen vorher zu sagen in der Lage sind, sollte Optiray während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn eine klare Notwendigkeit besteht.
Während dieser Zeit soll eine Strahlenexposition ohnehin vermieden werden, schon deshalb ist der Nutzen einer Röntgenuntersuchung – ob mit oder ohne Kontrastmittel – gegen das evtl. Risiko besonders sorgfältig abzuwägen. Neben der Vermeidung der Strahlenexposition des Feten ist bei der Nutzen-Risiko-Abwägung auch die Iodempfindlichkeit der fetalen Schilddrüse zu berücksichtigen. Ioversol enthält Iod und die transiente Iod-Überladung durch eine Verabreichung an die Mutter kann eine fetale Dysthyreose hervorrufen, wenn die Untersuchung nach mehr als 14 Wochen Amenorrhoe stattfindet. In Anbetracht der Reversibilität dieses Effektes und des erwarteten Nutzens für die Mutter, ist die isolierte Verabreichung eines iodierten Kontrastmittels zu rechtfertigen, falls die Indikation der radiologischen Untersuchung einer schwangeren Frau sorgfältig geprüft worden ist.

Die Schilddrüsenfunktion von Neugeborenen sollte während der ersten Lebenswoche engmaschig überwacht werden, wenn der Mutter während der Schwangerschaft ein iodhaltiges Kontrastmittel verabreicht wurde. Es wird empfohlen, die Schilddrüsenfunktion im Alter von 2 Wochen erneut zu prüfen.

Stillzeit
Iodhaltige Röntgenkontrastmittel werden in geringem Umfang in die Muttermilch ausgeschieden. Falls Optiray aus zwingender Indikation während der Stillzeit verabreicht werden muss, sollte das Stillen nach der Kontrastmittelapplikation mindestens 24 Stunden unterbrochen werden, obwohl die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen beim Kind gering ist.

Fertilität
Tierstudien haben keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung in Bezug auf die Fertilität angezeigt. Es sind aber keine adäquaten und kontrollierten klinischen Studien der Fertilität durchgeführt worden.

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

Optiray hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Weil aber das Risiko einer frühzeitigen Reaktion nicht auszuschließen ist, wird das Lenken eines Fahrzeuges oder das Bedienen einer Maschine für die Dauer von 30 bis 60 min. nach der Optiray-Anwendung nicht empfohlen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

sehr häufig:	≥ 1/10 Patienten
häufig:	≥ 1/100, < 1/10 Patienten
gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100 Patienten
selten:	≥ 1/10.000, < 1/1.000 Patienten
sehr selten:	< 1/10.000 Patienten
nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der intravasalen Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel sind gewöhnlich leicht bis mittelschwer und vorübergehend, sowie unabhängig von der applizierten Dosis und klingen spontan ab. Es können jedoch auch schwere und in Einzelfällen möglicherweise lebensbedrohliche Reaktionen auftreten, die einer schnellen und effektiven Notfallbehandlung bedürfen und die hauptsächlich das kardiovaskuläre System betreffen. Anfänglich milde Nebenwirkungen können erste Anzeichen einer schwerwiegenden, generalisierten Reaktion sein. Sehr häufig werden leichte Missempfindungen wie Wärmegefühl nach der Gabe iodhaltiger Röntgenkontrastmittel beobachtet. Häufig treten auch Schmerzen bei der Injektion auf. Andere Nebenwirkungen einschließlich mittelschwerer und schwerer Symptomatiken traten nach Optiray insgesamt bei 1,1 % der Patienten auf; die häufigsten Symptome waren Übelkeit (0,4 %), Hautreaktionen wie z. B. Urtikaria, Erythem oder Ausschlag (0,3 %), und Erbrechen (knapp 0,1 %). Alle übrigen Symptome fanden sich bei weniger als 0,1 % der Patienten. Schwere und lebensbedrohliche Nebenwirkungen sind so selten, dass sie in den Studien nicht beobachtet werden konnten und bestehen im Wesentlichen aus anaphylaktoiden Reaktionen und deren Komplikationen. Die meisten Nebenwirkungen zeigen sich während der ersten Minuten nach der Kontrastmittelgabe. Es wurden allerdings auch sehr selten verzögerte Reaktionen gemeldet, die bis zu einigen Tagen nach der Kontrastmittelgabe auftraten.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Infektionen und Infektionskrankheiten

Selten	Rhinitis

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten	Überempfindlichkeits-/anaphylaktoide Reaktion
Nicht bekannt	Anaphylaktischer Schock

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt	Akute hyperthyreote Zustände (z.B. thyreotoxische Krise) bei Patienten mit latenter Hypertyreose, Hypothyreose*

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten	Verwirrtheit (einschließlich Desorientierung); Unruhe; Angstgefühl

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich	Schwindel, Geschmacksstörung, Kopfschmerzen, Parästhesien
Selten	Synkope; Zittern
Sehr selten	Bewusstlosigkeit; Lähmungen, Sprachstörungen (einschließlich Dysarthrie, Aphasie), Somnolenz, Stupor, Hypästhesie
Nicht bekannt	Krampfanfall; kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie; Amnesie, Dyskinesie

Augenerkrankungen

Selten	Verschwommensehen, Schwellung der Augen, periorbitales Ödem
Sehr selten	Bindehautentzündung (einschließlich Augenreizung, okulärer Hyperämie, erhöhte Tränensekretion, Bindehautödem)
Nicht bekannt	Vorübergehende Blindheit

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten	Schwindel
Sehr selten	Tinnitus

Herzerkrankungen

Selten	Tachykardie
Sehr selten	Überleitungsstörungen (Herzblock); Bradykardie; Arrhythmie; Angina pectoris; Vorhofflimmern; auffälliges Elektrokardiogramm
Nicht bekannt	Herzstillstand; Kammerflimmern; Arterienspasmus; Extrasystolen; Palpitationen; Kounis-Syndrom

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich	erhöhter Blutdruck
Selten	Blutdruckabfall; Flushing
Sehr selten	zerebrovaskuläre Störung; Hypertonie; Phlebitis; Vasodilatation
Nicht bekannt	Schock; Thrombose; Gefäßspasmus; Zyanose; Blässe

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich	Niesen
Selten	Kehlkopfödem, Kehlkopfspasmen, Dyspnoe, Kehlkopfobstruktion (einschließlich Engegefühl im Hals, Stridor); verstopfte Nase; Husten; Halsreizung
Sehr selten	Lungenödem; Pharyngitis, Hypoxie
Nicht bekannt	Atemstillstand; Asthma; Bronchospasmus; Dysphonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig	Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen
Selten	Mundtrockenheit
Sehr selten	Sialadenitis; Bauchschmerzen; Zungenödem; Schluckstörungen; Speichelhypersekretion
Nicht bekannt	Diarrhö

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich	Urtikaria; Erythem; Juckreiz
Selten	Ausschlag;
Sehr selten	Angioödeme; starkes Schwitzen (einschließlich Kaltschweißigkeit)
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/Toxische epidermale Nekrolyse (TEN); Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS Syndrom); akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP); Erythema multiforme; fixes Arzneimittelexanthem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten	Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten	Harndrang
Sehr selten	Akutes Nierenversagen; abnorme Nierenfunktion; Inkontinenz; Hämaturie; verminderte Kreatinin-Clearance; erhöhte Blutharnstoffwerte
Nicht bekannt	Anurie; Dysurie

Angeborene, familiäre und genetische Störungen

Nicht bekannt	kongenitale Hypothyreose

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig	Allgemeines Wärmegefühl
Häufig	Schmerzen
Selten	Gesichtsödem; Rachenödem; Schüttelfrost; Tremor; Kältegefühl
Sehr selten	Schmerzen im Brustkorb; Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerzen, Erythem, Einblutungen, bis hin zu Gewebsnekrosen bei Paravasaten), Unwohlsein, Asthenie, Müdigkeit; Ödeme; Trägheit
Nicht bekannt	Fieber

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Allergoide bzw. anaphylaktoide Reaktionen

Überempfindlichkeits- oder anaphylaktoide Reaktionen sind meist leicht bis mittelschwer mit Symptomen wie Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria und Rhinitis. Es kann jedoch auch zu schwerwiegenden Reaktionen kommen. Schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen betreffen im Allgemeinen das Herz-Kreislauf-System und das Atmungssystem. Diese können lebensbedrohlich sein und umfassen einen anaphylaktischen Schock, Herz- und Atemstillstand, Laryngospasmus, Angioödem (wie Kehlkopfödem), Kehlkopfobstruktion (einschließlich Engegefühl im Hals, Stridor) oder Lungenödem. Es wurden Todesfälle gemeldet.

Bei Patienten mit allergischen Reaktionen in der Vorgeschichte besteht ein erhöhtes Risiko, eine Überempfindlichkeitsreaktion zu entwickeln. Andere (unmittelbare) Reaktionen vom Typ 1 umfassen Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Hautausschlag, Dyspnoe, Augenschwellungen, periorbitale Ödeme, Bindehautentzündung, Rhinitis,

Niesen, verstopfte Nase, Husten, Halsreizung, Parästhesie oder Hypotonie.

Vasovagale Reaktionen
Vasovagale Reaktionen können von Benommenheit und Blutdruckabfall bis hin zu einer kurzen Bewusstlosigkeit (Synkope) reichen. Vasovagale Reaktionen können durch die Prozedur und die Aufregung des Patienten aufgrund der Untersuchung verursacht werden, aber eine Beteiligung des Kontrastmittels kann nicht ausgeschlossen werden.

Kardiologische Symptome
Kardiologische Nebenwirkungen bei Katheteruntersuchungen des Herzens können EKG Veränderungen, Arrhythmien, Überleitungsstörungen und auch Spasmen der Koronararterien einschließen. Diese Nebenwirkungen sind sehr selten oder wurden nur vereinzelt berichtet, sodass sie in ihrer Häufigkeit nicht abgeschätzt werden können. Diese Nebenwirkungen können durch die Katheterisierung verursacht werden, aber eine Beteiligung des Kontrastmittels kann nicht ausgeschlossen werden.

Nephrotoxische Reaktionen
Nephrotoxische Reaktionen treten insbesondere bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion auf und sind sehr selten.

Neurotoxische Reaktionen
Neurotoxische Reaktionen nach intraarterieller Gabe des Kontrastmittels schließen Verwirrtheit, Sehstörungen, Muskelkrämpfe und Krampfanfälle ein. Diese Symptome treten in der Regel nur vorübergehend auf und klingen spontan innerhalb von Stunden ab.

Lokalreaktionen
Lokale Nebenwirkungen an der Injektionsstelle sind sehr selten und schließen Symptome wie Schwellungen, Hautausschlag und Entzündungsreaktionen ein. Solche Reaktionen treten in den meisten Fällen im Rahmen von Paravasaten auf. Bei größeren Paravasaten können auch Gewebsnekrosen auftreten, die unter Umständen eines chirurgischen Eingriffs bedürfen.

Kinder und Jugendliche
Es ist zu erwarten, dass Art, Häufigkeit, und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit denen bei Erwachsenen ist.

* Schilddrüsenfunktionsstörungen wurden bei pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis 3 Jahren nach Verabreichung von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln 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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierungen sind lebensbedrohend und betreffen meist das Lungen- und Herz-Kreislauf-System.
Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen, z. B. einschließlich Dialyse.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: wasserlösliche nephrotrope niederosmolare Röntgenkontrastmittel, ATC-Code: V08A B07

Das organisch gebundene Iod im Ioversol erlaubt eine positive Kontrastdarstellung im Organismus, da Röntgenstrahlen durch Iod stärker absorbiert werden als durch Weichteilgewebe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Untersuchungen mittels Ultrafiltration ergaben, dass Ioversol eine Plasmaproteinbindung aufweist, die bei oder nahe 0 % liegt. Es verteilt sich innerhalb des extrazellulären Flüssigkeitsraumes (Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht von 353 ml/kg ± 12) mit einer Verteilungshalbwertszeit von 15,5 min ± 3,5 und wird durch glomeruläre Filtration mit einer Eliminationshalbwertszeit von 2,06 ± 0,14 h renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit im Urin beträgt 1,88 h ± 0,14. Obige Angaben beziehen sich auf eine Dosis von 50 ml Optiray 320. Mehr als 95 % der verabreichten Dosis wurden innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschieden, ohne dass Metaboliten gefunden wurden. Die Ausscheidung durch die Fäzes ist vernachlässigbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In den Untersuchungen zur akuten Toxizität lagen die LD_{50}-Werte (halbmaximal letale Dosen) für Ioversol nach i. v.-Applikation bei Ratte und Maus zwischen 15 und 18 g Iod/kg. Es kam zum Auftreten von Atemdepression, Hypoaktivität, Faszikulationen, Ataxie, Tremor und Krämpfen.

Bei den Untersuchungen zur Toxizität bei wiederholter Gabe rief Ioversol (i. v.-Applikation) bei der Ratte ab 0,8 g Iod/kg/Tag reversible zytoplasmatische Vakuolisierungen der proximalen Tubulusepithelien der Niere hervor, und beim Hund kam es nach i. v.-Gabe bei 3,2 g Iod/kg/Tag zu reversiblen Vakuolisierungen und Verfettungen von Hepatozyten.

Beim Hund rief Ioversol, ähnlich wie andere nichtionische Kontrastmittel, eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes und vereinzelt ventrikuläre Arrhythmien hervor.

Bei lokalen Verträglichkeitsprüfungen an Ratten wurden nach einmaliger subkutaner und intramuskulärer Verabreichung geringgradige entzündliche Reaktionen beobachtet.

Untersuchungen zur Mutagenität verliefen negativ.

In den Prüfungen auf embryotoxische und teratogene Wirkungen an Ratten und Kaninchen wurden keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial festgestellt

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcalciumedetat
Trometamol
Trometamolhydrochlorid
Natronlauge und/oder Salzsäure zur pH-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Optiray ist im Umkarton aufzubewahren und vor Röntgenstrahlen zu schützen. Nicht über 25 °C aufbewahren. Vor Frost schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Optiray 300 Durchstechflaschen bestehen aus farblosen Behältnissen aus Typ I Glas (EP), die mit 20 mm oder 32 mm Brombutyl-Stopfen und Aluminiumkappen verschlossen sind.

Ferner ist Optiray 300 in handgehaltenen und Hochdruck-Fertigspritzen verfügbar, die aus Polypropylen bestehen. Die Schutzkappe und der Kolben bestehen aus Naturkautschuk. Die Kontaktfläche des Kolbens mit der Lösung ist mit Teflon® beschichtet.

10 Durchstechflaschen zu je 10 ml Lösung
10 Durchstechflaschen zu je 20 ml Lösung
10 und 25 Durchstechflaschen zu je 50 ml Lösung
10 Durchstechflaschen zu je 75 ml Lösung
10 und 12 Durchstechflaschen zu je 100 ml Lösung
10 Durchstechflaschen zu je 150 ml Lösung
10 und 12 Durchstechflaschen zu je 200 ml Lösung
5, 6 und 10 Durchstechflaschen zu je 500 ml Lösung
10 Fertigspritzen zu je 30 ml Lösung
10 Fertigspritzen zu je 50 ml Lösung
10 Fertigspritzen zu je 50 ml Lösung – Klinikpackung
10 Fertigspritzen zu je 50 ml Lösung (Hochdruckinjektion)
10 Fertigspritzen zu je 75 ml Lösung (Hochdruckinjektion)
10 Fertigspritzen zu je 100 ml Lösung (Hochdruckinjektion)
10 Fertigspritzen zu je 100 ml Lösung (Hochdruckinjektion) - Klinikpackung
10 Fertigspritzen zu je 125 ml Lösung (Hochdruckinjektion)
10 Fertigspritzen zu je 125 ml Lösung (Hochdruckinjektion) - Klinikpackung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Optiray ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt. In einem Untersuchungsgang nicht

verbrauchte Kontrastmittellösung ist zu verwerfen.

Sollten vor Applikation Teilchen in der Lösung oder eine Verfärbung beobachtet werden, darf die Lösung nicht verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Guerbet
BP 57400
95943 Roissy CdG Cedex
Frankreich

Örtlicher Vertreter
Guerbet GmbH
Otto-Volger-Str. 11
65843 Sulzbach
Deutschland
Tel.: + 49 (0) 6196 7620

8. ZULASSUNGSNUMMER

16284.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Juni 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. November 2008

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt