

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Optiray 320 mg J/ml - (nichtionische) parenterale Röntgenkontrastmittellösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 678 mg Ioversol (entsprechend 320 mg Iod) in stabilisierter wässriger Lösung

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis (6,125 mg/250 ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- oder Infusionslösung; klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung

Iodgehalt:	320 mg/ml
Osmolalität:	695 mOsm/kg
H ₂ O Viskosität (37°C):	5,8 mPa·s
Viskosität (25°C):	9,9 mPa·s
pH:	6,0 – 7,4

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Optiray wird angewendet bei Erwachsenen in folgenden Anwendungsgebieten:

- Röntgenologische Blutgefäßdarstellung. Dazu gehören Aortografie, Zerebral-, Koronar-, Peripher- und Abdominalarteriografie incl. DSA, linksseitige Ventrikulografie und Venografie (Phlebografie).
- Darstellung der Nieren und ableitenden Harnwege (intravenöse Ausscheidungsurografie).
- Kontrastverstärkung bei der Computertomografie.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zerebralarteriografie

Die übliche Einzeldosis für die Darstellung der Arteria carotis oder Arteria vertebralis beträgt 2-12 ml. Bei Injektion in den Aortenbogen für eine Viergefäßuntersuchung werden 20-50 ml benötigt.

Periphere Arteriografie

Die übliche Dosierung für die Darstellung verschiedener peripherer Arterien beträgt bei der

Aortenbifurkation	20-90 ml
Arteria iliaca communis und Arteria femoralis	10-50 ml
Arteria subclavia und Arteria brachialis	15-30 ml

Abdominalarteriografie und Aortografie

Zur Darstellung der Aorta und verschiedener Abdominal-Arterien werden folgende Dosierungen verwendet

Aorta	10-80 ml
Arteria coeliaca	12-60 ml
Arteria mesenterica superior	15-60 ml
Arteria renalis oder Arteria mesenterica inferior	6-15 ml

Digitale Subtraktionsangiografie (DSA)

In Abhängigkeit von der darzustellenden Körperregion beträgt die übliche Dosierung für die intravenöse DSA pro Injektion 30-50 ml, für die intraarterielle DSA 5-80 ml. Der Durchflussquotient des Gefäßes, in das injiziert wird, sollte bei der Wahl der Konzentration und Dosierung berücksichtigt werden.

Koronararteriografie und Ventrikulografie

Die übliche Dosierung für die Darstellung beträgt

linke Koronararterie	2-10 ml
rechte Koronararterie	1-10 ml
linker Ventrikel	30-50 ml

Venografie

Die übliche Dosierung beträgt pro Extremität 50-100 ml, wobei in manchen Fällen kleinere oder größere Mengen indiziert sind. Im Anschluss an die Untersuchung sollte das venöse System mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Dextroselösung durchgespült werden. Außerdem helfen Massagen und Hochlagern, das Kontrastmittel aus den Extremitäten zu entfernen.

Computertomografie

In der kranialen CT beträgt die übliche Dosierung bei Erwachsenen 50-100 ml. Bei der Ganzkörper-CT hängt die Applikationsgeschwindigkeit von den zu untersuchenden Organen ab. Optiray kann als Bolusinjektion, als Kurzinfusion oder als Kombination von beidem verabreicht werden. Die übliche Dosierung für die Bolusinjektion beträgt 25-75 ml, für die Kurzinfusion 50-150 ml.

Intravenöse Urografie

Die übliche Dosierung bei Erwachsenen beträgt 50-75 ml. Eine Erhöhung der Dosis auf 1,5-2 ml/kg Körpergewicht (maximal 150 ml) ist in Fällen möglich, in denen eine mangelhafte Darstellung zu erwarten ist (z.B. bei eingeschränkter Nierenfunktion, bei älteren Patienten).

Wie bei allen Röntgenkontrastmitteln sollte die geringstmögliche Dosis gewählt werden. Optiray kann im Allgemeinen einmal oder mehrfach im Rahmen eines Untersuchungsganges zur Anwendung kommen. Wiederholungsuntersuchungen sind möglich. Die empfohlene Tageshöchstdosis für Erwachsene beträgt 250 ml.

Kinder und Jugendliche

Optiray wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren aufgrund des Fehlens ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Art der Anwendung

Zur intravasalen Anwendung.

Optiray sollte vor der Verabreichung auf Körpertemperatur erwärmt werden.

Die notwendige apparative Ausstattung (z. B. EKG, künstliche Beatmung, ausreichende Arzneimittel) zur Behandlung von Zwischenfällen sollte zur Verfügung stehen.

4.3. Gegenanzeigen

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

- 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 Arzneimittel) zur Behandlung von Zwischenfällen. Sollte während der Applikation eine Nebenwirkung auftreten, so ist die Applikation zu unterbrechen, bis die Reaktion abgeklungen ist. Da schwerwiegende verzögerte Reaktionen aufgetreten sind, muss der Patient mindestens 30 bis 60 Minuten nach der Anwendung beobachtet werden.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Überempfindlichkeit gegen iodhaltige Kontrastmittel, Neigung zu Allergien, dekompensierter Herzinsuffizienz, stark eingeschränkter Nierenfunktion, kombinierter Nieren- und Lebererkrankung, Anurie, länger bestehendem Diabetes mellitus, multiplem Myelom oder anderen Paraproteinosen, Phäochromozytom, latenter Hyperthyreose, blander Knotenstruma, zerebralen Krampfleiden, sehr schlechtem Allgemeinzustand sowie bei Patienten, die homozygote Träger der Sichelzellanämie sind, besonders wenn hohe Dosen angewendet werden.

Überempfindlichkeit

Die Möglichkeit einer Reaktion, einschließlich einer schwerwiegenden, lebensbedrohlichen, tödlichen, anaphylaktoiden oder Herz-Kreislauf-Reaktion soll immer in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Ein erhöhtes Risiko ist mit einer vorherigen Reaktion in der Anamnese und bekannten Allergien (d. h. Bronchialasthma, Heuschnupfen und Nahrungsmittelallergien) oder Überempfindlichkeiten verbunden. Das Auftreten von schweren, pseudoallergischen (Idiosynkrasie) Reaktionen hat die Verwendung einiger Methoden zu Vortestung ausgelöst. Die Vortestung ist allerdings nicht verlässlich, um schwere Reaktionen vorherzusagen und kann selbst für den Patienten gefährlich sein. Eine gründliche Anamnese mit Schwerpunkt auf Allergie und Überempfindlichkeit vor der Injektion eines Kontrastmittels wird empfohlen, um mögliche Nebenwirkungen vorherzusagen. Hinweise auf Allergien oder Überempfindlichkeit in der Krankengeschichte sind nicht als Kontraindikation für ein Kontrastmittel zu werten, wenn eine diagnostische Untersuchung als unerlässlich betrachtet wird, aber Vorsicht ist angebracht. Eine Prämedikation mit Antihistaminika und/oder Glukokortikoiden bei diesen Patienten sollte erwogen werden. Es wird berichtet, dass eine solche Prämedikation schwerwiegende, lebensbedrohliche Reaktionen nicht verhindert, aber deren Häufigkeit und Schweregrad mindert.

Unverträglichkeit gegenüber Ioversol

Ioversol kann Anaphylaxie oder andere Manifestationen pseudoallergischer Unverträglichkeitsreaktionen verursachen, z. B. Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe, Erythem, Urtikaria und Hypotonie. Eine höhere Inzidenz solcher Reaktionen wurde bei Patienten mit früheren Unverträglichkeitsreaktionen auf andere Kontrastmittel oder einer Vorgeschichte von Asthma, Allergien oder Überempfindlichkeiten beobachtet. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen die Risiken eindeutig überwiegen (siehe Abschnitt 4.3).

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR)

SCAR können sich von einer Stunde bis zu mehreren Wochen nach der intravasculären 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 Anwendung eines Kontrastmittels abnehmen; prophylaktische Arzneimittel können schwere kutane Nebenwirkungen unter Umständen nicht verhindern oder mindern. Vermeiden Sie die Verabreichung von Ioversol bei Patienten mit einer schweren kutanen Nebenwirkung auf Ioversol in der Vorgeschichte.

Gerinnungsstörungen

In-vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass die gerinnungshemmende Wirkung von nichtionischen Kontrastmitteln im Vergleich zu ionischen Kontrastmitteln in vergleichbaren Konzentrationen schwächer ausgeprägt ist. Ähnliche Ergebnisse wurden in einigen in vivo Studien festgestellt. Schwerwiegende thromboembolische Zwischenfälle wurden während Katheteruntersuchungen mit iodierten Kontrastmitteln beobachtet. Nach längerem Kontakt nichtionischer Kontrastmittel mit Blut in Spritzen wurde die Bildung von Blutgerinnseln beobachtet. Aus diesem Grund wird - insbesondere bei der intraarteriellen Applikation - die Anwendung von blutgerinnungshemmenden Stoffen (z.B. Heparin) empfohlen. Für Optiray konnte in in-vitro Untersuchungen gezeigt werden, dass ein Zusatz von ca. 2 bis 5 I.E. Heparin pro ml Kontrastmittel einen blutgerinnungshemmenden Effekt hat, der einem hochosmolalen ionischen Kontrastmittel mit 370 mg Iod/ml entspricht. Aus diesem Grund werden sorgfältige angiografische Techniken empfohlen, z.B. häufiges Spülen von Standard-Angiografiekathetern und Vermeidung eines längeren Kontakts von Blut mit dem Kontrastmittel in Spritzen und Kathetern.

Erkrankungen der Schilddrüse

Bei prädisponierten Patienten kann durch die intravasale Anwendung von iodierten Röntgenkontrastmitteln eine thyreotoxische Krise induziert werden, die Indikation ist bei diesen Patienten daher besonders streng zu stellen. In dieser Hinsicht gefährdet sind Patienten mit latenter Hyperthyreose und Patienten mit funktioneller Autonomie der Schilddrüse.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Im Rahmen einer Katheter-Angiografie ist zu beachten, dass durch die Manipulationen mit dem Katheter oder durch die Kontrastmittelinjektion ein Risiko besteht, Plaques zu lösen, die Gefäßwand zu beschädigen oder zu perforieren. Test-Injektionen werden empfohlen, um sich über die Katheterlage zu vergewissern.

Bei Patienten mit Homozystinurie besteht ein erhöhtes Risiko, eine Thrombose oder Embolie zu verursachen.

Patienten mit Stauungsherzinsuffizienz sind für mehrere Stunden nach Applikation, die übrigen Patienten wenigstens 1 Stunde nach Applikation zu beobachten, um verzögerte hämodynamische Störungen zu erkennen, die mit einem vorübergehenden Anstieg der osmotischen Last im Kreislauf verbunden sein können.

Der Patient ist auch darüber zu informieren, dass allergische Reaktionen noch mehrere Tage nach der Anwendung auftreten können; in einem solchen Fall ist sofort ein Arzt zu konsultieren.

Thromboembolische Erkrankungen

Bei der Angiografie sowohl mit ionischen als auch mit nichtionischen Kontrastmitteln wurden schwere, in sehr seltenen Fällen tödlich verlaufende Thromboembolien gefolgt von Herzinfarkt und Schlaganfall beobachtet. Zahlreiche Faktoren wie z.B. die Grunderkrankung des Patienten, die Dauer der Untersuchung, das Katheter- und Spritzenmaterial und die Begleitmedikation können zur Entstehung einer Thromboembolie beitragen. Aus diesem Grund ist eine sorgfältige Untersuchungstechnik einschließlich der Handhabung von Führungsdrähten und Kathetern, die Verwendung von Dreiwegehähnen und/oder Hahnenbänken, häufigeres Spülen der Katheter mit heparinierter Kochsalzlösung und eine möglichst kurze Untersuchungsdauer zu empfehlen. Die Verwendung von Kunststoffspritzen an Stelle von Glasspritzen hat in-vitro die Wahrscheinlichkeit der Bildung von Blutgerinnseln vermindert.

Erkrankungen des zentralen Nervensystems

So wie mit jedem Kontrastmittel sind schwerwiegende neurologische Zwischenfälle während der Angiokardiografie beobachtet worden. Ein ursächlicher Zusammenhang zum Kontrastmittel ist allerdings bisher nicht bestätigt worden, da die Grunderkrankung und die technische Verfahrensweise selbst verursachende Faktoren darstellen.

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.

Bei Patienten mit Subarachnoidalblutung ist Vorsicht geboten, wenn eine Zerebralarteriografie durchgeführt werden soll.

Niereninsuffizienz

Kombinationen mit nephrotoxischen Arzneimitteln sind zu vermeiden. Ist dies nicht möglich, muss die Überwachung der Nierenfunktion im Labor intensiviert werden.

Obwohl weder das Kontrastmittel noch Dehydratation jeweils als Ursache für Nierenversagen belegt worden sind, ist spekuliert worden, dass die Kombination von beiden dafür verantwortlich sein kann. Das Risiko für Nierenversagen ist nicht als Kontraindikation zu betrachten, aber: besondere Vorsichtsmaßnahmen einschließlich engem Monitoring sind erforderlich. Um das Risiko einer Nierenschädigung zu verringern, ist bei den Patienten sowohl vor als auch nach Verabreichung von Optiray auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Eine vorausgehende Dehydratation ist gefährlich und kann zu akutem Nierenversagen führen. Ein gestörter Wasser- und Elektrolythaushalt ist vor Untersuchungsbeginn auszugleichen. Dies gilt besonders für entsprechend gefährdete Patienten, wie z.B. Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, Diabetes mellitus, Nierenkrankheiten, und multiplem Myelom.

Phäochromozytom

Die intravasale Anwendung von Ioversol bei Patienten mit Verdacht auf oder bekanntem Phäochromozytom sollte mit großer Vorsicht durchgeführt werden. Wenn der Nutzen überwiegt, kann die Untersuchung durchgeführt werden, allerdings mit der geringstmöglichen Ioversol-Dosis. Eine Prämedikation mit Alpha- und Beta-Rezeptorenblockern wird angeraten. Der Blutdruck sollte während der Untersuchung überwacht werden und Maßnahmen zur Behandlung einer hypertonen Krise vorbereitet sein.

Homozygote Sichelzellerkrankung

Ioversol kann die Bildung von Sichelzellen in Patienten fördern, die homozygot bezüglich Sichelzellerkrankung sind.

Paravasation

Vorsicht ist erforderlich, um Paravasate während der Injektion zu vermeiden, insbesondere bei Patienten mit schwerer Erkrankung der Arterien oder Venen.

Eine intravasale Verabreichung bei Patienten mit Gefäßveränderungen erfordert besondere Vorsicht.

Allerdings kann es, insbesondere bei der Verwendung von Power-Injektoren, zu einer erheblichen Paravasation von Ioversol kommen. Im Allgemeinen wird dies bei konservativer Behandlung ohne wesentliche Gewebeschäden toleriert. In Einzelfällen wurde jedoch über schwere Gewebeschäden (z.B. Ulcerationen) berichtet, die eine chirurgische Behandlung erforderlich machten.

Anästhesierter Patient

Eine Vollnarkose kann bei einigen Verfahren in ausgewählten Patienten angezeigt sein; eine höhere Frequenz von Nebenwirkungen ist allerdings bei diesen Patienten berichtet worden. Dies könnte auf die Unfähigkeit des Patienten zurückzuführen sein, unerwünschte Symptome berichten zu können, oder auf die hypotone Wirkung des Anästhetikums.

Venographie

Bei Patienten mit Verdacht auf Venenentzündung, schwerer Ischämie, lokalen Infektionen oder einem vollständigen Verschluss des Venensystems ist besondere Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Eine Schilddrüsenunterfunktion oder vorübergehende Schilddrüsenhormonsuppression kann nach der Exposition mit iodhaltigen Kontrastmitteln beobachtet werden.

Diese Nebenwirkung ist auch bei Neugeborenen zu überwachen, bei deren Müttern während der Schwangerschaft ein iodhaltiges Kontrastmittel angewendet wurde (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 Vorhandensein anderer Erkrankungen, wie z. B. die Aufnahme in neonatale oder pädiatrische Intensivstationen und Herzerkrankungen, sind mit einem erhöhten Risiko verbunden.

Kinder und Jugendliche 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 sind besonders aufmerksam zu überwachen, 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 ist bei allen Kindern unter 3 Jahren innerhalb von 3 Wochen nach der Exposition mit iodhaltigen Kontrastmitteln zu überprüfen.

Bei Neugeborenen und insbesondere bei Frühgeborenen wird empfohlen, den TSH-Spiegel und den T4-Wert 7–10 Tage und einen Monat nach der Verabreichung des iodhaltigen Kontrastmittels zu kontrollieren.

Wird eine Schilddrüsenunterfunktion festgestellt, ist die Schilddrüsenfunktion auch unter Hormonersatztherapie angemessen zu überwachen.

Beeinträchtigung von Laboruntersuchungen

Ioversol kann 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 (Triiodthyronin)- und T4 (Tetraiodthyronin)-Bestimmungen bleiben unbeeinflusst.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis (6,125 mg/250 ml), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Metformin

Es ist davon berichtet worden, dass Laktazidose bei Patienten mit Niereninsuffizienz auftrat, die mit Metformin behandelt wurden, und die zum Zeitpunkt der Röntgenuntersuchung ein parenterales, iodiertes Kontrastmittel erhielten. Abhängig von der Beeinträchtigung der Nierenfunktion sollte erwogen werden, Metformin zwischen 48 Stunden vorher und dem Zeitpunkt der Kontrastmitteluntersuchung abzusetzen. Die Behandlung mit Metformin sollte nicht früher als 48

Stunden nach der Untersuchung wieder aufgenommen werden, und dies erst wenn die Nierenfunktion/das Serumkreatinin sich im Normbereich bewegt oder den Ausgangswert wieder erreicht hat.

Interleukin

In der Literatur wird berichtet, dass nach Applikation von Röntgenkontrastmitteln bei Patienten,

die mit Interleukin behandelt wurden, die im Abschnitt 4.8 *Nebenwirkungen* beschriebene Symptomatik vermehrt vorkommen kann. Die Ursache ist bisher ungeklärt. Nach Interleukingabe wurde laut Literatur eine Häufung bzw. ein verzögertes Auftreten dieser Ereignisse innerhalb von 2 Wochen beobachtet.

Diuretika

Bei einer durch Diuretika verursachten Dehydrierung besteht bei der Anwendung von iodhaltigen Kontrastmitteln ein erhöhtes Risiko für akutes Nierenversagen. Um eine ausreichende Hydratation vor der Verabreichung von Ioversol sicherzustellen, ist eine engmaschige Überwachung erforderlich. Es ist die geringste erforderliche Ioversol-Dosis anzuwenden, die zu einem diagnostischen Ergebnis führt.

Vasopressoren

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

Orale cholezystographische Wirkstoffe Die intravasale Verabreichung von Kontrastmitteln an Patienten, die kurz vorher ein Gallenblasen- röntgenkontrastmittel erhalten haben, sollte auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden, da bei einigen wenigen Patienten mit Leberfunktionsstörungen nierentoxische Reaktionen auftraten.

Arzneimittel, die die Krampfschwelle erniedrigen, wie z. B. Phenothiazinderivate, trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Analeptika, Neuroleptika, können insbesondere bei Patienten mit Epilepsie oder fokalen Hirnschäden die Auslösung eines Krampfanfalls begünstigen und sollten daher, wenn ärztlich vertretbar, 48 Stunden vor und bis zu 24 Stunden nach einer zerebralen Angiografie abgesetzt werden.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Unbedenklichkeit der Anwendung von Optiray während der Schwangerschaft ist bisher nicht erwiesen, auch wenn keine teratogenen Effekte von Ioversol in Tierstudien gefunden wurden. Es gibt allerdings keine adäquaten, kontrollierten Studien bei Schwangeren. Es ist nicht bekannt, ob Ioversol die Plazenta passieren kann oder ob es fetales Gewebe erreicht. Viele intravasale Kontrastmittel sind jedoch in der Lage, die Plazenta zu durchdringen und sie scheinen den Fetus auf passivem Weg zu erreichen. Da während dieser Zeit eine Strahlenexposition mit entsprechendem Risiko für den Fetus ohnehin vermieden werden soll, ist schon deshalb der Nutzen einer Röntgenuntersuchung mit Kontrastmittel besonders sorgfältig abzuwägen.

Ioversol enthält Iod, das eine fetale Dysthyreose hervorrufen kann, wenn die Untersuchung nach mehr als 14 Wochen Amenorrhoe stattfindet. Die Schilddrüsenfunktion von Neugeborenen ist während der ersten Lebenswoche engmaschig zu überwachen, 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

Es ist nicht bekannt, ob Ioversol in die Muttermilch sezerniert wird. Auf Grund von Untersuchungen mit anderen iodierten Röntgenkontrastmitteln ist jedoch zu vermuten, dass Ioversol in einer

Größenordnung von etwa 1% der verabreichten Dosis in die Muttermilch sezerniert wird. Falls Optiray aus zwingender Indikation in der Stillzeit verabreicht werden muss, sollte darum das Stillen nach der Kontrastmitteldosis für mindestens 24 Stunden unterbrochen werden, obwohl die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen beim Kind äußerst gering ist.

Fertilität

In den Prüfungen auf embryotoxische und teratogene Wirkungen an Ratten und Kaninchen wurden keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial festgestellt. Adäquate und kontrollierte klinische Fertilitätsstudien sind allerdings nicht durchgeführt worden.

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

Es sind keine Auswirkungen von Optiray (Ioversol) auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt. Wegen des Risikos von Reaktionen ist es für Patienten jedoch ratsam, 30 bis 60 Minuten nach der Anwendung von Optiray (Ioversol) nicht Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

4.8. Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben für Nebenwirkungen werden wie folgt definiert:

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. Jedoch können anfänglich milde Nebenwirkungen erste Anzeichen einer seltenen, schwerwiegenden, generalisierten Reaktion sein, die lebensbedrohlich und fatal sein kann. Solche Reaktionen betreffen hauptsächlich das kardiovaskuläre System. Leichte Missemfindungen werden nach der Gabe iodhaltiger Röntgenkontrastmittel sehr häufig beobachtet bei insgesamt 10%-50% der Patienten. Sie können sich z. B. als Hitze- oder Kältegefühl, Schmerzen bei der Injektion, oder vorübergehende, schlechte Geschmacksempfindung äußern. Andere Nebenwirkungen einschließlich mittelschwerer und schwerer Symptommatiken traten nach Optiray insgesamt bei 1,1% der Patienten auf; die häufigsten Symptome waren Übelkeit (0,4%), Hautreaktionen wie z. B. Urticaria oder Erythem (0,3%), und Erbrechen (0,1%). Alle übrigen Symptome fanden sich bei weniger als 0,1% der Patienten. Die meisten Nebenwirkungen zeigen sich während der ersten Minuten nach der Kontrastmittelgabe, Unverträglichkeitsreaktionen können aber auch mit zeitlicher Verzögerung nach mehreren Stunden bis einigen Tagen auftreten.

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Im Folgenden sind alle Symptome genannt, die bisher im Zusammenhang mit Optiray berichtet wurden, auch wenn die Ursachen nicht nachgewiesen sind.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten Rhinitis (einschließlich Niesen und geschwollener Nasenschleimhaut)

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Sehr selten Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten Überempfindlichkeits-/anaphylaktoide Reaktionen

Nicht bekannt anaphylaktischer Schock

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt vorübergehende neonatale Hypothyreose*

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten Verwirrtheit (einschließlich Desorientierung); Agitation; Angstgefühl

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich	Schwindel (einschließlich Benommenheit), Dysgeusie, Kopfschmerzen, Parästhesie
Selten	Synkope; Zittern
Sehr selten	Bewusstlosigkeit; Lähmung; Somnolenz; Sprachstörungen (einschließlich Aphasie und Dysphasie); Hypästhesie; Starre
Nicht bekannt	Krampfanfall; Dyskinesien; Amnesie; kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie

Augenerkrankungen

Selten	Verschwommenes Sehen; Schwellung der Augen; periorbitales Ödem
Sehr selten	allergische Konjunktivitis (einschließlich Augenirritation, Rötung der Bindehaut, Tränenfluss und Schwellung der Konjunktiven)
Nicht bekannt	vorübergehende Blindheit

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten Tinnitus

Herzerkrankungen

Selten	Tachykardie
Sehr selten	Bradykardie; Arrhythmien; Vorhofflimmern; Herzblock; EKG-Veränderungen; Angina pectoris;
Nicht bekannt	Herzstillstand; Kammerflimmern; Spasmus der Koronararterien; Extrasystolen; Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich	vorübergehend erhöhter Blutdruck
Selten	Hypotonie; Flushing
Sehr selten	Apoplex, Hypertonie; Phlebitis; Vasodilatation
Nicht bekannt	Schock; Thrombose; Gefäßspasmus; Zyanose; Blässe

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich	Niesen
Selten	Kehlkopfspasmen, Kehlkopfödem; Kehlkopfbstruktion (einschließlich Symptomen wie Halsenge und Stridor); Dyspnoe; verstopfte Nase; Halsirritation; Husten
Sehr selten	Lungenödem; Pharyngitis; Hypoxie
Nicht bekannt	Atemstillstand; Asthma; Bronchospasmus; Dysphonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig	Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen
Selten	Mundtrockenheit
Sehr selten	Bauchschmerzen; Zungenödem; Dysphagie; vermehrter Speichelfluss; Flatulenz; Sialoadenitis
Nicht bekannt	Diarrhö

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich	Urtikaria; Erythem; Juckreiz
Selten	Ausschlag
Sehr selten	Angioödeme; Hyperhidrose (einschließlich kalter Schweiß)
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) / Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN); Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom); akute generalisierte exanthemische Pustulose (AGEP); Erythema multiforme (EM)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten starker Harndrang
Sehr selten akute Nierenschädigung, abnorme Nierenfunktion (einschließlich akutes Nierenversagen); Hämaturie; Inkontinenz; Oligurie; verminderte Kreatinin-Clearance; erhöhte Blutharnstoffwerte
Nicht bekannt Anurie; Dysurie

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Nicht bekannt kongenitale Hypothyreose

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig allgemeines Wärmegefühl
Häufig Schmerzen
Selten Gesichtsoedeme (einschließlich Periorbitalödem); Rachenödem; Tremor; Schüttelfrost (einschließlich Kältegefühl)
Sehr selten Ödeme; Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerzen, Erythem, Zellulitis, Einblutungen, bis hin zu Gewebnekrosen insbesondere bei Paravasaten); Brustschmerzen; Asthenie (einschließlich Symptomen wie Unwohlsein, Müdigkeit, Apathie und Trägheit); anormales Gefühl
Nicht bekannt Fieber

*Schilddrüsenfunktionsstörungen wurden bei pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis 3 Jahren nach der Verabreichung von iodhaltigen röntgendichten Mitteln beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

1. Überempfindlichkeit 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
2. Vasovagale Reaktionen wie z. B. Schwindel oder Synkope, die durch die Kontrastmittelgabe selbst oder durch die Untersuchungsprozedur bedingt sein können.
3. Kardiologische Nebenwirkungen bei Herzkatheteruntersuchungen wie z.B. Angina pectoris, EKG-Veränderungen, Herzrhythmusstörungen, Erregungsleitungsstörungen und Koronarspasmen sind sehr selten und können durch die Kontrastmittelgabe selbst oder durch die Bewegungen des Katheters bedingt sein.
4. Nephrotoxische Reaktionen bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung oder renaler Vasopathie wie z.B. Nierenfunktionseinschränkungen mit Erhöhung des Kreatininwertes. Diese Nebenwirkungen sind in den meisten Fällen passager. In Einzelfällen wurde akutes Nierenversagen bekannt.
5. Neurotoxische Reaktionen nach intraarterieller Injektion wie z.B. Sehstörungen, Desorientierung, Lähmungserscheinungen, Krämpfe oder Amnesie. Solche Symptome sind im Regelfall vorübergehend und bilden sich innerhalb einiger Stunden oder Tage zurück. Patienten mit vorgeschädigter Blut-Hirn-Schranke haben ein erhöhtes Risiko, solche Reaktionen zu entwickeln.
6. Lokalreaktionen an der Injektionsstelle können in sehr seltenen Fällen auftreten und schließen Ausschläge, Schwellungen, Vasospasmen und Entzündungen ein. Solche Reaktionen treten

wahrscheinlich in den meisten Fällen in Folge von Extravasaten auf und bilden sich innerhalb von einigen Stunden spontan zurück. Ausgedehnte Paravasate können eine chirurgische Behandlung erfordern.

7. Bei paravasaler Injektion kann es in Einzelfällen zu stärkeren Gewebsreaktionen kommen, deren Ausmaß von der Menge und der Konzentration der ins Gewebe gelangten Kontrastmittellösung abhängt.

Kinder und Jugendliche

Optiray wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren aufgrund des Fehlens ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen in Kindern unter 18 Jahren sind in gleicher Weise wie in Erwachsenen zu erwarten. Eine vorübergehende Hypothyreose wurde bei Neugeborenen nach Gabe von iodierten 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Überdosierungen können lebensbedrohlich sein und betreffen meist das Herz-Kreislauf-System und die Atemwege. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen, ggf. einschließlich Dialyse.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Wasserlösliche nephrotrope nieder-osmolare Röntgenkontrastmittel; Ioversol
ATC-Code: V08AB07

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

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Untersuchungen haben ergeben, dass Ioversol eine geringe Plasmaproteinbindung aufweist, sich innerhalb des Blutes und des extrazellulären Flüssigkeitsraumes verteilt, und unverändert durch glomeruläre Filtration renal ausgeschieden wird. Die Bluteliminationshalbwertszeit beträgt etwa 90 Minuten. Mehr als 95% der verabreichten Dosis wurden innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden. Die Ausscheidung durch die Fäzes ist vernachlässigbar. In Patienten mit verminderter oder fehlender Nierenfunktion kann Optiray durch Dialyse aus dem Körper entfernt werden.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität,

Reproduktionstoxizität, Gentoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In den Untersuchungen zur akuten Toxizität lagen die LD50 -Werte (halbmaximal letale Dosen) für Ioversol nach i.v. Applikation bei Ratte und Maus zwischen 15 und 18 g Iod/kg.

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.

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

Untersuchungen zur Mutagenität verliefen negativ.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol
Trometamolhydrochlorid
Natriumkalziumedetat
Wasser für Injektionszwecke
1N Natronlauge und/oder 1N Salzsäure zur Einstellung des pH-Wertes

6.2. Inkompatibilitäten

Da keine Studien zu möglichen Inkompatibilitäten durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Dies gilt nicht für den Zusatz von Heparin, wie im Abschnitt 4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung* beschrieben.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Optiray ist zur einmaligen Anwendung bestimmt. In einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Kontrastmittellösung ist zu verwerfen.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung (im Umkarton) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Ferner ist Optiray vor Röntgenstrahlung zu schützen.

Optiray kann 1 Monat lang bei 37°C in einem Kontrastmittelwärmer mit Umluft aufbewahrt werden.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Optiray ist erhältlich in farblosen Behältnissen (Durchstechflaschen und Flaschen) aus Typ I Glas (EP), die mit 20 mm oder 32 mm Bromobutyl-Stopfen und Aluminiumkappen verschlossen sind.

1 x und 10 x 20 ml, 50 ml, 75 ml, 100 ml und 200 ml sowie 5 x, 6 x und 10 x 500 ml
Ferner ist Optiray 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.

Handgehaltene Spritzen: 1 x und 10 x 50 ml

Hochdruckspritzen: 1 x und 10 x 50 ml und 125 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Sollte Optiray gefroren sein oder Kristalle aufweisen, so muss untersucht werden, ob das Behältnis beschädigt ist. Ist es unbeschädigt, sollte auf Raumtemperatur erwärmt und kräftig geschüttelt werden, bis alle Kristalle gelöst sind.

Optiray wird in Einzeldosisbehältnissen geliefert und ist zur einmaligen Anwendung bestimmt. In einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Kontrastmittellösung ist zu verwerfen.

Folgende Hinweise gelten zusätzlich für die Anwendung der 500 ml-Infusionsflasche:

Optiray in 500 ml-Infusionsflaschen darf nur in Verbindung mit einem Injektomaten verwendet werden. Der Verbindungsschlauch vom Injektomaten zum Patienten muss nach jeder Untersuchung ausgewechselt werden, da er mit Blut kontaminiert ist. Am Ende des Untersuchungstages sind die in der Infusionsflasche verbliebenen Reste des Kontrastmittels sowie Anschlusschläuche und alle Einmalartikel des Injektorsystems zu verwerfen. Ergänzende Anwendungshinweise der jeweiligen Gerätehersteller sind zu beachten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Guerbet
BP 57400
95943 Roissy CdG Cedex
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-19416

9. DATUM DER ERTEILTEN ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. September 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. September 2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.