

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ultravist-240 mg/ml, oplossing voor injectie

Ultravist-300 mg/ml, oplossing voor injectie

Ultravist-370 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ultravist-240: 1 ml bevat 499 mg jopromide (overeenkomend met 240 mg jodium)

Ultravist-300: 1 ml bevat 623 mg jopromide (overeenkomend met 300 mg jodium)

Ultravist-370: 1 ml bevat 769 mg jopromide (overeenkomend met 370 mg jodium)

Hulpstof met bekend effect: iedere ml bevat tot 0,01109 mmol (overeenkomend met 0,2549 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen: zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing

De fysisch-chemische eigenschappen van Ultravist bij de hieronder opgesomde concentraties zijn:

<i>Ultravist</i>	240	300	370
Joodgehalte (mg/ml)	240	300	370
Contrastmiddelgehalte mg/ml	499	623	769
Osmotische druk bij 37 °C (Mpa)	1,22	1,59	2,02
(atm)	12,1	15,7	19,9
Osmolaliteit (osm./kg H ₂ 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
Dichtheid (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
Joodgehalte (g) per			
flacon 10 ml	2,4	3,0	
flacon 20 ml	4,8	6,0	7,4
flacon 50 ml	12,0	15,0	18,5
flacon met 75 ml		22,5	
flacon 100 ml	24,0	30,0	37,0
flacon 150 ml		45,0	55,5
flacon met 200 ml	48,0	60,0	74,0
flacon 500 ml		150,0	185,0

flacon 1000 ml		300,0	370,0
Contrastmiddelgehalte (g) per			
flacon 10 ml	5,0	6,2	
flacon 20 ml	9,9	12,5	15,4
flacon 50 ml	24,9	31,2	38,4
flacon met 75 ml		46,8	
flacon 100 ml	49,9	62,3	76,9
flacon 150 ml		93,5	115,3
flacon met 200 ml	99,7	124,7	153,8
flacon 500 ml		311,5	384,5
flacon 1000 ml		623,0	769,0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Ultravist-240:

- contrastversterking bij computertomografie (CT), digitale subtractie angiografie (DSA), intraveneuze urografie, extremiteitenflebografie, zichtbaar maken van lichaamsholten (bijv. arthrografie, hysterosalpingografie, fistulografie), met uitzondering van myelografie, ventriculografie en cisternografie.

Ultravist-300:

- contrastversterking bij computertomografie (CT), arteriografie en venografie waaronder intraveneuze/intra-arteriële digitale subtractie angiografie (DSA), intraveneuze urografie, zichtbaar maken van lichaamsholten (bijv. arthrografie, hysterosalpingografie, fistulografie), met uitzondering van myelografie, ventriculografie en 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 computertomografie (CT), arteriografie waaronder intraveneuze digitale subtractie angiografie (DSA) en speciaal angiocardiografie, intraveneuze urografie, zichtbaar maken van lichaamsholten (bijv. arthrografie, hysterosalpingografie, fistulografie), met uitzondering van myelografie, ventriculografie en 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.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Contrastmiddelen die tot lichaamstemperatuur zijn verwarmd voor toediening worden beter verdragen en kunnen als gevolg van verminderde viscositeit makkelijker worden geïnjecteerd.

Zie voor verdere instructies rubriek 6.6.

Dosering

Dosering voor intravasculair gebruik

Bij patiënten die duidelijk last hebben van renale of cardiovasculaire insufficiëntie en bij patiënten met een slechte algehele conditie moet de dosis van het contrastmiddel zo laag mogelijk worden gehouden (zie rubriek 4.4). Bij deze patiënten is het raadzaam om de nierfunctie tot ten minste drie dagen na het onderzoek te controleren (zie rubriek 4.4).

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

De doseringen die hieronder worden gegeven zijn slechts aanbevelingen en geven algemene doses weer voor een gemiddelde, normale volwassene met een gewicht van 70 kg. Doses worden weergegeven als enkelvoudige injectie of per kilogram lichaamsgewicht zoals hieronder aangegeven.

Doses van 0,9 tot 1,5 gram jood per kilogram lichaamsgewicht (overeenkomend met 3 - 5 ml Ultravist-300 per kg lichaamsgewicht) worden in het algemeen goed verdragen en geven in de meeste gevallen voldoende diagnostische informatie.

Tussen de afzonderlijke injecties moet het lichaam voldoende tijd worden gegeven, zodat de instroom van interstitiële vloeistof de verhoogde serumosmolaliteit kan normaliseren. Als het in speciale gevallen noodzakelijk is om een totale dosis van 300 tot 350 ml bij een volwassene te overschrijden, moet extra water en misschien ook elektrolyten worden gegeven.

Aanbevolen doses voor een enkele injectie:

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:

Hartkamers	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 DSA

De intraveneuze injectie van 30 - 60 ml Ultravist-300/370 als een bolusinjectie (injectiesnelheid: 8-12 ml/s in de vena cubitalis; 10-20 ml/s in de vena cava) wordt alleen aangeraden voor het zichtbaar maken van grote vaten in de romp. De hoeveelheid van het contrastmiddel die in de aderen achterblijft, kan worden verminderd en diagnostisch worden gebruikt door onmiddellijk aansluitend snel door te spoelen met een fysiologische zoutoplossing.

Intra-arteriële DSA

De doseringen en concentraties die in conventionele angiografie worden gebruikt, kunnen worden gereduceerd voor intra-arteriële DSA.

Computertomografie (CT)

Indien mogelijk moet Ultravist worden toegediend als een intraveneuze bolusinjectie, bij voorkeur met behulp van een power injector. Alleen bij langzame scanners moet ongeveer de helft van de totale dosering worden toegediend als bolus en de rest in 2-6 minuten om een relatief constante - maar niet maximale - bloedspiegel te garanderen.

Spiraal CT in enkel maar vooral in multi-slice techniek maakt het mogelijk om snel een grote hoeveelheid gegevens te verkrijgen tijdens het even vasthouden van de adem. Om het effect van de intraveneus toegediende bolus (80 - 150 ml Ultravist-300) in het te bestuderen gebied te optimaliseren (piek, tijd en duur van de versterking), wordt het gebruik van een automatische power injector en het volgen van de bolusinjectie sterk aanbevolen.

- Hele lichaam CT

Bij CT zijn de contrastmiddeldoseringen en de toedieningstijden afhankelijk van de te onderzoeken organen, de diagnostische vraagstelling, maar in het bijzonder ook van de gebruikte CT-apparatuur.

- Craniale CT

Volwassenen:

Ultravist-240: 1,5 - 2,5 ml/kg lich.gew.

Ultravist-300: 1,0 - 2,0 ml/kg lich.gew.

Ultravist-370: 1,0 - 1,5 ml/kg lich.gew.

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

In verband met het fysiologisch zwakke concentratievermogen van het nog onrijpe nefron van de kindernier zijn relatief hoge contrastmiddeldoses noodzakelijk.

De volgende doseringen worden aangeraden:

Neonaten	1,2 g Jood/kg lich.gew.	= 5,0 ml/kg lich. gew.	Ultravist-240
(<1 maand)		= 4,0 ml/kg lich. gew.	Ultravist-300
		= 3,2 ml/kg lich. gew.	Ultravist-370

Kinderen	1,0 g Jood/kg lich.gew.	= 4,2 ml/kg lich. gew.	Ultravist-240
(1 maand-2 jaar)		= 3,0 ml/kg lich. gew.	Ultravist-300
		= 2,7 ml/kg lich. gew.	Ultravist-370

Kinderen	0,5 g Jood/kg lich.gew.	= 2,1 ml/kg lich. gew.	Ultravist-240
(2-11 jaar)		= 1,5 ml/kg lich. gew.	Ultravist-300
		= 1,4 ml/kg lich. gew.	Ultravist-370

Adolescenten	0,3 g Jood/kg lich.gew.	= 1,3 ml/kg lich. gew.	Ultravist-240
en volwassenen		= 1,0 ml/kg lich. gew.	Ultravist-300
		= 0,8 ml/kg lich. gew.	Ultravist-370

Een verhoging van de dosis bij volwassenen is mogelijk, indien dit bijvoorbeeld bij speciale indicaties noodzakelijk wordt geacht.

Opnametijden

Nadat Ultravist-300/370 in 1-2 minuten (Ultravist-240 in 3-5 minuten) is geïnjecteerd, kunnen in de meeste gevallen de opnamen van het nierparenchym 3-5 minuten (Ultravist-240: 5-10 minuten) en van het nierbekken met de urethers 8-15 minuten (Ultravist-240: 12-20 minuten) later worden gemaakt. Bij jongere patiënten dient het eerste en bij oudere patiënten het tweede tijdstip gekozen te worden.

Normaal wordt geadviseerd de eerste opname (zogenaamde ‘onmiddellijke’ of één minuut opname) 1 minuut na het einde van de injectie te maken. Bij neonaten, kinderen (1 maand-2 jaar) en bij patiënten met verminderde nierfunctie kunnen latere opnames het beeld van de urinewegen verbeteren.

Dosering bij gebruik in lichaamsholten

Bij arthrografie en hysterosalpingografie moeten injecties met contrastmiddel gebeuren op geleide van röntgenonderzoek.

De dosering kan variëren afhankelijk van de leeftijd, gewicht en algemene toestand van de patiënt. Het hangt ook af van de klinische vraagstelling, onderzoekstechniek en het gebied dat men wil onderzoeken. De doseringen die hieronder worden gegeven zijn slechts aanbevelingen en geven gemiddelde doses weer voor een normale volwassene.

Arthrografie

5 - 15 ml Ultravist 240/300/370

Hysterosalpingografie

10 - 25 ml Ultravist 240

ERCP:

Over het algemeen is de dosis 10-40 ml Ultravist-300, afhankelijk van de klinische vraag en de omvang van de in beeld te brengen structuur.

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

- Pediatrische patiënten

Jonge kinderen (leeftijd < 1 jaar) en in het bijzonder neonaten zijn gevoelig voor een verstoring van de electrolytenhuishouding en voor hemodynamische veranderingen. Op de volgende punten moet worden gelet: de dosis van het contrastmiddel die men wil toedienen, de technische uitvoering van de radiologische procedure en de status van de patiënt.

- Patiënten met nierfunctiestoornis

Aangezien jopromide bijna uitsluitend in onveranderde vorm via de nieren wordt uitgescheiden, is de eliminatie van jopromide verlengd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Om het risico op een verdere, door contrastmiddel geïnduceerde nierschade te verminderen, dient bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis de laagst mogelijke dosis te worden gebruikt (zie ook rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

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

Er zijn verder geen absolute contra-indicaties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor alle indicaties

De volgende waarschuwingen en voorzorgen hebben betrekking op alle toedieningswijzen, de genoemde risico's zijn echter hoger bij intravasculaire toediening.

- Overgevoelighedsreacties

Ultravist kan in verband worden gebracht met anafylactoïde reacties, overgevoelighedsreacties of andere idiosyncratische reacties die worden gekenmerkt door cardiovasculaire, respiratoire en cutane manifestaties.

Er zijn allergie-achtige reacties mogelijk, variërend van mild tot ernstig, waaronder shock (zie ook rubriek 4.8). De meeste van deze reacties treden binnen 30 minuten na toediening op. Er kunnen echter ook vertraagde reacties optreden (na uren tot dagen).

Het risico van overgevoelighedsreacties is hoger indien:

- zich al eerder een reactie op een contrastmiddel heeft voorgedaan
- in de voorgeschiedenis asthma bronchiale of andere allergische aandoeningen voorkomen.

Bij patiënten met een bekende overgevoelighed voor Ultravist, voor een van de hulpstoffen van Ultravist of met een bekende overgevoelighedsreactie op een ander joodhoudend contrastmiddel is een heel zorgvuldige beoordeling van de risico's/voordelen noodzakelijk, wegens een verhoogd risico van overgevoelighedsreacties (waaronder ernstige reacties). Zulke reacties zijn echter onregelmatig en onvoorspelbaar qua aard.

Het kan zijn dat patiënten, die door dergelijke reacties worden getroffen terwijl zij bètablokkers gebruiken, niet op behandeling met bèta-agonisten reageren (zie ook rubriek 4.5).

Indien zich een ernstige overgevoelighedsreactie voordoet, zijn patiënten met een hart- en vaataandoening vatbaarder voor ernstige of zelfs fatale gevolgen.

Omdat na toediening ernstige overgevoelighedsreacties mogelijk zijn, wordt observatie van de patiënt na de procedure aanbevolen.

Bij alle patiënten is het noodzakelijk dat men voorbereid is op het starten van reanimatie, het behandelen van anafylaxie of het nemen van andere noodmaatregelen.

Voordat een contrastmiddel wordt toegediend, moet de patiënt worden gevraagd of hij in het verleden last heeft gehad van allergie (bijv. allergie als gevolg van het eten van zeevis of schaaldieren, hooikoorts, urticaria), gevoelig is voor jood of voor radiografische media en lijdt aan asthma bronchiale aangezien het aantal gemelde gevallen van nadelige effecten op contrastmiddelen hoger is bij patiënten met bovengenoemde aandoeningen. Patiënten met asthma bronchiale lopen een bijzonder risico, dat ze bronchospasmen of een overgevoelighedsreactie krijgen.

Bij patiënten met een verhoogd risico voor acute allergie-achtige reacties, een eerdere matige tot ernstige acute reactie, met een allergie die behandeld wordt of met asthma in de anamnese kan premedicatie met antihistaminica en/of corticosteroiden worden overwogen. Echter, de contrastmiddeloplossing mag, in verband met het gevaar voor vorming van een neerslag, niet in één spuit als mengsel met de profylactisch te geven middelen worden toegediend.

In incidentele gevallen zijn allergieachtige overgevoelighedsreacties waargenomen na het gebruik van niet-ionische röntgencontrastmiddelen zoals Ultravist (zie rubriek 4.8). Deze reacties manifesteren zich meestal als niet ernstige ademhalings- of huidproblemen zoals een lichte vorm van ademnood, het rood worden van de huid (erytheem), urticaria, pruritus of gezichtsoedeem. Ernstige verschijnselen zoals angioneurotisch oedeem, subglottis-oedeem, bronchospasme en allergische shock zijn zeldzaam.

Indien overgevoelighedsreacties zich voordoen (zie rubriek 4.8), moet de toediening van het contrastmiddel onmiddellijk worden gestaakt en - indien noodzakelijk - via het veneuze systeem een doelgerichte therapie gestart worden. Het verdient derhalve aanbeveling om voor de intraveneuze toediening van contrastmiddelen een flexibele inloopcanule te gebruiken. Om in noodgevallen

onmiddellijk tegenmaatregelen mogelijk te maken, moeten geschikte medicamenten (o.a. epinefrine (adrenaline), theofylline, een antihistaminicum, een corticosteroïd en atropine), tracheabuizen en beademingsapparatuur binnen handbereik zijn.

- 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 exantheemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn in verband met de toediening van jopromide 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 jopromide 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 jopromide, mag jopromide op geen enkel moment opnieuw worden toegediend aan deze patiënt.

- Stoornis van de schildklierfunctie

Bij patiënten met hyperthyreoïdie of struma of bij wie dit wordt vermoed, is een zeer zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen noodzakelijk, omdat joodhoudend contrastmiddel bij deze patiënten hyperthyreoïdie en een thyreotoxische crisis kan veroorzaken.

Bij patiënten waarvan bekend is dat zij hyperthyreoïdie hebben of van wie dit wordt vermoed, kan het testen van de schildklierfunctie voorafgaand aan toediening van Ultravist en/of preventieve thyreostatische medicatie worden overwogen.

Schildklierfunctietesten die wijzen op hypothyreoïdie of tijdelijke schildkliersuppressie zijn gemeld na toediening van joodhoudend contrastmiddel aan volwassen en pediatrie patiënten. Het potentiële risico op hypothyreoïdie bij patiënten met bekende of vermoede schildklieraandoeningen moet worden geëvalueerd voordat joodhoudende 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 en wordt in het algemeen vaker gezien bij neonaten en premature kinderen. Neonaten kunnen ook worden blootgesteld via de moeder tijdens de zwangerschap.

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.

- Cardiovasculaire ziekte

Er is een verhoogd risico op ernstige reacties bij personen met een ernstige hartaandoening en in het bijzonder bij personen die lijden aan hartfalen en die een aandoening aan een kransslagader hebben.

- Aandoeningen van het centrale zenuwstelsel

Er moet bijzonder worden opgelet bij de intravasale toediening van contrastmiddelen aan patiënten met een acuut herseninfarct, een acute intracraniale bloeding en andere aandoeningen waarbij sprake is van een beschadiging aan de bloed-hersenbarrière, hersenoedeem of acute demyelinisatie. Intracraniale tumoren of metastases en epilepsie in de anamnese kunnen de kans op convulsieve aanvallen na de toediening van geïodideerde contrastmiddelen vergroten. Neurologische symptomen als gevolg van cerebrovasculaire aandoeningen, intracraniale tumoren of metastases, degeneratieve of inflammatoire pathologieën kunnen worden verergerd door toediening van een contrastmiddel. Vasospasme en daarop volgende cerebrale ischemische verschijnselen kunnen het gevolg zijn van intra-arteriële injecties met contrastmiddelen. Patiënten met symptomatische cerebrovasculaire aandoeningen, een recente beroerte of frequente TIA's hebben een verhoogd risico op neurologische complicaties.

Voorzichtigheid dient te worden betracht in situaties waarbij er een verlaging van de convulsiedrempel kan zijn, zoals een voorgeschiedenis van convulsies en bij het gelijktijdig gebruik van bepaalde co-medicatie (zie rubriek 4.5).

Encefalopathie is gemeld bij het gebruik van jopromide (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 jopromide en verdwijnen over het algemeen binnen enkele dagen.

Factoren die de permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière vergroten, vergemakkelijken de passage van het contrastmiddel naar het hersenweefsel, wat mogelijk tot reacties van het centrale zenuwstelsel kan leiden. Dit betreft bijvoorbeeld alcohol- en drugsverslaafden of encefalopathie.

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

- Vochtbalans

Bij alle patiënten moet voldoende vloeistofopname verzekerd zijn voor intravasculaire toediening van Ultravist (zie ook subrubriek 'Acute nierschade'). Dit geldt in het bijzonder voor patiënten met multipel myeloom, diabetes mellitus, polyurie, oligurie, hyperurikemie of patiënten die diurectica gebruiken en ook bij neonaten, zuigelingen, kleine kinderen en oudere patiënten.

Voldoende vloeistofopname moet verzekerd zijn bij patiënten met nierfunctiestoornis. Echter, profylactische iv vochttoediening bij patiënten met matige nierfunctiestoornis (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) wordt niet aanbevolen omdat er geen extra voordelen voor de nierveiligheid zijn vastgesteld. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) en gelijktijdige hartaandoeningen kan profylactische iv vochttoediening leiden tot verhoogde ernstige hartcomplicaties. Zie subrubriek 'Acute nierschade', 'Cardiovasculaire aandoening', 'Bijwerkingen in tabelvorm'.

- Angst

Gespannenheid, angst of pijn, kunnen het risico op het optreden van bijverschijnselen vergroten of kunnen de door het contrastmiddel veroorzaakte reacties versterken. Men moet er voor zorgen de angst bij dergelijke patiënten te verkleinen.

- Vooraf testen

Het testen op gevoeligheid door het toedienen van een kleine testdosis wordt niet aanbevolen aangezien het geen voorspellende waarde heeft. Bovendien heeft het vooraf testen op gevoeligheid in incidentele gevallen geleid tot ernstige en zelfs fatale overgevoeligheidsreacties.

Intravasculair gebruik

- Acute nierschade

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

Tot de risicofactoren behoren onder meer:

- al eerder bestaande nierinsufficiëntie (zie subrubriek 'Patiënten met nierfunctiestoornis')
- dehydratie (zie subrubriek 'Vochtbalans')
- diabetes mellitus
- multipole myelomen / paraproteïnemie
- herhaalde en/of grote doses Ultravist.

Belangrijke preventieve maatregelen zijn:

- het vermijden van extra belasting op de nieren in de vorm van nefrotoxische geneesmiddelen (vooral NSAIDs, zie rubriek 4.5), orale cholecystografische middelen, het afklemmen van een arterie, renale arteriële angioplastiek, grote chirurgische ingrepen etc. totdat het contrastmiddel is uitgescheiden.
- het uitstellen van een nieuw onderzoek met contrastmiddel, totdat de nierfunctie is teruggekeerd op het niveau van voor het onderzoek.

Bij patiënten met een ernstig beperkte nierfunctie wordt aangeraden dat er 24 uur verlopen tussen twee onderzoeksessies met een geïodeerd contrastmiddel.

Patiënten met matige tot ernstige (eGFR 44-30 ml/min/1,73 m²) of ernstige nierfunctiestoornis (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) hebben een verhoogd risico op post-contrast acute nierschade (PC-AKI) met intra-arteriële contrastmiddel toediening en first-pass renale blootstelling.

Patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) hebben een verhoogd risico op PC-AKI met intraveneuze of intra-arteriële contrastmiddel toediening met second-pass renale blootstelling (zie subrubriek 'Vochtbalans').

Men kan bij dialysepatiënten, wanneer er geen nierfunctie resteert, Ultravist toepassen voor radiologische procedures aangezien geïodeerde contrastmiddelen worden uitgescheiden door het dialyseproces.

- Cardiovasculaire aandoening

Patiënten met significante hartziekten (met een aandoening aan een hartklep, pulmonale hypertensie of een ernstige aandoening aan de kransslagaders) hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van

klinisch relevante hemodynamische veranderingen, ischemische ECG-veranderingen en aritmieën. Het risico hierop is ook verhoogd bij ouderen.

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

- Feochromocytoom

Patiënten met feochromocytoom kunnen een ernstige (in een enkel geval oncontroleerbare) hypertensieve crisis ontwikkelen na intravasaal gebruik van een contrastmiddel. Premedicatie met alpha-adrenergereceptorblokkerende stoffen wordt aangeraden.

- Myasthenia gravis

De toediening van Ultravist kan de symptomen van myasthenia gravis verergeren.

- Trombo-embolische voorvallen

Een eigenschap van niet-ionische röntgencontrastmiddelen is hun geringe invloed op de normale fysiologische processen. Dientengevolge hebben de niet-ionische, in vergelijking met de ionische röntgencontrastmiddelen, in vitro een zwakkere werking op de bloedstollingsprocessen. Behalve het contrastmiddel kunnen talrijke factoren, waaronder de duur van de procedure, het aantal injecties, het materiaal van de catheter en de injectiespuit, toestand van de onderliggende ziekte en comedicatie bijdragen aan de ontwikkeling van trombo-embolische processen. Daarom moet men bij het uitvoeren van een vasculaire catheterisatieprocedure zich hiervan bewust zijn en zeer nauwgezet aandacht besteden aan de angiografische techniek en de catheter regelmatig doorspoelen met fysiologisch zout (indien mogelijk onder toevoeging van heparine) en de duur van de procedure zo kort mogelijk houden teneinde het risico op proceduregerelateerde trombose en embolie te minimaliseren.

Bij patiënten met homocystinurie is voorzichtigheid op zijn plaats vanwege het risico op het ontstaan van trombose en embolie.

Gebruik in lichaamsholten

Voorafgaand aan het uitvoeren van een hysterosalpingografie moet de mogelijkheid van een zwangerschap worden uitgesloten.

Ontsteking van de galwegen of van een eileider kan het risico op reacties na endoscopische retrograde cholangio-pancreatografie- (ERCP) of hysterosalpingografieprocedures vergroten.

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).

Informatie over hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis (op basis van de gemiddelde dosis die iemand van 70 kg krijgt), dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

Diuretica: bij een vermoeden van dehydratatie is hydratatie vóór het toedienen van het contrastmiddel noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Nefrotxische medicamenten: het gebruik van nefrotxische medicamenten (bijvoorbeeld NSAIDs, aminoglycosiden, cisplatinum) dient bij onderzoek met een contrastmiddel zo mogelijk tijdelijk te worden gestaakt.

Metformine: bij patiënten met acuut nierfalen of ernstige chronische nierziekten kan de eliminatie van metformine zijn verminderd wat leidt tot metformine-ophoping en de ontwikkeling van melkzuuracidose. Aangezien de toediening van Ultravist kan leiden tot nierfunctiestoornis of tot een verergering van nierfunctiestoornis kunnen patiënten die behandeld worden met metformine een groter risico hebben op de ontwikkeling van melkzuuracidose, in het bijzonder diegenen met eerdere nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 subrubriek 'Intravasculair gebruik' – 'Acute nierschade'). Gebaseerd op metingen van de nierfunctie dient de noodzaak voor een onderbreking in de metforminetoediening te worden overwogen.

1. Bij patiënten met een normale nierfunctie, kan behandeling met metformine normaal worden voortgezet.
2. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (een glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van 30-59 ml/min/1,73 m²):
 - a) Patiënten met een eGFR van 45-59 ml/min/1,73 m² aan wie het contrastmiddel intraveneus wordt toegediend, kunnen de metformine normaal blijven innemen.
 - b) Patiënten die het contrastmiddel intra-arterieel toegediend krijgen en patiënten met een eGFR van 30-44 ml/min/1,73 m² moeten 48 uur voor de toediening van het contrastmiddel stoppen met de inname van de metformine en mogen als de nierfunctie niet is verslechterd pas 48 uur na toediening van het contrastmiddel weer starten met de metformine.
3. Bij patiënten met een eGFR lager dan 30 ml/min/1,73 m² of met een bijkomende ziekte die de leverfunctie vermindert of hypoxie veroorzaakt, is metformine gecontra-indiceerd en een zorgvuldige risico-batenbeoordeling dient vooraf te gaan aan de toediening van alle joodhoudende contrastmedia.
4. Bij spoedpatiënten moet de metformine worden gestaakt vanaf het moment van toediening van het contrastmiddel. Na de procedure moet de patiënt worden gecontroleerd op tekenen van lactaatacidose. 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.

Geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen: de kans op contrastmiddelgerelateerde convulsies neemt toe bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen zoals antidepressiva en neuroleptica.

Bètablokkers, vasoactieve stoffen, ACE-remmers, angiotensineantagonisten: bij gebruik van Ultravist moet men bedacht zijn op cardiovasculaire reacties (zoals hypotensie en shock). Vasoactieve/bloeddrukverlagende medicatie verhoogt de risico's van een cardiovasculaire reactie door verminderde werking van de cardiovasculaire compensatiemechanismen. De arts moet hiervan op de hoogte gesteld zijn en reanimatieapparatuur dient voorhanden te zijn.

Interleukine-2: eerdere behandeling (tot verscheidene weken) met Interleukine-2 wordt in verband gebracht met een verhoogd risico van een vertraagde reactie op Ultravist (zoals koorts, huiduitslag, griepachtige symptomen, gewrichtspijn en pruritus).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen afdoende en goed gecontroleerd onderzoek bij zwangere vrouwen verricht.

Aangezien tijdens de zwangerschap stralingsbelasting zoveel mogelijk vermeden moet worden, is het noodzakelijk dat het nut van een röntgenonderzoek - met of zonder röntgencontrastmiddel - zorgvuldig wordt afgewogen tegen het eventuele risico.

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 jopromide bij mensen.

Lactatie

De veiligheid van Ultravist voor zuigelingen die borstvoeding krijgen, is niet onderzocht. Contrastmiddelen worden slecht uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet waarschijnlijk dat een zuigeling die borstvoeding krijgt schade ondervindt (zie ook rubriek 4.4 – subsectie ‘Stoornis van de schildklierfunctie’).

Indien Ultravist aan zogende patiënten moet worden toegediend, zal gedurende 24 uur van borstvoeding moeten worden afgezien. Gedurende deze periode zal de moedermelk moeten worden afgekolfd en weggedaan.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over de effecten van Ultravist op de vruchtbaarheid.

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

Geen gegevens beschikbaar.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het totale veiligheidsprofiel van Ultravist is gebaseerd op gegevens uit pre-marketingonderzoek bij meer dan 3900 patiënten, op gegevens uit post-marketingonderzoek bij meer dan 74.000 patiënten, op gegevens van spontane meldingen en op literatuur. (De frequentieschattingen zijn voornamelijk gebaseerd op intravasculair gebruik.)

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

De ernstigste bijwerkingen bij patiënten die Ultravist kregen, zijn anafylactoïde shock, ademhalingsstilstand, bronchospasmen, laryngeaal oedeem, faryngeaal oedeem, asthma, coma, herseninfarct, beroerte, hersenoedeem, convulsies, aritmieën, hartstilstand, myocardischemie, myocardinfarct, hartfalen, bradycardie, cyanose, hypotensie, shock, dyspneu, longoedeem, ademhalingsmoeilijkheden en aspiratie.

Bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen waargenomen bij Ultravist zijn weergegeven in tabel 1. De bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens systeem/orgaanklassen. De meest geschikte MedDRA term wordt gebruikt om een bepaalde bijwerking en zijn synoniemen en verwante aandoeningen te omschrijven.

Bijwerkingen van klinische studies zijn gerangschikt volgens hun frequenties. Frequentiegroepen zijn als volgt gedefinieerd:

vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),
zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$).

De bijwerkingen die alleen zijn waargenomen tijdens post-marketing-surveillance en waarvoor geen frequentie kon worden bepaald, staan vermeld onder 'Niet bekend'.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in klinische studies of gedurende post-marketing-surveillance bij patiënten behandeld met Ultravist

Systeem/orgaan-klasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid/ anafylactoïde reacties (anafylactoïde shock ^{§*)} , ademstilstand ^{§*)} , bronchospasme [*]), laryngeaal ^{*)} / faryngeaal ^{*)} /gezichts- oedeem, tongoedeem [§]), laryngeaal/faryngeaal spasme [§] , asthma ^{§*)} , conjunctivitis [§]), traanafscheiding [§]), niezen, hoesten, slijmvliesoedeem, rhinitis [§]), heesheid [§]), keelirritatie [§]), urticaria, pruritus, angio- oedeem)		
Endocriene aandoeningen				Thyreotoxische crisis Schildklier- stoornis
Psychische stoornissen			Angst	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid, Hoofdpijn, Dysgeusie	Vasovagale reacties, Verwarring, Rusteloosheid, Paresthesie / hypo- esthesie, Slaperigheid		Coma [*]), Cerebrale ischemie / infarct [*]), Beroerte [*]), Hersenoedeem ^{a)*)} , Convulsie [*]), Corticale blindheid van voorbijgaande aard ^{a)} , Bewustzijns- verlies, Agitatie, Amnesie, Tremor, Sprakestoornissen Parese / paralyse Door contrastmid- del geïnduceerde encefalopathie

Systeem/orgaan-klasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Oogaandoeningen	Wazig zien / gestoord gezichts- vermogen			
Evenwichtsor- gaan- en ooraan- doeningen				Gehooraandoe- ningen
Hartaandoeningen	Pijn op de borst/ beklemd gevoel	Aritmie ^{*)}	Hartstilstand ^{*)} , Myocardiale ischemie ^{*)} , Hartkloppingen	Myocardinfarct ^{*)} , Hartfalen ^{*)} , Bradycardie ^{*)} , Tachycardie, Cyanose ^{*)}
Bloedvataan- doeningen	Hypertensie, Vasodilatatie	Hypotensie ^{*)}		Shock ^{*)} Trombo- embolische voorvallen ^{a)} Vasospasme ^{a)}
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Dyspneu ^{*)}		Longoedeem ^{*)} , Ademhalings- insufficiëntie ^{*)} , Aspiratie ^{*)}
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Overgeven, Misselijkheid	Buikpijn		Dysfagie, Zwelling van de speekselklieren, Diarree
Huid- en onderhuidaan- doeningen				Huidaandoening- en met blaarvorming (zoals het syndroom van Stevens-Johnson of het Lyell- syndroom) Uitslag, Erytheem, Hyperhidrose Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose Geneesmiddelen- reactie met eosinofilie en systemische symptomen
Skeletspierstelsel- en bindweefselaan- doeningen				Compartiment syndroom bij extravasatie ^{a)}
Nier- en urinegewaan- doeningen				Nierfunctie- stoornis ^{a)} , Acuut nierfalen ^{a)}
Algemene aandoeningen en	Pijn, Injectieplaats- reacties	Oedeem		Malaise, Rillingen, Pallor

Systeem/orgaan-klasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
toedieningsplaatsstoornissen	(verschillende soorten, bijv. pijn, warmte ^{§)} , oedeem ^{§)} , ontsteking ^{§)} en weke delenletsel ^{§)} bij extravasatie), Hitte-aanval			
Onderzoeken				Veranderingen in lichaamstemperatuur

^{*)} levensbedreigende en/of fatale voorvallen zijn gemeld

^{a)} uitsluitend voor intravasculair gebruik

^{§)} alleen tijdens post-marketing-surveillance waargenomen (frequentie niet bekend)

Naast de in tabel 1 vermelde bijwerkingen kunnen de volgende bijwerkingen optreden bij gebruik voor ERCP: verhoging van de pancreatische enzymwaarden en pancreatitis met een niet bekende frequentie.

De meerderheid van de reacties na gebruik in lichaamsholten treden een paar uur 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Resultaten van acute toxiciteitsstudies bij dieren wijzen niet op een risico van acute intoxicatie na het gebruik van Ultravist.

- Intravasculaire overdosis

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

In geval er per ongeluk een intravasculaire overdosis wordt toegediend, wordt het aanbevolen om de vochtthuishouding, de elektrolyten en de nierfunctie te bewaken. De behandeling van een overdosis moet gericht zijn op ondersteuning van de vitale functies.

Ultravist is dialyseerbaar (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: röntgen contrastmiddelen, wateroplosbaar, nefrotroop, met lage osmolariteit.

ATC code: V08AB05

Het werkzame bestanddeel van Ultravist is jopromide, een niet-ionisch, wateroplosbare verbinding, afgeleid van tri-jodo-isoftaalzuur met een moleculair gewicht van 791,12, waaraan de - röntgenstralen absorberende - joodatomen chemisch stabiel zijn gebonden.

Injectie van jopromide maakt bloedvaten of lichaamsholten in het stromingspad van het contrastmiddel zichtbaar met radiografische beeldvorming, totdat een significante verdunning optreedt.

Contrastversterkte mammografie (CEM)

Negen studies met in totaal 1531 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 54,55% versus 89,16% en respectievelijk 36,36% 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

Algemene informatie

Jopromide is een hydrofiele en biologisch-inerte verbinding, die via de nieren wordt uitgescheiden.

- Absorptie en distributie

Na de intraveneuze toediening nemen plasmaconcentraties van jopromide snel af vanwege distributie over de extracellulaire ruimte en de daaropvolgende eliminatie. Na intraveneuze toediening gedurende 15 minuten van een lage dosis (15 g jood) en een hoge dosis (80 g jood) wordt de Tmax waargenomen aan het einde van de toedieningsperiode (na 15 minuten). De Tmax komt overeen met een maximale plasmaspiegel van 1,39 mg jood/l voor de lage dosis en 7,06 mg jood/l voor de hoge dosis. Het totale distributievolume bij steady state is ongeveer 16 l, wat grofweg overeenkomt met het volume van de extracellulaire ruimte.

Eiwitbinding is verwaarloosbaar (ongeveer 1%). Er is geen aanwijzing dat jopromide de intacte bloed-hersen-barrière passeert. Een kleine hoeveelheid passeerde de placenta-barrière bij dierstudies ($\leq 0,3\%$ van de dosis werd gevonden in konijnenfoetussen).

Na intrathecale toediening werden na 3,8 uur maximale joodconcentraties waargenomen van 4,5% van de toegediende dosis per totaal plasma volume.

Na toediening in de gal- en/of alvleesklierwegen tijdens ERCP worden geïodideerde contrastmiddelen systemisch geabsorbeerd en worden piekplasma'spiegels 1 tot 4 uur na toediening bereikt. Maximale joodspiegels in serum na een gemiddelde dosis van ca. 7,3 g jood waren ongeveer een factor 40 lager in vergelijking met maximale joodspiegels die werden bereikt na vergelijkbare intraveneuze doses.

- Biotransformatie

Jopromide wordt niet gemetaboliseerd.

- Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van jopromide is ongeveer 2 uur, onafhankelijk van de toegediende dosis.

De gemiddelde totale klaring van jopromide bedraagt 106 ± 12 ml/min (dosisbereik: 15 – 80 mg jood). De uitscheiding van jopromide is bijna uitsluitend renaal en gerelateerd aan de creatinineklaring. Slechts 2% van de toegediende dosis wordt binnen 3 dagen via de faeces uitgescheiden.

Ongeveer 60% van de dosis wordt binnen 3 uur na intraveneuze toediening via de urine uitgescheiden. Gemiddeld werd $\geq 93\%$ van de dosis binnen 12 uur teruggevonden, binnen 24 uur is jopromide volledig uitgescheiden.

Na intrathecale toediening voor lumbale myelografie is de plasma-eliminatie van jopromide verlengd met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van $14,9 \pm 17$ uur. Ongeveer 80% van de jopromide wordt binnen 72 uur via de nieren uitgescheiden.

Na toediening in de gal- en/of alvleesklierwegen voor ERCP keerden joodspiegels in de urine binnen 7 dagen terug op het niveau van voor de toediening.

- Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetische parameters C_{max} en AUC veranderen dosisproportioneel.

- Eigenschappen bij speciale patiëntengroepen

Ouderen (65 jaar en ouder)

De plasmaklaring en de eliminatiehalfwaardetijd van jopromide bij patiënten van middelbare leeftijd (49 – 64 jaar) en oudere patiënten (65 – 70 jaar), die geen significant verminderde nierfunctie hadden, zijn vergelijkbaar met de plasmaklaring en halfwaardetijd bij jonge gezonde proefpersonen. De totale plasmaklaring bedroeg 102 ml/min respectievelijk 89 ml/min bij deze patiënten vergeleken met 106 ml/min bij jonge gezonde proefpersonen. De kleine verschillen zijn gerelateerd aan de fysiologisch verminderde glomerulaire filtratiesnelheid als gevolg van de leeftijd.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van jopromide is niet onderzocht bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2).

Patiënten met nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is de plasmahalfwaardetijd van jopromide verlengd als gevolg van de verminderde glomerulaire filtratiesnelheid.

De renale klaring van jopromide neemt proportioneel af met de creatinineklaring. Bij patiënten met een licht tot matige nierinsufficiëntie is de plasmaklaring verminderd tot 50 ml/min/1,73 m² en bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie tot 18 ml/min/1,73 m².

De terminale halfwaardetijd is gemiddeld 6 uur bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie en 11 uur bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, onafhankelijk van dialyse. Jopromide kan worden verwijderd door hemodialyse. Ongeveer 60% van de jopromidedosis wordt gedurende een 3 uur durende dialyse verwijderd.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Eliminatie wordt niet beïnvloed door een verminderde leverfunctie, omdat jopromide niet wordt gemetaboliseerd en slechts ongeveer 2% van de dosis wordt uitgescheiden in de faeces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzondere gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcalciumedetaat, trometamol, zoutzuur (voor pH instelling), natriumhydroxide (voor pH instelling) en water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Het geopende product is fysisch-chemisch stabiel gedurende 10 uur beneden 30°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na openen te worden gebruikt, tenzij de wijze van openen microbiologische contaminatie uitsluit. In dit laatste geval is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Primair verpakkingsmateriaal

Flacons 10 en 20 ml

Flacon: glas type I (Ph.Eur.), kleurloos

Stop : chloorbutyl rubber type 1, grijs

Dop : aluminium (voorzien van coating) met polypropyleen schijf.

Flacons 50, 100, 150, 250, 500 en 1000 ml

Flacon: glas type II, (Ph.Eur.), kleurloos

Stop : chloorbutyl rubber type 1, grijs

Dop : aluminium (voorzien van coating) met polypropyleen schijf.

Handelsvormen

Ultravist-240 : flacons à 10 ml

		flacons	à	20 ml
		flacons	à	50 ml
		flacons	à	100 ml
		flacons	à	200 ml
Ultravist-300	:	flacons	à	10 ml
		flacons	à	20 ml
		flacons	à	50 ml
		flacons	à	75 ml
		flacons	à	100 ml
		flacons	à	150 ml
		flacons	à	200 ml
		flacons	à	500 ml
		flacons	à	1000 ml
Ultravist-370	:	flacons	à	20 ml
		flacons	à	50 ml
		flacons	à	100 ml
		flacons	à	150 ml
		flacons	à	200 ml
		flacons	à	500 ml
		flacons	à	1000 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 moet Ultravist worden opgewarmd tot lichaamstemperatuur.

- Visuele inspectie

Contrastmiddelen moeten vóór gebruik visueel worden gecontroleerd en dienen niet te worden gebruikt in geval van verkleuring, noch indien er zich deeltjes (inclusief kristallen) in de vloeistof bevinden of indien de verpakking is beschadigd. Aangezien Ultravist een sterk geconcentreerde oplossing is, kan er in zeer zeldzame gevallen kristallisatie (melkachtig of troebel uiterlijk van de vloeistof en/of aanwezigheid van bezinsel op de bodem, of zwevende kristallen) optreden.

- Injectieflacons

Het contrastmiddel mag pas onmiddellijk vóór de toediening uit de flacon worden opgezogen.

De rubber stop mag slechts eenmaal worden doorgeprikt om te voorkomen dat grote hoeveelheden gummideeltjes van de stop in de oplossing komen. De flacon met de contrastmiddeloplossing is dus slechts voor eenmalig gebruik. Voor het doorprikken van de stop en het opzuigen van de inhoud van de flacon wordt aanbevolen om een canule met een lange schuine punt met een diameter van maximaal 18G te gebruiken.

Het verdient aanbeveling om voor de intraveneuze toediening van contrastmiddelen een flexibele inloopcanule te gebruiken.

Contrastmiddel dat tijdens een onderzoek bij een bepaalde patiënt niet is gebruikt, moet worden weggegooid.

- Houders met een groot volume (alleen voor intravasculaire toediening)

Het volgende is van toepassing op het meerdere keren opzuigen van contrastmiddel uit verpakkingen van 200 ml en meer:

Het meerdere keren opzuigen van contrastmiddel moet worden gedaan met gebruik van een toedieningssysteem dat is goedgekeurd voor meervoudig gebruik.

De rubber stop van de flacon mag slechts eenmaal worden doorgeprikt om te voorkomen dat grote hoeveelheden gummideeltjes van de stop in de oplossing komen.

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.

De buis van de injector naar de patiënt (patiëntenbuis) moet ná iedere patiënt worden vervangen aangezien deze in aanraking gekomen is met het bloed van de patiënt.

De verbindingsslangen en alle wegwerpdelen van het injectiesysteem moeten worden weggegooid wanneer de flacon leeg is of tien uur nadat de flacon is geopend.

De instructies van de producent van het toedieningssysteem dienen eveneens opgevolgd te worden.

Ongebruikt Ultravist in geopende flacons moet tien uur na de eerste opening van de flacon 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 B.V.
Siriusdreef 36
2132 WT Hoofddorp

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder:

Ultravist-240	RVG 11408
Ultravist-300	RVG 11409
Ultravist-370	RVG 11410

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Ultravist-240, -300 en -370: 29 april 1987

Datum van laatste verlenging:

Ultravist-240, -300 en -370: 29 april 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.4: 7 september 2023