

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Optiray 240 mg Iod/ml Injektionslösung/
Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Optiray 240 enthält 509 mg Ioversol,
entsprechend einem Iodgehalt von
240 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung/Infusionslösung
Klare, farblose bis blass gelbe Lösung
Viskosität bei 37 °C 3,0 mPa · s
Viskosität bei 25 °C 4,6 mPa · s
Osmolalität 530 mOsm/kg H₂O
pH 6,0–7,4

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.
Optiray 240 wird angewendet bei Erwach-
senen zur Zerebral-, Peripher- und Abdo-
minalarteriografie unter Einbeziehung der
Digitalen Subtraktionsangiografie, Phlebo-
grafie, intravenösen Ausscheidungsurogra-
fie, 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 gel-
ten folgende Hinweise:

Computertomografie (CT)

Optiray 240 sollte als intravenöse Schnel-
linjektion, falls vorhanden, mittels Hoch-
druckinjektor verabreicht werden. Für lang-
same Scanner wird empfohlen, die Hälfte
der Dosis als Bolus, die restliche Dosis in-
nerhalb 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 In-
formationen während des Luftanhaltens er-
fasst. Um den Effekt der intravenösen Bolus-
injektion in der zu untersuchenden Region
zu optimieren (zeitlich unterschiedliche An-
reicherung in den einzelnen pathologisch
veränderten Geweben), wird die Verwen-
dung eines automatischen Hochdruckin-
jektors sowie die Verabfolgung als Bolus
empfohlen.

Bei der CT sind die erforderlichen Kontrast-
mittelmengen und die Applikationsgeschwin-
digkeiten abhängig von den zu untersuchen-
den Organen, der diagnostischen Frage-
stellung, insbesondere aber auch von dem
verfügbaren Gerät (z. B. Scan- und Bildauf-
bauzeiten). Bei langsamer arbeitenden Ap-
paraten ist die Infusion vorzuziehen, für die
schnellen Scanner die Bolusinjektion.

Soll das Arzneimittel mit einem automati-
schen Applikationssystem gegeben werden,
muss die Eignung für die beabsichtigte
Anwendung vom Medizinproduktehersteller
belegt sein. Die Anwendungshinweise der
Medizinprodukte sind unbedingt zu beach-
ten. Bei Säuglingen und Kleinkindern ver-
bietet sich der Einsatz eines automatischen
Applikationssystems.

Digitale Subtraktionsangiografie (DSA)

Die intraarterielle DSA führt in vielen Fällen
auch dann noch zu kontrastreichen Dar-
stellungen großer Gefäße sowie der Arte-
rien von Hals, Kopf, Nieren und Extremitäten,
wenn die Konzentration der jeweils einge-
setzten Ioversol-Lösung (Optiray 240, 300,
320, 350) zur konventionellen Angiografie
nicht ausreicht. Diese Methode empfiehlt
sich deshalb für Patienten mit einge-
schränkter Nierenfunktion.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von
Optiray 240 bei Kindern bis 18 Jahren ist
bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine
Daten vor. Für zerebrale, periphere und vis-
cerale Angiografie sowie für die Ausschei-
dungsurografie bei Kindern kann Optiray
300 verwendet werden.

Art der Anwendung

Intravasale Injektion oder Infusion.

Optiray kann im Allgemeinen einmal oder
mehrfach im Rahmen eines Untersuchungs-
ganges zur Anwendung kommen. Wieder-
holungsuntersuchungen 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, Ge-
wicht, Herz- und Nierenfunktion, Allgemei-
nzustand, klinischer Fragestellung, Unters-
suchungsmethode 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 Kontrastmittel-
dosis so gering wie möglich gehalten wer-
den (siehe auch Abschnitt 4.4 Besondere
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
für die Anwendung). Bei solchen Patienten
ist es ratsam, die Nierenfunktion über min-
destens drei Tage nach der Untersuchung
zu beobachten.

Angemessene Ausrüstung zur Reanimation
muss vorhanden sein. Intravasale Kontrast-
mittelgaben sind möglichst am liegenden
Patienten vorzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ioversol oder
einen der in Abschnitt 6.1 genannten sons-
tigen Bestandteile.
Schilddrüsenüberfunktion (manifeste Hy-
perthyreose).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Schwerwiegende oder tödliche Reaktionen
sind im Zusammenhang mit der Anwendung
von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln auf-
getreten. Unbedingte Voraussetzung für die
Arbeit mit Röntgenkontrastmitteln ist ge-
schultes medizinisches Personal sowie die
notwendige apparative Ausstattung (z. B.
EKG, künstliche Beatmung, ausreichende
Medikamente) zur Behandlung von Zwi-
schenfällen. 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 Röntgenkontrastmit-
teln können auch nach Anwendung Optiray
dosisunabhängige, pseudoallergische (aller-
goide) Reaktionen unterschiedlichen Schwere-
grades und heterogener Symptomatik auf-
treten. Diese Reaktionen manifestieren sich
gewöhnlich in Form von nicht schweren,
respiratorischen Symptomen oder Haut-
symptomen. 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 un-
regelmäßigen Auftretens im Einzelfall nicht
vorhersehbar. Es ist jedoch bekannt, dass
allergoide Kontrastmittelreaktionen vor al-
lem bei Patienten mit allergischer Disposi-
tion (Allergien) und/oder Asthma bronchiale
und bei Patienten mit bekannten Überemp-
findlichkeitsreaktionen auf Kontrastmittel
häufiger auftreten.

Bei Patienten mit Bronchialasthma ist ins-
besondere das Risiko des Auftretens von
Bronchospasmen erhöht.

Schwere, lebensbedrohliche, systemische
Überempfindlichkeitsreaktionen wie Arznei-
mittelexanthem/-wirkung mit Eosinophilie
und systemischen Symptomen, (DRESS-
Syndrom, drug reaction with eosinophilia
and systemic symptoms) sind von Patien-
ten nach der Gabe von Optiray berichtet
worden. Frühe oder späte Überempfind-
lichkeitsreaktionen wie z. B. Fieber oder
Lymphadenopathie können auch ohne
Exanthem vorkommen. Wenn solche Zei-
chen oder Symptome vorhanden sind, sollte
der Patient sofort daraufhin untersucht
werden.

Am Anfang jeder Kontrastmittelunters-
uchung sollte daher eine möglichst ausführ-
liche Anamnese hinsichtlich der oben ge-
nannten Risikofaktoren stehen. Bei Patien-
ten mit allergischer Diathese und bei Patien-
ten mit bekannter Überempfindlichkeitsre-
aktion ist die Indikation besonders streng
zu stellen. In solchen Fällen sollte vor der
Kontrastmitteluntersuchung eine Prämedi-
kation mit Antihistaminika und/oder Gluko-
kortikoiden erwogen werden. Es wird be-
richtet, dass eine solche Prämedikation
schwerwiegende, lebensbedrohliche Reak-
tionen nicht verhindert, aber deren Häufig-
keit und Schweregrad mindert.

Vorbereitung auf Notfälle

Unabhängig von Menge und Art der Ver-
abreichung können bereits geringfügige
allergoide Symptome erste Anzeichen einer

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	200	65–200
	300/320/350	150	50–100
Ganzkörper Bolusinjektion	240	200	30–100
	300/320/350	150	25–75
Ganzkörper Kurzinfusion	240	200	65–200
	300/320/350	150	50–150
Intravenöse Urografie**			
Erwachsene	240	200	65–100 (bis zu 2,6 ml/kg Körpergewicht)
	300/320	150	50–100 (bis zu 1,6/2,0 ml/kg Körpergewicht)
	350	140	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 periphervenös, 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.

schwerwiegenden behandlungsbedürftigen anaphylaktoiden Reaktion sein. Deswegen sollten iodierter 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.

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.

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 Kontraindikation), 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 in Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder Anurie, kombinierter Nieren- und 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, vorausgegangenem 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 Dehydratation 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. 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 Sichelzellerkrankung 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.

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-Kreislauf Reaktionen 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 Bypassen 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.

Katheterangiografische Kontrastmitteluntersuchungen

Katheterangiografische Kontrastmitteluntersuchungen sind mit den Risiken verbunden, atherosklerotische Plaques durch die Kathetermanipulationen und Kontrastmittelinjektionen 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 verursachen. 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.

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

Zerebralarteriografie

Bei Patienten mit fortgeschrittener Atherosklerose, schwerer Hypertonie, Herzdekomensation, 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 Thrombangiitis obliterans oder ascendierenden 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.

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 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 auftreten.

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 intravasculären Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln bestimmt werden.

Normale Serumkreatininwerte/Nierenfunktion: Die Behandlung mit Metformin soll spätestens zum Zeitpunkt der intravasculären 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.

Es ist nicht bekannt, ob Ioversol die menschliche Placenta überwindet und passiv das fetale Gewebe erreicht. Viele intravasale Kontrastmittel überwinden allerdings 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.

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 klin-gen 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 Symptommatiken 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 Kontrastmit-telgabe. Es wurden allerdings auch sehr selten verzögerte Reaktionen gemeldet, die bis zu einigen Tagen nach der Kontrastmit-telgabe auftraten.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

- Sehr selten Überempfindlichkeits-/anaphylaktoide Reaktionen
- Nicht bekannt Anaphylaktischer Schock

Endokrine Erkrankungen

- Nicht bekannt Akute hyperthyreote Zustände (z. B. thyreotoxische Krise) bei Patienten mit latenter Hyperthyreose; vorübergehende neonatale Hypothyreose

Psychiatrische Erkrankungen

- Sehr selten Verwirrtheit (einschließlich Desorientierung); Unruhe; Angstgefühl

Erkrankungen des Nervensystems

- Sehr selten Synkope; Zittern; Schwindel, Benommenheit; Kopfschmerzen; Parästhesie; Geschmacksstörungen
- Sehr selten Bewusstlosigkeit; Somnolenz; Hypästhesie; Sprachstörungen (einschließlich Dysarthrie und Aphasie)
- Nicht bekannt Hirninfarkt (der Kausalzusammenhang ist unklar); Lähmungserscheinungen; Krampfanfall; Dyskinesien; Amnesie

Augenerkrankungen

- Sehr selten Sehstörungen
- 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

Herzkrankungen

- Sehr selten Tachykardie
- Sehr selten Bradykardie; Arrhythmien; EKG-Veränderungen; Angina
- Nicht bekannt Herzstillstand; Kammerflimmern; Spasmus der Koronararterien; Vorhofflimmern; Überleitungsstörung (Herzblock); Zyanose; Extrasystolen; Palpitationen

Gefäßerkrankungen

- Sehr selten Blutdruckabfall; Flushing
- Sehr selten Blutdrucksteigerung; Phlebitis
- Nicht bekannt Schock; Thrombose; Gefäßspasmus

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Sehr selten Kehlkopfspasmen, Ödeme und Obstruktion (einschließlich Symptomen wie Halsenge und Stridor); Dyspnoe; Rhinitis (einschließlich Niesen und geschwollener Nasenschleimhaut); Halsirritation; Husten
- Sehr selten Lungenödem; Hypoxie
- Nicht bekannt Atemstillstand; Asthma; Bronchospasmus; Dysphonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

- Gelegentlich Übelkeit
- Sehr selten Erbrechen; Mundtrockenheit
- Sehr selten Bauchschmerzen; Zungenödem; Schluckstörungen; vermehrter Speichelfluss
- Nicht bekannt Diarrhö; Sialadenitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Gelegentlich Urtikaria

- Sehr selten Ausschlag; Erythem; Juckreiz
- Sehr selten Angioödem; starkes Schwitzen (einschließlich Kaltschweißigkeit)
- Nicht bekannt Stevens Johnson Syndrom; Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen; akutes generalisiertes pustulöses Exanthem; Erythema multiforme; Blässe

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

- Sehr selten Muskelkrämpfe
- Nicht bekannt Muskelschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Sehr selten Harndrang
- Sehr selten Nierenfunktionsstörungen mit erhöhten Kreatininwerten bis hin zu akutem Nierenversagen insbesondere bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion
- Nicht bekannt Anurie; Dysurie; Hämaturie; Inkontinenz; Nierenschäden und/oder tubuläre Nekrosen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Sehr häufig Allgemeines Wärmegefühl
- Häufig Schmerzen
- Sehr selten Gesichtsoedeme (einschließlich Symptomen wie Schwellungen des Auges und Periorbitalödeme); Schüttelfrost; Kältegefühl
- Sehr selten Ödeme; Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerzen, Erythem, Zellulitis, Einblutungen, bis hin zu Gewebnekrosen bei Paravasaten); Brustschmerzen; Schwächezustände (einschließlich Symptomen wie Unwohlsein, Müdigkeit und Trägheit); anormales Gefühl
- Nicht bekannt Fieber

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Allergoide bzw. anaphylaktoide Reaktionen
Überempfindlichkeits-/anaphylaktoide Reaktionen gehen meist einher mit milden bis moderaten Symptomen wie leichte angioneurotische Ödeme, Pruritus, Hautrötungen, Hautausschlägen, Urtikaria, Konjunktivitis mit Tränenfluss, Rhinitis, Niesen und Husten, aber auch mit Bronchospasmus, Laryngospasmus, Ödemen und Hypotonie. Diese Nebenwirkungen, die unabhängig von Menge und Art der Verabreichung auftreten können, können Vorboten eines beginnenden Schockzustandes sein. Schwere lebensbedrohliche Reaktionen (es wurden auch Todesfälle berichtet), die eine Notfallbehandlung erfordern, betreffen Vitalfunktionen des kardiovaskulären Systems, meist in Verbindung mit respiratorischen und zentralnervösen Reaktionen. Anaphylaktoide Reaktionen in Form eines Schocks sind

gekennzeichnet durch massiven Blutdruckabfall, Tachykardie, Dyspnoe, Unruhe, Zyanose, Blässe, Kaltschweißigkeit, Bewusstseinsstrübung oder -verlust und Atem- und Kreislaufstillstand. Der Blutdruckabfall kann auch verbunden sein mit einer Bradykardie (vasovagale Reaktion), aus der sich im weiteren Verlauf meist eine Tachykardie entwickelt.

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 Gewebnekrosen auftreten, die unter Umständen eines chirurgischen Eingriffs bedürfen.

Kinder und Jugendliche

Vorübergehende Hypothyreose wurde in Neugeborenen nach der Gabe von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln beobachtet. Es ist zu erwarten, dass Art, Häufigkeit, und Schweregrad anderer Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit denen bei Erwachsenen ist.

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 \pm 12) mit einer Verteilungshalbwertszeit von 15,5 min \pm 3,5 und wird durch glomeruläre Filtration mit einer Eliminationshalbwertszeit von 2,06 \pm 0,14 h renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit im Urin beträgt 1,88 h \pm 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 LD₅₀-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 240 Durchstechflaschen bestehen aus farblosen Behältnissen aus Typ I Glas (EP), die mit 32 mm Brombutyl-Stopfen und Aluminiumkappen verschlossen sind.

Ferner ist Optiray 240 in handgehaltenen 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 50 ml Lösung
10 Durchstechflaschen zu je 100 ml Lösung
10 Fertigspritzen zu je 50 ml Lösung

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 verworfen.

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

16284.01.00

**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

Februar 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt