

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ultravist 240 oplossing voor injectie en infusie

Ultravist 300 oplossing voor injectie en infusie

Ultravist 370 oplossing voor injectie en infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ultravist 240: 1 ml bevat 499 mg iopromide (overeenstemmend met 240 mg jodium)

Ultravist 300: 1 ml bevat 623 mg iopromide (overeenstemmend met 300 mg jodium)

Ultravist 370: 1 ml bevat 769 mg iopromide (overeenstemmend met 370 mg jodium)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

De fysisch-chemische kenmerken van de injecteerbare oplossingen van Ultravist bij de hieronder vermelde concentraties zijn:

	<b>Ultravist 240</b>	<b>Ultravist 300</b>	<b>Ultravist 370</b>
Jodium-concentratie (mg/ml)	240	300	370
Jodiumgehalte (g) per:			
Injectieflacon van 10ml	-	3,0	-
Injectieflacon van 20ml	-	6,0	-
Injectieflacon van 50ml	12,0	15,0	18,5
Injectieflacon van 100ml	-	30,0	37,0
Injectieflacon van 150ml	-	45,0	55,5
Injectieflacon van 200ml	48,0	60,0	74,0
Injectieflacon van 500ml	-	150,0	185,0
Contrastmiddelconcentratie (mg/ml)	499	623	769
Contrastmiddelgehalte (g) per:			
Injectieflacon van 10ml	-	6,2	-
Injectieflacon van 20ml	-	12,5	-
Injectieflacon van 50ml	24,9	31,2	38,4
Injectieflacon van 100ml	-	62,3	76,9
Injectieflacon van 150ml	-	93,5	115,3
Injectieflacon van 200ml	99,7	124,7	153,8
Injectieflacon van 500ml	-	311,7	384,4
Osmolaliteit (osm/kg H <sub>2</sub> O) bij 37 °C	0,48	0,59	0,77
Viscositeit (mPa.s) bij 20 °C	4,9	8,9	22,0
bij 37 °C	2,8	4,7	10,0
Soortelijk gewicht (g/ml) bij 20 °C	1,263	1,328	1,409
bij 37 °C	1,255	1,322	1,399
pH-waarde	6,5-8,0	6,5-8,0	6,5-8,0

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie en infusie.

Heldere, kleurloze tot bleekgele oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

- Ultravist 240

Contrastversterking bij de computertomografie (CT), digitale subtractie-angiografie (DSA), intraveneuze urografie, extremitetenflebografie, zichtbaar maken van lichaamsholten (b.v. artrografie, hysterosalpingografie, fistulografie) met uitzondering van myelografie, ventriculografie, cisternografie.

- Ultravist 300

- Contrastversterking bij de computertomografie (CT), digitale subtractie-angiografie (DSA), intraveneuze urografie, extremitetenflebografie, venografie, arteriografie, zichtbaar maken van lichaamsholten (b.v. artrografie, hysterosalpingografie, fistulografie) met uitzondering van myelografie, ventriculografie, cisternografie.
- Voor gebruik bij volwassen vrouwen bij contrastversterkte mammografie (CEM) om bekende of vermoede leasies van de borst te evalueren en op te sporen, als aanvulling op mammografie (met of zonder echografie) of als alternatief voor magnetic resonance imaging (MRI) als MRI gecontraïndiceerd of niet beschikbaar is.

- Ultravist 370

- Contrastversterking bij de computertomografie (CT), digitale subtractie-angiografie (DSA), intraveneuze urografie, arteriografie en in het bijzonder angiocardiografie, zichtbaar maken van lichaamsholten (b.v. artrografie, fistulografie) met uitzondering van myelografie, ventriculografie, cisternografie.

De injectieflacon van 200 ml Ultravist 370 is geïndiceerd bij angiografische onderzoeken waarbij grote hoeveelheden van een contrastmiddel met een hoog jodiumgehalte nodig zijn, zoals b.v. de angiocardiografie (met inbegrip van selectieve coronarografie en ventriculo-coronarografie) evenals de angiografie van grote vaten en de vergrotingsangiografie met een fijne-focusbuis.

- voor gebruik bij volwassen vrouwen bij contrastversterkte mammografie (CEM) om bekende of vermoede leasies van de borst te evalueren en op te sporen, als aanvulling op mammografie (met of zonder echografie) of als alternatief voor magnetic resonance imaging (MRI) als MRI gecontraïndiceerd of niet beschikbaar is.

De injectieflacons van 500 ml zijn enkel bestemd voor het toedienen van Ultravist met behulp van automatische injectie-apparaten.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### 4.2.1 Algemene informatie

- Voorafgaand aan gebruik opwarmen

Contrastmiddelen die voor toediening op lichaamstemperatuur zijn gebracht worden beter verdragen en kunnen door de geringere viscositeit makkelijker worden geïnjecteerd.

Voor aanvullende instructies zie rubriek ‘Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies’.

### 4.2.2 Dosering

#### 4.2.2.1 Dosering voor intravasculair gebruik

De dosering moet aan de leeftijd en het gewicht van de patiënt, aan de klinische vraag en aan de onderzoekstechniek worden aangepast.

De hieronder vermelde doses zijn slechts aanbevelingen en zijn normale doses voor gemiddelde normale volwassenen met een gewicht van 70 kg. De gegeven doses zijn bedoeld voor een enkele injectie of per kilo (kg) lichaamsgewicht, zoals hieronder is aangegeven.

Gewoonlijk worden doses tot maximaal 1,5 g jodium per kg lichaamsgewicht goed verdragen.

Aanbevolen doses voor enkelvoudige injecties:

#### Conventionele angiografie

Angiografie van de aortaboog	50 - 80 ml Ultravist 300
Selectieve angiografie	6 - 15 ml Ultravist 300
Thoracale aortografie	50 - 80 ml Ultravist 300/370
Abdominale aortografie	40 - 60 ml Ultravist 300

#### Arteriografie:

Bovenste ledematen	8 - 12 ml Ultravist 300
Onderste ledematen	20 - 30 ml Ultravist 300

#### Angiocardiografie:

Hartholten	40 -60 ml Ultravist 370
Intracoronair	5 - 8 ml Ultravist 370

#### Venografie:

Bovenste ledematen	50 - 60 ml Ultravist 240
of	15 - 30 ml Ultravist 300
Onderste ledematen	50 - 80 ml Ultravist 240
of	30 - 60 ml Ultravist 300

### **Intraveneuze digitale substractie angiografie (DSA)**

De intraveneuze injectie met 30 - 60 ml Ultravist 300/370 als bolus (infusiesnelheid: 8 - 12 ml/sec. in de vena cubitalis; 10 - 20 ml/sec. in de vena cava) wordt alleen aanbevolen voor het zichtbaar maken van de grote vaten van de romp. De hoeveelheid contrastvloeistof die in de aderen achterblijft, kan worden verminderd en diagnostisch worden gebruikt door de lijnen onmiddellijk na toediening door te spoelen met een bolus isotone natriumchloride-oplossing.

Volwassenen: 30 - 60 ml Ultravist 300/370

### **Intra-arteriële digitale substractie angiografie (DSA)**

De doseringen en concentraties die bij een conventionele angiografie worden gebruikt kunnen bij een intra-arterieel DSA worden verlaagd.

### **Computertomografie (CT)**

Steeds wanneer dit mogelijk is, moet Ultravist als i.v. bolus worden geïnjecteerd, bij voorkeur met behulp van een power-injector. Alleen bij langzame scanners moet ongeveer de helft van de totale dosis als bolus worden toegediend en de rest binnen 2-6 minuten om een relatief constante – hoewel niet maximale – bloedwaarde te garanderen.

Bij een spirale CT-scan is bij single-slice-, maar vooral bij multi-slice-technieken een snelle acquisitie van een hoeveelheid gegevens tijdens één ingehouden ademhaling mogelijk. Om het effect van de intraveneus toegediende bolus (80-150 ml Ultravist 300) in het betreffende gebied (piek, tijd en duur van de vergroting) te optimaliseren wordt het gebruik van een automatische power-injector en bolus-tracking ten sterkste aanbevolen.

#### *Total body CT*

Bij computertomografie zijn de noodzakelijke doses contrastmiddel en de toedieningssnelheid afhankelijk van de te onderzoeken organen, het diagnostische probleem en, met name, de verschillende scan- en beeldreconstructietijden van de gebruikte scanners.

#### *Craniale CT*

Volwassenen:

Ultravist 240: 1,5 – 2,5 ml/kg lichaamsgewicht

Ultravist 300: 1,0 – 2,0 ml/kg lichaamsgewicht

Ultravist 370: 1,0 – 1,5 ml/kg lichaamsgewicht

### **Contrastversterkte mammografie (CEM)**

Ultravist moet intraveneus worden geïnjecteerd, bij voorkeur met behulp van een power injector. De beeldopname begint ongeveer 2 minuten na de toediening van het contrastmiddel.

Volwassenen:

Ultravist 300/370: 1,5 ml/kg lichaamsgewicht.

## Intraveneuze urografie

Het fysiologisch slechte concentratievermogen van de nog onrijpe nefron van infantiele nieren vraagt een relatief hoge dosis contrastmiddel.

De volgende doses worden aanbevolen.

Pasgeborenen (< 1 maand)	1,2 g I/kg lichaamsgewicht	= 5,0 ml/kg lichaamsgewicht Ultravist 240 = 4,0 ml/kg lichaamsgewicht Ultravist 300 = 3,2 ml/kg lichaamsgewicht Ultravist 370
Baby's en peuters (1 maand – 2 jaar)	1,0 g I/kg lichaamsgewicht	= 4,2 ml/kg lichaamsgewicht Ultravist 240 = 3,3 ml/kg lichaamsgewicht Ultravist 300 = 2,7 ml/kg lichaamsgewicht Ultravist 370
Kinderen (2 – 11 jaar)	0,5 g I/kg lichaamsgewicht	= 2,1 ml/kg lichaamsgewicht Ultravist 240 = 1,7 ml/kg lichaamsgewicht Ultravist 300 = 1,4 ml/kg lichaamsgewicht Ultravist 370
Adolescenten en volwassenen	0,3 g I/kg lichaamsgewicht	= 1,3 ml/kg lichaamsgewicht Ultravist 240 = 1,0 ml/kg lichaamsgewicht Ultravist 300 = 0,8 ml/kg lichaamsgewicht Ultravist 370

Bij volwassenen is het mogelijk de dosis te verhogen als dit bij speciale indicaties noodzakelijk wordt geacht.

### *Opnametijden:*

Wanneer de hierboven vermelde dosisrichtlijnen in acht worden genomen en wanneer Ultravist 300/370 gedurende 1 tot 2 minuten (3 - 5 minuten bij gebruik van Ultravist 240) wordt toegediend, dan is de renale parenchyma gewoonlijk 3 tot 5 minuten (5 - 10 minuten bij gebruik van Ultravist 240) na aanvang van de toediening in hoge mate radiopaak en voor de renale pelvis met de urinewegen is dit 8 tot 15 minuten (12 - 20 minuten bij gebruik van Ultravist 240) na aanvang van de toediening het geval. De eerstgenoemde tijd moet voor jongere patiënten worden gekozen en de daarna genoemde tijd voor oudere patiënten.

Gewoonlijk is het aan te raden de eerste film al 2 – 3 minuten na toediening van het contrastmiddel te maken. Bij pasgeborenen, baby's en peuters en bij patiënten met een gestoorde nierfunctie is het mogelijk dat bij later genomen opnamen de weergave van de urinewegen beter is.

### **4.2.2.2 Dosering voor gebruik in lichaamsholten**

Tijdens artrografie en hysterosalpingografie moeten injecties met contrastmiddel door middel van fluoroscopie worden bewaakt.

Aanbevolen doses voor enkelvoudige onderzoeken:

De dosis kan variëren afhankelijk van de leeftijd, het gewicht en de algehele toestand van de patiënt. Deze varieert ook afhankelijk van het klinische probleem, de onderzoekstechniek en het te

onderzoeken gebied. De hieronder vermelde doses zijn slechts aanbevelingen en zijn gemiddelde doses voor normale volwassenen.

#### **Artrografie:**

5 - 15 ml Ultravist 240/300/370

#### **Hysterosalpingografie:**

10 - 25 ml Ultravist 240

#### **Overige:**

De dosis is over het algemeen afhankelijk van de klinische vraag en de omvang van de in beeld te brengen structuur.

### **4.2.3 Aanvullende informatie over speciale populaties**

#### **4.2.3.1 Pasgeborenen (< 1 maand) en zuigelingen (1 maand -2 jaar)**

Jonge zuigelingen (leeftijd < 1 jaar) en vooral pasgeborenen zijn vatbaar voor verstoring van het elektrolytenevenwicht en hemodynamische veranderingen. De toe te dienen dosis contrastmiddel, de technische prestaties van de radiologische procedure en de status van de patiënt moeten zorgvuldig worden afgewogen.

#### **4.2.3.2 Bejaarde populatie (65 jaar en ouder)**

In een klinisch onderzoek werden geen verschillen in farmacokinetiek van iopromide waargenomen tussen bejaarden (65 jaar en ouder) en jongere patiënten. Daarom is er geen andere speciale aanbeveling voor een doseringsaanpassing te geven voor bejaarde patiënten dan die beschreven in de rubriek 'Dosering'.

#### **4.2.3.3 Patiënten met leverinsufficiëntie**

De eliminatie van iopromide wordt niet beïnvloed door een verstoorde leverfunctie omdat slechts ongeveer 2% van de dosis geëlimineerd wordt via de feces en iopromide niet gemetaboliseerd wordt. Een doseringsaanpassing wordt niet nodig geacht bij patiënten met leverinsufficiëntie.

#### **4.2.3.4 Behandeling van patiënten met een nierfunctiestoornis**

Aangezien iopromide bijna uitsluitend in onveranderde vorm via de nieren wordt uitgescheiden, is de eliminatie van iopromide verlengd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Om het risico op verergering van contrastmiddel geïnduceerde nierschade te verminderen bij patiënten met een bestaande nierfunctiestoornis, moet de kleinst mogelijke dosis gebruikt worden bij deze patiënten (zie ook de rubrieken 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik' en 'Farmacokinetische eigenschappen').

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### **4.4.1 Voor alle indicaties**

##### **4.4.1.1 Overgevoelighedsreacties**

Ultravist kan in verband gebracht worden met anafylactoïde reacties / overgevoeligheid of andere idiosyncratische reacties gekenmerkt door cardiovasculaire, ademhalings- en cutane verschijnselen.

Allergieachtige reacties van lichte tot ernstige reacties, inclusief shock, zijn mogelijk (zie rubriek 'Bijwerkingen'). De meeste van deze reacties treden op binnen 30 minuten na de toediening. Vertraagde reacties (na uren of dagen) kunnen echter optreden.

Het risico op overgevoelighedsreacties is hoger in geval van:

- eerdere reactie op contrastmedium
- voorgeschiedenis van astma bronchiale of andere allergische stoornissen

Een heel zorgvuldige beoordeling van de risico's/voordelen is noodzakelijk bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor Ultravist of voor een van de hulpstoffen van Ultravist, of met een bekende overgevoelighedsreactie op een ander jodiumhoudend contrastmiddel als gevolg van een verhoogd risico van overgevoelighedsreacties (inclusief ernstige reacties).

Dergelijke bijwerkingen zijn echter onregelmatig en onvoorspelbaar van aard.

Patiënten die dergelijke reacties krijgen bij de inname van bètablokkers kunnen resistent zijn voor effecten van bèta-agonisten (zie ook rubriek 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie').

In geval van een ernstige overgevoelighedsreactie zijn patiënten met cardiovasculaire aandoeningen gevoeliger voor ernstige of zelfs fatale resultaten.

Vanwege de mogelijkheid van ernstige overgevoelighedsreacties na toediening, is observatie van de patiënt na de procedure aanbevolen.

Men moet bij alle patiënten klaarstaan met noodhulp.

Bij patiënten met een hoger risico op acute allergieachtige reacties, patiënten met een eerder matige of ernstige acute reactie, astma of allergie die medische behandeling vereist, kan premedicatie met een corticosteroïdesschema overwogen worden.

##### **4.4.1.2 Ernstige huidreacties**

Ernstige huidreacties (SCAR's, severe cutaneous adverse reactions), waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), een geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) en acute

gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn in verband met de toediening van iopromide gemeld met onbekende frequentie.

Patiënten moeten worden voorgelicht over de klachten en symptomen, en zij moeten nauwlettend worden gemonitord op huidreacties.

Bij kinderen kan het eerste optreden van huiduitslag onterecht worden aangezien als een infectie. Artsen moeten de mogelijkheid van een reactie op iopromide overwegen bij kinderen die tekenen van huiduitslag en koorts ontwikkelen.

De meeste van deze reacties kunnen binnen 8 weken optreden (AGEP: 1–12 dagen, DRESS: 2–8 weken, SJS/TEN: 5 dagen tot maximaal 8 weken).

Indien de patiënt een ernstige reactie, zoals SJS, TEN, AGEP of DRESS, heeft ontwikkeld tijdens het gebruik van iopromide, mag iopromide op geen enkel moment opnieuw worden toegediend aan deze patiënt.

#### **4.4.1.3 Schildklierdisfunctie**

Met name bij patiënten die bekend zijn met hyperthyreoïdie of struma of waarbij dit wordt vermoed, is een zeer zorgvuldige afweging van de risico's/voordelen noodzakelijk omdat jodiumhoudend contrastmiddel bij deze patiënten hyperthyreoïdie en een thyreotoxische crisis kan veroorzaken. Bij patiënten die bekend zijn met hyperthyreoïdie of waarbij dit wordt vermoed kan het testen van de schildklierfunctie voorafgaand aan toediening van Ultravist en/of preventieve thyreostatische medicatie worden overwogen.

Schildklierfunctietests die wijzen op hypothyreoïdie of tijdelijke schildkliersuppressie zijn gemeld na toediening van jodiumhoudend contrast aan volwassen en pediatrie patiënten. Het potentiële risico op hypothyreoïdie bij patiënten met bekende of vermoede schildklierandoeningen moet worden geëvalueerd voordat jodiumhoudende contrastmiddelen worden gebruikt.

Pediatrie populatie:

Schildklierdisfunctie die wordt gekarakteriseerd door hypothyroïdisme of transiente thyroïde suppressie is gerapporteerd na zowel enkelvoudige als meervoudige blootstelling van pediatrie patiënten jonger dan 3 jaar aan geïoniseerde contrastmedia (ICM).

De gerapporteerde incidentie ligt tussen 1% en 15%, afhankelijk van de leeftijd van de patiënt en van de dosering van het geïoniseerde contrastmedium. De thyroïde disfunctie wordt in het algemeen vaker gezien bij neonaten en premature kinderen. Neonaten kunnen tijdens de zwangerschap ook via de moeder blootgesteld worden.

Een jongere leeftijd, een zeer laag geboortegewicht, prematuriteit, onderliggende medische aandoeningen met een invloed op de schildklierfunctie, opname op de pediatrie of neonatale intensive care en congenitale hartaandoeningen zijn geassocieerd met een toegenomen risico op hypothyroïdisme na blootstelling aan ICM.

Pediatrie patiënten met congenitale hartaandoeningen lopen mogelijk het grootste risico omdat vaak hoge doseringen contrastmiddel nodig zijn tijdens de invasieve cardiale procedures.

Een verminderd actieve schildklier tijdens het vroege leven kan schadelijk zijn voor cognitieve en neurologische ontwikkeling en schildklierhormoonvervangende therapie kan nodig zijn.



Individualiseer de monitoring van de schildklierfunctie na blootstelling aan ICM op basis van onderliggende risicofactoren, met name bij pasgeboren en vroeggeboren neonaten.

#### 4.4.1.4 CZS-stoornissen

Patiënten met CZS-stoornissen kunnen een hoger risico lopen op neurologische complicaties als gevolg van de toediening van Ultravist. Neurologische complicaties komen vaker voor bij cerebrale angiografie en aanverwante procedures.

Encefalopathie is gemeld bij het gebruik van iopromide (zie rubriek 4.8). Door contrastmiddel geïnduceerde encefalopathie kan zich manifesteren met klachten en symptomen van neurologische disfunctie, zoals hoofdpijn, een verstoord gezichtsvermogen, corticale blindheid, verwardheid, insulten, verlies van coördinatie, hemiparese, afasie, bewusteloosheid, coma en cerebraal oedeem. Symptomen treden meestal op binnen enkele minuten tot uren na toediening van iopromide en verdwijnen over het algemeen binnen enkele dagen.

Voorzichtigheid is geboden in situaties waarin u wat last kunt hebben van een verlaagde toevalsdrempel, zoals een voorgeschiedenis van toevallen en het gebruik van bepaalde gelijktijdige medicatie.

Factoren die de permeabiliteit van de bloed-hersenenbarrière verhogen, bevorderen de passage van contrastmiddel in het hersenweefsel, wat mogelijk kan leiden tot CZS-reacties, bijvoorbeeld encefalopathie.

Als door contrastmiddel geïnduceerde encefalopathie wordt vermoed, moet een passende medische behandeling worden gestart en mag iopromide niet opnieuw worden toegediend.

#### 4.4.1.5 Hydratatie

Er moet gezorgd worden voor adequate hydratatie bij alle patiënten vóór intravasculaire toediening van Ultravist, (zie ook de rubriek 'Intravasculair gebruik' – 'Acute nierschade'). Dit geldt vooral voor patiënten met risicofactoren voor een verminderde nierfunctie, zoals patiënten met multipel myeloom, diabetes mellitus, polyurie, oligurie, hyperurikemie, en voor pasgeborenen, zuigelingen, kleine kinderen en bejaarde patiënten.

Een voldoende hydratatiestatus moet verzekerd zijn bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Anderzijds wordt het profylactisch intraveneus toedienen van vocht bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) niet aanbevolen omdat de bijkomende voordelen voor de nierveiligheid niet werden aangetoond. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) en cardiale comorbiditeit, kan het profylactisch intraveneus toedienen van vocht leiden tot een verhoging van ernstige cardiale complicaties. Zie paragrafen 4.4.2.1 *Acute nierschade*, 4.4.2.2 *Hart- en vaataandoeningen* en 4.8.2 *Samenvattende tabel van de bijwerkingen*. Indien er profylactisch intraveneus vocht wordt toegediend, wordt monitoring van de hartfunctieparameters aanbevolen.

#### 4.4.1.6 Angst

Uitgesproken toestanden van opwindning, angst en pijn kunnen het risico verhogen op bijwerkingen of reacties op het contrastmiddel versterken. Bij deze patiënten moet er gezorgd worden voor verlichting van de angsttoestand.

#### **4.4.1.7 Vooraf testen**

Gevoeligheidstests met een kleine testdosis contrastmiddel zijn niet aanbevolen, omdat ze geen voorspellende waarde hebben. Bovendien hebben de gevoeligheidstests soms zelf geleid tot ernstige en zelfs fatale overgevoelighedsreacties.

#### **4.4.2 Intravasculair gebruik**

##### **4.4.2.1 Acute nierschade**

Na intravasculaire toediening van Ultravist kan zich post-contrast acute nierschade (PC-AKI) voordoen, die zich uit als een stoornis van de nierfunctie van voorbijgaande aard. In sommige gevallen kan zich een acuut nierfalen voordoen.

Tot de risicofactoren behoren onder meer:

- reeds bestaande nierinsufficiëntie (zie paragraaf 4.2.3.4 Behandeling van patiënten met een nierfunctiestoornis)
- dehydratie (zie paragraaf 4.4.1.5 Hydratie)
- diabetes mellitus
- multipole myelomen / paraproteïnemie
- herhaalde en/of hoge doses Ultravist

Patiënten met een matige tot ernstige (eGFR 44-30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) of een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), lopen een verhoogd risico op Post-Contrast Acute Kidney Injury (PC-AKI) bij intra-arteriële toediening van contrastmiddelen en op first-pass blootstelling van de nieren.

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lopen een verhoogd risico op PC-AKI bij intraveneuze or intra-arteriële toediening met second-pass blootstelling van de nieren (zie paragraaf 4.4.1.5 Hydratie).

Patiënten die dialyse ondergaan, als er geen restfunctie is in de nieren, mogen Ultravist ontvangen voor radiologische procedures omdat jodiumhoudend contrastmiddel via het dialyseproces wordt uitgescheiden.

##### **4.4.2.2 Hart- en vaataandoening**

Patiënten met een ernstige hartaandoening of ernstig coronarialijden lopen een hoger risico op klinisch relevante hemodynamische veranderingen en aritmie.

De intravasculaire injectie van Ultravist kan pulmonaal oedeem veroorzaken bij patiënten met hartfalen.

##### **4.4.2.3 Feochromocytoom**

Patiënten met feochromocytoom kunnen een hoger risico vertonen voor een hypertensieve crisis.

#### 4.4.2.4 Myasthenia gravis

Door toediening van Ultravist kunnen de symptomen van myasthenia gravis verergeren.

#### 4.4.2.5 Trombo-embolische voorvallen

Een eigenschap van niet-ionisch contrastmiddel is de lage interferentie met de normale fysiologische functies. Als gevolg hiervan heeft niet-ionisch contrastmiddel in vitro een geringere, anticoagulerende werking dan ionische middelen. Naast het contrastmiddel kunnen talrijke factoren, inclusief de lengte van de procedure, het aantal injecties, het materiaal van de katheter en de injectiespuit, de onderliggende ziekte-toestand en gelijktijdige medicatie, mogelijk bijdragen aan de ontwikkeling van trombo-embolische voorvallen. Daarom moet men zich hiervan bij het uitvoeren van een vasculaire katheterisatieprocedure bewust zijn en uiterst nauwkeurig aandacht geven aan de angiografische techniek en de katheter frequent doorspoelen met fysiologisch zout (met daaraan indien mogelijk heparine toegevoegd) en de lengte van de procedure minimaliseren om het risico van procedure-gerelateerde trombose en embolie te minimaliseren.

#### 4.4.3 Contrastversterkte mammografie (CEM)

Contrastversterkte mammografie resulteert in een hogere patiëntblootstelling aan ioniserende straling dan standaard mammografie. De stralingsdosis is afhankelijk van de dikte van de borst, het type mammografisch apparaat en de systeeminstellingen van het apparaat.

De totale stralingsdosis bij CEM blijft onder de drempelwaarde die in internationale richtlijnen gedefinieerd is voor mammografie (minder dan 3 mGy).

#### 4.4.4 Informatie over hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Biguaniden (metformine): bij patiënten met acuut nierfalen of ernstige chronische nieraandoeningen kan de eliminatie van biguaniden verstoord zijn, wat leidt tot opstapeling en ontwikkeling van melkzuuracidose. Aangezien het gebruik van Ultravist kan leiden tot een nierfunctiestoornis of een verergering van een nierfunctiestoornis, kunnen patiënten behandeld met metformine een hoger risico lopen op het ontstaan van melkzuuracidose, vooral die met een voorafgaande nierfunctiestoornis (zie rubriek 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik' – onderdeel 'Intravasculair gebruik' – 'Acute nierschade').

De toediening van metformine dient tijdelijk onderbroken te worden, ten laatste vanaf het moment van toediening van het jodiumhoudende contrastmiddel, bij patiënten met een eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bij intraveneuze toediening of bij intra-arteriële toediening met second-pass renale blootstelling van de jodiumhoudende contrastmiddelen, of bij patiënten met een eGFR < 45ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bij toedieningen met first-pass renale blootstelling. De metformine moet 48 uur na toediening van het contrastmiddel weer worden gestart als het serumcreatinine/eGFR niet is veranderd ten opzichte van het niveau voor het beeldvormende onderzoek. Wanneer de eGFR boven deze waarden ligt, kan de toediening van metformine voortgezet worden, mits de hydratatiestatus adequaat is.

Interleukine-2: eerdere behandeling (tot verscheidene weken) met Interleukine-2 wordt in verband gebracht met een verhoogd risico van een vertraagde reactie op Ultravist.

Radio-isotopen: diagnose en behandeling van schildklierandoeningen met thyreotrope radio-isotopen kan tot verscheidene weken na toediening van Ultravist door een verminderde opname van radio-isotopen worden belemmerd.

Nefrotoxische geneesmiddelen: het gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen (bijvoorbeeld NSAIDs, aminoglycosiden, cisplatinum) dient tijdelijk te worden gestaakt bij onderzoek van patiënten met een eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bij intraveneuze toediening of bij intra-arteriële toediening met second-pass renale blootstelling van de jodiumhoudende contrastmiddelen, of bij patiënten met een eGFR < 45ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bij toedieningen met first-pass renale blootstelling.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **4.6.1 Zwangerschap**

Er is geen afdoende en goed-gecontroleerd onderzoek bij zwangere vrouwen verricht. De veiligheid van het gebruik van niet-ionische contrastmiddelen bij zwangere patiënten is niet voldoende aangetoond. Omdat, waar mogelijk, blootstelling aan straling tijdens de zwangerschap moet worden vermeden, moeten de voordelen van een röntgenonderzoek, met of zonder contrastmiddel, zorgvuldig tegen het mogelijke risico worden afgewogen.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling na diagnostische toediening van iopromide bij mensen.

### **4.6.2 Borstvoeding**

Bij baby's die borstvoeding krijgen is de veiligheid van Ultravist niet onderzocht. Contrastmiddelen worden slecht in de borstvoeding uitgescheiden. Schade voor de baby die borstvoeding krijgt is niet waarschijnlijk (zie ook rubriek 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik' – onderdeel 'Schildklierdisfunctie').

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Geen gegevens beschikbaar.

## **4.8 Bijwerkingen**

### **4.8.1 Samenvatting van het veiligheidsprofiel**

Het algemene veiligheidsprofiel van Ultravist is gebaseerd op gegevens verkregen in marktvooronderzoek bij meer dan 3 900 patiënten en onderzoeken na het in de handel brengen bij meer dan 74 000 patiënten, en gegevens van spontane meldingen en de literatuur.

De vaakst waargenomen bijwerkingen ( $\geq 4\%$ ) bij patiënten die Ultravist krijgen, zijn hoofdpijn, misselijkheid en vasodilatatie.

De meest ernstigste bijwerkingen bij patiënten die Ultravist krijgen, zijn anafylactoïde shock, ademhalingsstilstand, bronchospasme, laryngeaal oedeem, faryngeaal oedeem, astma, coma, herseninfarct, beroerte, hersenoedeem, convulsies, aritmie, hartstilstand, myocardischemie, myocardinfarct, hartfalen, bradycardie, cyanosis, hypotensie, shock, dyspnoe, longoedeem, ademhalingsinsufficiëntie en aspiratie.

#### 4.8.2 Samenvattende tabel van de bijwerkingen

De waargenomen bijwerkingen met Ultravist worden in de tabel hieronder weergegeven. Ze zijn geclassificeerd volgens systeem/orgaanklassen (MedDRA versie 13.0). De meest geschikte MedDRA-term wordt gebruikt om een bepaalde reactie te beschrijven met de synoniemen en daarmee verband houdende aandoeningen.

Bijwerkingen uit klinisch onderzoek worden geclassificeerd naar hun frequentie. De frequentiegroepen zijn gedefinieerd naar de volgende conventie:

vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ),  
soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ),  
zelden ( $\geq 1/10000$  tot  $< 1/1000$ ).

De bijwerkingen die alleen werden gemeld na het in de handel brengen en waarvoor er geen frequentie geschat kon worden, staan vermeld onder “niet bekend”.

**Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in klinisch onderzoek of na het in de handel brengen bij patiënten behandeld met Ultravist**

Systeem / orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid / anafylactoïde reacties (anafylactoïde shock <sup>§</sup> )*), ademhalingsstilstand <sup>§</sup> )*), bronchospasme*), laryngeaal*) / faryngeaal*) / gezichtsoedeem, tongoedeem <sup>§</sup> ), laryngeale / faryngeale spasme <sup>§</sup> ), astma <sup>§</sup> )*), conjunctivitis <sup>§</sup> ), traanproductie <sup>§</sup> ), niezen, hoesten, mucosaal oedeem, rhinitis <sup>§</sup> ), heesheid <sup>§</sup> ), keelirritatie <sup>§</sup> ), netelroos, jeuk, angio-oedeem)		
Endocriene aandoeningen				Thyrotoxische crisis, Schildklierstoornissen

<b>Systeem / orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Psychische stoornissen			Angst	
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, Hoofdpijn, Dysgeusie	Vasovagale reacties, Toestand van verwarring, Rusteloosheid, Paresthesie / hypoesthesie, slaperigheid		Coma*), Cerebrale ischemie / infarct*), Beroerte*), Hersenoedeem <sup>a) *</sup> , Convulsies*), Voorbijgaande corticale blindheid <sup>a)</sup> , Bewustzijnsverlies, Agitatie, Amnesie, Tremor, Sprakestoornissen, Paresis / paralyse, Door contrastmiddel geïnduceerde encefalopathie
Oogaandoeningen	Wazig zien / gestoord gezichtsvermogen			
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Gehoorstoornissen
Hartaandoeningen	Pijn in de borstkas / ongemak	Aritmie *)	Hartstilstand*), Myocardische*), Palpitaties	Myocardinfarct*), Hartfalen*), Bradycardie*), Tachycardie, Cyanosis*)
Bloedvataandoeningen	Hypertensie Vasodilatatie	Hypotensie *)		Shock *) Trombo-embolische voorvallen <sup>a)</sup> Vasospasme <sup>a)</sup>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspnoe*)		Longoedeem*), Ademhalingsinsufficiëntie*), Aspiratie*)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Overgeven, Misselijkheid	Buikpijn		Slikstoornissen, Vergrote speekselklieren, Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen				Bulleuze aandoeningen (bv. Stevens-johnson- of lyell-syndroom), Uitslag, Erytheem, Hyperhidrose, Acute gegeneraliseerde

Systeem / orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
				exanthemateuze pustulose, Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen
Bot-, skeletspierstelsel en bindweefselaandoeningen				Compartimentsyndroom in geval van extravasatie <sup>a)</sup>
Nier- en urinewegaandoeningen				Nierfunctiestoornis <sup>a)</sup> , Acuut nierfalen <sup>a)</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn, Reacties op de aanprikplaats (van verschillende aard, zoals pijn, warmte <sup>§)</sup> , oedeem <sup>§)</sup> , ontsteking <sup>§)</sup> en weke weefsels <sup>§)</sup> in geval van extravasatie), Warmteopwellingen	Oedeem		Malaise, Koude rillingen, Bleke gelaatskleur
Onderzoeken				Fluctuatie in lichaamstemperatuur

<sup>\*)</sup> levensbedreigende en/of fatale gevallen werden gemeld

<sup>a)</sup> uitsluitend voor intravasculair gebruik

<sup>§)</sup> alleen waargenomen tijdens het toezicht na het in de handel brengen (frequentie niet bekend)

De meeste reacties na gebruik in lichaamsholten treden enkele uren na de toediening op.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

#### **België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

De resultaten van acuut toxiciteitsonderzoek bij dieren wijzen niet op een risico van acute intoxicatie na gebruik van Ultravist.

### 4.9.1 Intravasculaire overdosis

De symptomen kunnen onder meer bestaan uit een verstoord vocht- en elektrolytenevenwicht, nierfalen, cardiovasculaire en pulmonale complicaties.

In geval van onopzettelijke intravasculaire overdosering, is het raadzaam om toezicht te houden op de lichaamsvochten, elektrolyten, en nierfunctie. De behandeling van een overdosis moet gericht zijn op ondersteuning van de vitale functies.

Ultravist is dialyseerbaar (zie rubriek 5.2, “Pharmacokinetische eigenschappen”).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: wateroplosbaar, nefrotroop, laag osmolair contrastmiddel voor radiografie

ATC-code: V08AB05

De contrastgevende stof in de Ultravist-samenstelling is een iopromide, een niet-ionisch, wateroplosbare, tri-jodo-afgeleide verbinding van isoftaalzuur met een moleculair gewicht van 791,12 waarin het stevig gebonden jodium de röntgenstralen absorbeert.

Injectie van iopromide maakt de vaten of lichaamsholten opaak stroomafwaarts van de injectieplaats, waardoor de interne structuren zichtbaar worden, tot de verdunning te sterk wordt.

### Contrastversterkte mammografie (CEM)

Negen studies met in totaal 1,531 patiënten waren gericht op de diagnostische prestaties in relevante toepassingsgebieden.

In studies waarin vermoede borstlaesies werden geëvalueerd, toonde CEM een sensitiviteit van 96,9% tot 100% en een specificiteit tussen de 69,7% en 87%, in vergelijking toonde digitale mammografie een sensitiviteit van 96,9% en een specificiteit van 42,0%.

In vergelijkende studies die de nauwkeurigheid van CEM evalueerden ten opzichte van andere diagnostische modaliteiten, toonde CEM een verschil in sensitiviteit en in negatief voorspellende waarde in vergelijking met MRI. (sensitiviteit 100% versus 93%;  $p=0,04$  en NPV 100% versus 65%;  $p<0,001$ ).



Verder toonde CEM ten opzichte van full field digitale mammografie (FFDM) gecombineerd met echografie een sensitiviteit van 92,3% versus 89,8% ( $p < 0,05$ ), een positief voorspellende waarde (PPV) van 93% versus 88,7% ( $p < 0,01$ ) en een nauwkeurigheid van 90,2% versus 87% ( $p < 0,05$ ).

Bij patiënten met MRI-contraindicaties, correleerden zowel mammografie als CEM-classificatie significant met de histopathologische classificatie. CEM toonde een sensitiviteit van 98,8% en een specificiteit van 54,6% versus 89,2% en respectievelijk 36,4% voor mammografie.

In studies die de pre-chirurgische beoordeling en stadiëring van borstkanker evalueerden toonde CEM een sensitiviteit, specificiteit, PPV, NPV en nauwkeurigheid van 93%, 98%, 90%, 98% en 97% respectievelijk. Het chirurgisch plan veranderde met behulp van CEM in 18,4% van de gevallen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### **5.2.1 Algemene informatie**

Iopromide gedraagt zich in het lichaam net als andere zeer hydrofiele, biologisch inerte, via de nieren uitgescheiden verbindingen (bv. mannitol of inuline).

### **5.2.2 Absorptie en distributie**

Na intraveneuze toediening daalt de plasmaconcentratie van iopromide snel door de distributie in de extracellulaire ruimte en daaropvolgende eliminatie. Het totale distributievolume bij evenwicht is ongeveer 16 l, wat ruwweg overeenkomt met het volume van de extracellulaire ruimte.

De eiwitbinding is verwaarloosbaar (ongeveer 1%). Er zijn geen aanwijzingen dat iopromide door de intacte bloed-hersenenbarrière dringt. Een kleine hoeveelheid drong door de placentabarrière in experimenteel onderzoek bij dieren ( $\leq 0,3$  % van de dosis werd teruggevonden in konijnenfoetussen). Na intrathecale toediening werd een jodiumpiekconcentratie van 4,5 % van de toegediende dosis op het totale plasmavolume waargenomen na 3,8 uur.

Na toediening in de gal- en/of pancreaskanalen tijdens endoscopische retrograde cholangiopancreatografie (ERCP), worden geïodideerde contrastmiddelen systemisch geabsorbeerd en bereiken ze piekplasmaconcentraties tussen 1 en 4 uur na toediening. De maximale serumjodiumconcentratie na een gemiddelde dosis van ongeveer 7,3 g jodium was ongeveer een factor 40 lager dan de maximale serumconcentraties na de respectieve intraveneuze doses.

### **5.2.3 Biotransformatie**

Iopromide wordt niet gemetaboliseerd.

### **5.2.4 Eliminatie**

De terminale halfwaardetijd van iopromide is ongeacht de dosis, ongeveer 2 uur.

In de geteste dosisspreiding bedraagt de gemiddelde totale klaring van iopromide  $106 \pm 12$  ml/min en dit is vergelijkbaar met een nierklaring van  $102 \pm 15$  ml/min. De uitscheiding van iopromide verloopt

dus bijna uitsluitend via de nieren. Slechts ongeveer 2% van de toegediende dosis wordt binnen 3 dagen uitgescheiden langs fecale weg.

Ongeveer 60% van de dosis wordt binnen 3 uur na intraveneuze toediening via urine uitgescheiden. Gemiddeld werd  $\geq 93\%$  van de dosis binnen 12 uur teruggevonden. De uitscheiding is grotendeels compleet na 24 uur.

Na intrathecale toediening voor lumbale myelografie duurt de eliminatie van iopromide uit plasma langer, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van  $14,9 \pm 17$  uur. Ongeveer 80% van iopromide wordt door de nieren uitgescheiden binnen 72 uur.

Na toediening in de gal- en/of de pancreaskanalen voor ERCP, keerde de urinaire serumjodiumconcentratie binnen 7 dagen terug naar de waarde vóór de toediening.

### **5.2.5 Lineariteit/non-lineariteit**

De farmacokinetische parameters van iopromide bij mensen veranderen afhankelijk van de dosis (bv.  $C_{max}$ , AUC) of zijn onafhankelijk van de dosis (bv.  $V_{ss}$ ,  $t_{1/2}$ ).

### **5.2.6 Kenmerken in speciale patiëntenpopulaties**

#### **5.2.6.1 Bejaarde populatie (65 jaar en ouder)**

Patiënten van gemiddelde leeftijd (49 - 64 jaar) en bejaarde patiënten (65 - 70 jaar), zonder ernstig verstoorde nierfunctie, hadden een totale plasmaklaring tussen 74 en 114 ml/min (groep van gemiddelde leeftijd gemiddeld 102 ml/min) en tussen 72 en 110 ml/min (bejaarde groep, gemiddeld 89 ml/min), wat slechts marginaal lager is dan die bij jonge gezonde personen (88 tot 138 ml/min, gemiddeld 106 ml/min). De individuele eliminatiehalfwaardetijden liggen respectievelijk tussen 1,9 - 2,9 uur en 1,5 - 2,7 uur. Vergeleken met de spreiding van 1,4 tot 2,1 uur bij jonge gezonde vrijwilligers, is de terminale halfwaardetijd vergelijkbaar. De kleine verschillen zijn te verklaren door de fysiologisch verminderd glomerulaire filtratiesnelheid met de leeftijd.

#### **5.2.6.2 Pediatriche populatie**

De farmacokinetiek van iopromide werd niet onderzocht in de pediatriche populatie (zie rubriek 'Dosering en wijze van toediening').

#### **5.2.6.3 Patiënten met een nierfunctiestoornis**

Bij patiënten met een verstoorde nierfunctie is de plasmahalfwaardetijd van iopromide langer, afhankelijk van de verminderde glomerulaire filtratiesnelheid.

De plasmaklaring was verminderd tot  $49,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ( $CV = 53\%$ ) bij patiënten met een lichte en matige graad van nierfunctiestoornis ( $80 > CL_{CR} > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) en tot  $18,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ( $CV = 30\%$ ) bij patiënten met een ernstige graad van nierfunctiestoornis die niet afhankelijk zijn van dialyse ( $CL_{CR} = 30 - 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

De gemiddelde terminale halfwaardetijd is 6,1 uur ( $CV = 43\%$ ) bij patiënten met een lichte tot matige graad van nierfunctiestoornis ( $80 \geq CL_{CR} > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) en 11,6 uur ( $CV = 49\%$ ) bij patiënten met een ernstige graad van nierfunctiestoornis die niet afhankelijk zijn van dialyse ( $CL_{CR} = 30 - 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

De hoeveelheid die binnen 6 uur na toediening in de urine teruggevonden werd, bedroeg 38% bij patiënten met een lichte tot matige graad van nierfunctiestoornis en 26% bij patiënten met een ernstige graad van nierfunctiestoornis, vergeleken met meer dan 83% bij gezonde vrijwilligers. Binnen 24 uur na toediening was het herstel 60% bij patiënten met een lichte tot matige graad van nierfunctiestoornis en 51% bij patiënten met een ernstige graad van nierfunctiestoornis, vergeleken met meer dan 95% bij gezonde vrijwilligers.

Iopromide kan door hemodialyse geëlimineerd worden. Ongeveer 60% van de iopromidedosis is verwijderd na 3 uur dialyse.

#### **5.2.6.4 Patiënten met leverinsufficiëntie**

De eliminatie wordt niet beïnvloed door een gestoorde leverfunctie omdat iopromide niet gemetaboliseerd wordt en slechts ongeveer 2% van de dosis in feces is uitgescheiden.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Uit preklinische gegevens, gebaseerd op conventioneel onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde doseringstoxicologie, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit, blijken geen aanwijzingen voor risico's bij mensen.

#### **5.3.1 Systemische toxiciteit**

Experimenteel systemisch tolerantie-onderzoek na herhaalde dagelijkse intraveneuze toediening en herhaalde wekelijkse intrathecale toediening leverde geen bevindingen op die bezwaar opleveren voor diagnostische toediening van Ultravist bij mensen.

#### **5.3.2 Genotoxische potentie, tumorigeniciteit**

Onderzoek naar de genotoxische effecten (gen-, chromosomaal- en genoommutatietests) in vivo en in vitro leverden geen indicatie op voor een mutageen potentieel van Ultravist.

Door de afwezigheid van genotoxische effecten en rekening houdend met de metabolische stabiliteit, farmacokinetiek en de afwezigheid van indicaties voor toxische effecten op snelgroeiend weefsel en het feit dat Ultravist slechts eenmaal werd toegediend, is er geen duidelijk risico voor een tumorigeen effect bij mensen.

#### **5.3.3 Lokale tolerantie en contactsensibiliserende potentie**

Onderzoek naar lokale tolerantie na enkelvoudige en herhaalde intraveneuze toediening en enkelvoudige intra-arteriële, intramusculaire, paraveneuze, intraperitoneale en conjunctivale toediening wees erop dat geen of slechts lichte lokale bijwerkingen kunnen worden verwacht in bloedvaten, in paraveneus weefsel, subarachnoïdale ruimte of op het humaan slijmvlies.

Onderzoek naar de contactsensibiliserende werking leverde geen aanwijzingen op voor een sensibiliserende potentie.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Calciumdinatriumedetaat  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Trometamol  
Water voor injecties.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

36 maanden.  
Tien uur na het eerste openen van de injectieflacon.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Beschermen tegen licht en ioniserende straling. Bewaren beneden 30 °C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Injectieflacons van 10 en 20 ml: kleurloos glas type I  
Injectieflacons van 50, 100, 150, 200 en 500 ml: kleurloos glas type II  
Stop: chloorbutyl-elastomeer, type I  
Fleskap: zuiver aluminium met laklaag aan binnen- en buitenkant, met gekleurde polypropyleen afdekschijf

#### Ultravist 240

Injectieflacons van 50 en 200 ml

#### Ultravist 300

Injectieflacons van 10 en 20 ml  
Injectieflacons van 50, 100, 150, 200 en 500 ml  
8 injectieflacons van 500 ml

#### Ultravist 370

Injectieflacons van 50, 100, 150, 200 en 500 ml  
8 injectieflacons van 500 ml

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Voorafgaand aan het gebruik wordt het aanbevolen Ultravist tot lichaamstemperatuur op te warmen (zie rubriek 4.2).

### **6.6.1 Visuele inspectie**

Contrastmiddelen dienen voor het gebruik visueel gecontroleerd te worden en ze mogen niet gebruikt worden bij ernstige verkleuring, noch in aanwezigheid van partikeltjes (waaronder kristallen) of bij beschadiging van de verpakking. Omdat Ultravist een hooggeconcentreerde oplossing is, kan kristallisatie (melkachtig wolkig uitzicht en/of sedimentatie op de bodem, of drijvende kristallen) zeer zelden optreden.

### **6.6.2 Injectieflacons**

De contrastmiddeloplossing mag pas vlak voor het onderzoek in de injectiespuit of in de infusiefles die aan het infuus is bevestigd worden opgetrokken.

De rubberen stop mag nooit meer dan één keer worden doorboord om te voorkomen dat grote hoeveelheden microdeeltjes van de stopper in de oplossing komen. Voor het doorboren van de stopper en voor het optrekken van het contrastmiddel wordt het gebruik van canules met een lange tip en een maximale diameter van 18 G aanbevolen (hiervoor zijn met name inloopcanules met een laterale opening, bijvoorbeeld Nocore-Admix canules, geschikt).

Een restant contrastmiddeloplossing dat bij het onderzoek van een bepaalde patiënt niet is gebruikt, moet worden weggegooid.

### **6.6.3 Houders met een groot volume (alleen voor intravasculaire toediening)**

Het volgende is van toepassing op het meerdere keren onttrekken van contrastmiddel uit houders van 200 ml of meer:

Het meerdere keren onttrekken van contrastmiddel mag alleen met behulp van een apparaat dat voor meervoudig gebruik is goedgekeurd geschieden.

De rubberen stop van de injectieflacon mag nooit meer dan één keer worden doorboord om te voorkomen dat grote hoeveelheden microdeeltjes van de stopper in de oplossing terechtkomen.

Het contrastmiddel moet door middel van een automatisch toedieningssysteem (automatic injector) worden toegediend, of via een andere goedgekeurde procedure waarbij de steriliteit van het contrastmiddel gegarandeerd wordt.

Om kruisbesmetting te voorkomen moet de buis van de injector naar de patiënt (de patiëntenbuis) na elke patiënt worden vervangen.

De verbindingsbuizen en alle disposable delen van het injectorsysteem moeten zodra de infusiefles leeg is of tien uur na eerste opening van de houder worden weggegooid.

De instructies van de fabrikant van het apparaat moeten worden opgevolgd.

Ongebruikt Ultravist in geopende houders moet tien uur na eerste opening van de houder worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer SA-NV  
Kouterveldstraat 7A 301  
1831 Diegem (Machelen)

## 8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

### België

#### Ultravist 240

Ultravist 240 - 50 ml BE138205

Ultravist 240 - 200 ml BE162592

#### Ultravist 300

Ultravist 300 - 10 ml BE138214

Ultravist 300 - 20 ml BE134127

Ultravist 300 - 50 ml BE134111

Ultravist 300 - 100 ml BE138232

Ultravist 300 - 150 ml BE162601

Ultravist 300 - 200 ml BE162574

Ultravist 300 - 500 ml BE171595

#### Ultravist 370

Ultravist 370 - 50 ml BE134102

Ultravist 370 - 100 ml BE138266

Ultravist 370 - 150 ml BE171577

Ultravist 370 - 200 ml BE138196

Ultravist 370 - 500 ml BE171561

### Luxemburg

Ultravist 240 2011031006

Nationaal nummer	Benaming	Verpakking
0132111	Ultravist 240	1*1 flacon 50 ml
0132125	Ultravist 240	1*10 flacon 50 ml
0192316	Ultravist 240	1*1 flacon 200 ml

Ultravist 300 2011031021

Nationaal nummer	Benaming	Verpakking
0132031	Ultravist 300	1*1 flacon 20 ml
0132044	Ultravist 300	1*10 flacon 20 ml
0132058	Ultravist 300	1*1 flacon 50 ml
0132061	Ultravist 300	1*10 flacon 50 ml
0132075	Ultravist 300	1*1 flacon 100 ml
0132304	Ultravist 300	1*1 flacon 10 ml
0192333	Ultravist 300	1*1 flacon 150 ml
0192347	Ultravist 300	1*1 flacon 200 ml
0223071	Ultravist 300	1*1 flacon 500 ml
0844415	Ultravist 300	1*8 flacon 500 ml

Ultravist 370 2011031005

Nationaal nummer	Benaming	Verpakking
0132139	Ultravist 370	1*1 flacon 50 ml
0132254	Ultravist 370	1*10 flacon 50 ml
0132268	Ultravist 370	1*1 flacon 100 ml
0132271	Ultravist 370	1*10 flacon 100 ml
0132285	Ultravist 370	1*1 flacon 200 ml
0132299	Ultravist 370	1*10 flacon 200 ml
0341481	Ultravist 370	1*1 flacon 150 ml
0371074	Ultravist 370	1*1 flacon 500 ml
0844429	Ultravist 370	1*8 flacon 500 ml

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

14 mei 1986

Datum van laatste verlenging:

12 december 2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 07/2024