Guerbet

Xenetix® 300

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xenetix® 300
300 mg Iod/ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Iobitridol

100 ml Injektionslösung enthalten: 65,81 g Iobitridol

Iodkonzentration	300 mg/ml
Iodgehalt in Flasche/Beutel zu 100 ml	30,0 g
Kontrastmittelkonzentration	658,1 mg/ml
Kontrastmittelgehalt in Flasche/Beutel zu 100 ml	65,81 g

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Die Injektionslösung enthält Natriumverbindungen (s. Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung

Physikalische Eigenschaften		
Osmolalität	bei 37 °C	695 mOsm/kg H_2O
Viskosität	bei 20 °C	11 mPa·s
	bei 37 °C	6 mPa·s
pH		6,9 – 7,6

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xenetix 300 kann eingesetzt werden
- zur intravenösen Urographie, Schädel- und Ganzkörper-Computertomographie, intravenösen DSA, Arteriographie, Angiokardiographie bei Erwachsenen und Kindern,
- für die intravenöse kontrastverstärkte Spektralmammographie als Ergänzung zur Mammographie und zum Brustultraschall bei der Diagnose von Brustkrebs bei Frauen mit verdächtigen oder unklaren Befunden, wenn alternative bildgebende Verfahren der zweiten Wahl (z. B. kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie) kontraindiziert oder nicht verfügbar sind

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:
Die Dosierung ist abhängig von der Art der Untersuchung, dem Alter, dem Gewicht, der Herz- und der Nierenfunktion, dem Allgemeinzustand des Patienten und der angewandten Technik. Üblicherweise werden die gleichen Iod-Konzentrationen und Volumina verwendet wie bei anderen iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln. Wie bei allen Kontrastmitteln sollte die niedrigste Dosierung, die zur Erzielung des gewünschten Untersuchungsergebnisses ausreicht, gewählt werden.

Die folgenden Dosierungsempfehlungen beruhen auf den allgemeinen Erfahrungen mit nichtionischen Kontrastmitteln sowie auf den mit Xenetix durchgeführten klinischen Studien. Das insgesamt verabreichte Volumen sollte 250 ml nicht überschreiten.

Siehe Tabelle

Art der Anwendung:
Zur intravasalen Injektion und Infusion.

Xenetix 300 ist ein Röntgenkontrastmittel, das im Allgemeinen ein- oder mehrmalig im Rahmen eines Untersuchungsganges zur Anwendung kommt. Wiederholungsuntersuchungen sind möglich.

Nichtionische Kontrastmittel sollten vor der Anwendung auf Körpertemperatur erwärmt werden, da erfahrungsgemäß erwärmte Kontrastmittel besser vertragen werden.

Die Kontrastmittelbehältnisse sind grundsätzlich nicht für die Mehrfachentnahme bestimmt. Die Kontrastmittellösung sollte erst unmittelbar vor der Anwendung in die Spritze aufgezogen bzw. das Behältnis an das Infusionsgerät angeschlossen werden (weitere Informationen zur Anwendung von Behältnissen mit 500 ml bzw. mit Applikationssystemen s. Abschnitt 6.6).

Zur Anwendung von Xenetix 300 in Glasflaschen wird die Verwendung von Entnahmekanülen zum Durchstechen des Stopfens und zum Aufziehen der Lösung empfohlen. Um zu verhindern, dass größere Mengen Mikropartikel vom Stopfen in die Lösung gelangen, darf der Gummistopfen nicht mehr als einmal durchstochen werden.

Zur Anwendung von Xenetix 300 in Polypropylen-Beuteln wird die Verwendung von Entnahmesystemen mit kompatiblen Luer-Anschlüssen empfohlen. Das Brechen des Siegels zur Herstellung des Kontrastmittelausflusses darf erst nach Anschluss des Entnahmesystems erfolgen.

Um dem Risiko einer Thrombenbildung vorzubeugen, ist die Dauer des Kontaktes zwischen Blut und nichtionischen Kontrastmitteln in Spritzen und Kathetern so kurz wie möglich zu halten.

Einer sorgfältigen angiographischen Technik, wie z. B. häufiges Spülen der Katheter mit physiologischer Kochsalzlösung und gegebenenfalls mit Heparinzusatz, sollte besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Art der Anwendung (Intravenöse spektrale Mammographie)

Es werden von Hand oder mit einem Power-Injektor 1,5 ml/kg Körpergewicht Xenetix® 300 oder 350 als intravenöse Bolusinjektion mit einer Flussrate von 2 – 3 ml/s verabreicht, gefolgt von einer Kochsalzspülung.

Bilderfassung (Intravenöse spektrale Mammographie)
Zwei Minuten nach Beginn der Injektion wird die Brust komprimiert und es werden gepaarte Niederenergie- und Hochenergieaufnahmen für jede kraniokaudale (CC) und mediolateral-schräge (MLO) Ansicht erstellt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Iobitridol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- frühere schwerwiegende Sofortreaktionen oder verspätete Hautreaktionen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) nach der Injektion von Xenetix
- manifeste Thyreotoxikose

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Xenetix 300 sollte nur bei präziser klinischer Indikation erfolgen, wobei eventuelle Risikofaktoren des zu untersuchenden Patienten zu berücksichtigen sind.

Anwendungsgebiet	Mittlere Dosierung	Gesamtvolumen ml (min/max)
i. v. Urographie		
– Bolus-Injektion		50 – 100 ml
– i. v. Infusion		100 ml
Schädel-CT		
Erwachsene		50 – 100 ml
Ganzkörper-CT		
Erwachsene		75 – 175 ml
Schädel- und Ganzkörper-CT		
Kinder	1 – 2,5 ml/kg	altersabhängig
Intravenöse DSA		30 – 45 ml/Injektion*
Zerebrale Arteriographie		5 – 45 ml/Injektion; insgesamt nicht mehr als 200 ml
Arteriographie der unteren Extremitäten		40 – 60 ml/Injektion
Angiokardiographie		
Erwachsene		
Koronarangiographie		4 – 8 ml/Injektion
Ventrikulographie		30 – 60 ml/Injektion
Intravenöse spektrale Mammographie (CESM)		
Erwachsene	1,5 ml/kg	50 – 150 ml

* In Abhängigkeit von den untersuchten Gefäßabschnitten, jedoch in keinem Fall mehr als 250 ml.

Eine strenge Indikationsstellung und besondere Vorsicht sind erforderlich bei Patienten mit
- bekannter allergischer Disposition
- latenter Hyperthyreose, blander Struma
- Niereninsuffizienz oder schwerer Leberfunktionsstörung
- schwerer Herz-Kreislauferkrankung
- Asthma bronchiale
- Diabetes mellitus
- zerebralem Krampfleiden
- fortgeschrittener Hirnarteriensklerose
- akutem Hirninfarkt
- akuter intrakranieller Blutung oder Zuständen, die mit einer Schädigung der Blut-Hirnschranke und Hirnödem einhergehen
- schlechtem Allgemeinzustand, Flüssigkeitsdefizit
- Dys- oder Paraproteinämie
- Phäochromozytom

Xenetix 300 darf für die Myelographie nicht eingesetzt werden, da hierzu noch keine Untersuchungen vorliegen.

Intravenöse spektrale Mammographie: Für jeden Patienten muss die Strahlenexposition durch den zu erwartenden Nutzen gerechtfertigt sein. Da die CESM aus zwei Bildaufnahmen (mit niedriger und hoher Energie) besteht, ist die Strahlendosis im Vergleich zur digitalen Standardmammographie höher (in der Regel um etwa 30 %; Bereich: 20 – 80 %). Es ist wichtig sicherzustellen, dass die Gesamtstrahlendosis unter dem international anerkannten Grenzwert von 3 mGy liegt.

Sichelzellanämie
Bei homozygoten Sichelzellträgern können intravenös oder intraarteriell injizierte Kontrastmittel die Bildung von Sichelzellen hervorrufen. Zur Vorbeugung einer Krise bei Patienten mit Sichelzellanämie sollte eine ausreichende Hydratation sichergestellt sein. Es sollte das geringst mögliche Volumen eines niedrig konzentrierten, niederosmolaren Kontrastmittels verwendet werden.

Extravasation
Extravasation ist keine ungewöhnliche Komplikation bei der intravenösen Injektion von Kontrastmitteln (0,04 % bis 0,9 %). Sie ist häufiger bei der Anwendung hochosmolarer Produkte und die Schädigungen sind meist geringfügig (z. B. lokale Schwellung, Schmerz und Erythem). Dennoch können bei der extravasalen Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln schwere Schädigungen wie Hautulzera, Gewebsnekrosen und Kompartmentsyndrome auftreten. Das Risiko und/oder der Schweregrad sind abhängig vom Patienten selbst (schwer zugängliche oder brüchige Blutgefäße) oder von den technischen Gegebenheiten (Verwendung eines Hochdruckinjektors, Injektion großer Volumina). Es ist wichtig, diese Risikofaktoren zu identifizieren, die Injektionsstelle und Injektionstechnik entsprechend zu optimieren und die Injektion vor, während und nach der Injektion von Xenetix 300 zu überwachen.

Geringfügige Erscheinungen, wie lokale Schwellungen, Schmerz und Erythem, klingen jedoch in der Regel ohne Komplikationen wieder ab. Hochlegen der betroffenen Extremität und kalte Kompressen haben sich als vorteilhaft erwiesen.

Hydratation
Eine ausreichende Hydratation sollte vor und nach Anwendung des Kontrastmittels sichergestellt sein; gegebenenfalls sollte eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr erfolgen, bis das Kontrastmittel vollständig ausgeschieden ist. Dies gilt insbesondere für Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung, Dys- und Paraproteinämie, Diabetes mellitus, Hyperurikämie sowie bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern und älteren Patienten und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand. Bei gefährdeten Patienten sollte der Wasser- und Elektrolythaushalt kontrolliert und auf Symptome eines Abfalls des Serum-Kalziumspiegels geachtet werden.

Wegen des Risikos einer Diuretika-induzierten Dehydratation ist zunächst ein Wasser- und Elektrolytersatz erforderlich, um das Risiko für ein akutes Nierenversagen zu vermindern.

Neugeborene und Säuglinge
Insbesondere Säuglinge unter 1 Jahr und Neugeborene sind anfällig für Störungen im Elektrolythaushalt und hämodynamische Veränderungen. Vorsicht ist deshalb geboten hinsichtlich der Kontrastmitteldosis, der Ausführung der Untersuchung sowie des Zustands des Patienten. Frühgeborene sollten sehr sorgfältig überwacht werden, da es nach der Gabe des Kontrastmittels zu einer vorübergehenden Hypothyreose kommen kann.

Bei Neugeborenen, insbesondere bei Frühgeborenen, ist es wegen des durch das Iodüberangebot bestehenden Risikos einer Hypothyreose empfehlenswert, 7 – 10 Tage und einen Monat nach der Gabe eines iodhaltigen Kontrastmittels Schilddrüsenfunktionstests (in der Regel TSH und T4) durchzuführen.

Allergoide bzw. anaphylaktoide Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen)
Wie bei allen iodierten Röntgenkontrastmitteln können auch nach Anwendung von Xenetix 300 dosisunabhängige nicht-allergische (pseudoallergische, allergoide) Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades und heterogener Symptomatik auftreten.
Diese Reaktionen manifestieren sich gewöhnlich in Form von nicht schweren respiratorischen Symptomen oder Hautsymptomen wie leichten Atembeschwerden, Hautrötung (Erythem), Urtikaria, Juckreiz oder Gesichtsödemen. Schwere Reaktionen wie Angioödem, Subglottisödem, Bronchospasmus und Schock sind selten. Im Allgemeinen treten diese Reaktionen innerhalb einer Stunde nach der Kontrastmittelgabe auf. In seltenen Fällen können Spätreaktionen (nach Stunden oder Tagen) auftreten.
Derartige Ereignisse sind aufgrund ihres unregelmäßigen Auftretens im Einzelfall nicht vorhersehbar. Es ist jedoch bekannt, dass allergoide Kontrastmittelreaktionen vor allem bei Patienten mit allergischer Disposition (Allergien) und/oder Asthma bronchiale und bei Patienten mit bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen auf Kontrastmittel häufiger auftreten. Bei Patienten mit Bronchialasthma ist insbesondere das Risiko des Auftretens von Bronchospasmen erhöht.

Am Anfang jeder Kontrastmitteluntersuchung sollte daher eine möglichst ausführliche Anamnese hinsichtlich der oben genannten Risikofaktoren stehen. Bei Patienten mit allergischer Diathese und bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeitsreaktion ist die Indikation besonders streng zu stellen. In solchen Fällen kann vor der Kontrastmitteluntersuchung eine Prämedikation mit Antihistaminika und/oder Glukokortikoiden erwogen werden, die allerdings einen anaphylaktischen Schock unter Umständen nicht verhindern können.

Während der Dauer der Untersuchung muss daher gesorgt werden für:
- ärztliche Überwachung
- Aufrechterhaltung eines Venenzugangs.

Nach der Untersuchung
- Nach der Verabreichung eines Kontrastmittels muss der Patient mindestens 30 Minuten unter Beobachtung stehen, denn die meisten schweren Nebenwirkungen treten innerhalb dieses Zeitraums auf.
- Der Patient muss von der Möglichkeit verzögerter Reaktionen (bis zu 7 Tage) informiert werden (vgl. Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Schwere kutane Nebenwirkungen
Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) wie Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrome oder TEN) sowie akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich sein können, wurden bei Patienten berichtet, denen Xenetix verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.8). Zum Zeitpunkt des Beginns der Therapie sollten Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen sowie engmaschig auf schwere Hautreaktionen überwacht werden. Xenetix 300 sollte bei dem Verdacht auf eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion unverzüglich abgesetzt werden. Wenn bei einem Patienten eine schwere kutane Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Anwendung von Xenetix 300 aufgetreten ist, darf Xenetix 300 bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt erneut angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Es besteht das Risiko einer IgE-abhängigen allergischen Sofortreaktion auf das Kontrastmittel.

Vorbereitung auf Notfälle
Unabhängig von Menge und Art der Verabreichung können Symptome wie Angioödem, Konjunktivitis, Husten, Juckreiz, Rhinitis, Niesen und Urtikaria erste Anzeichen einer schwerwiegenden behandlungsbedürftigen anaphylaktoiden Reaktion sein. Deswegen sollten iodierte Kontrastmittel nur dort eingesetzt werden, wo die Voraussetzungen für eine Notfallbehandlung gegeben sind. Hierzu zählen die notwendige apparative und medikamentöse Ausstattung, eine ausreichende ärztliche Erfahrung sowie geschultes Assistenzpersonal. Maßnahmen zur sofortigen Behandlung einer schwerwiegenden Reaktion sollten daher

grundsätzlich vorbereitet und die hierfür notwendigen Notfallmedikamente bzw. Notfallbesteck bereitgestellt sein. Bei drohendem Schockzustand muss die Zufuhr des Kontrastmittels sofort unterbrochen und – wenn notwendig – über einen venösen Zugang eine gezielte Therapie eingeleitet werden. Es empfiehlt sich, während der gesamten Röntgenuntersuchung eine flexible Verweilkanüle oder einen Katheter (für schnellen intravenösen Zugang) einzusetzen.

Der Patient soll nach Applikationsende noch mindestens ½ Stunde überwacht werden, weil erfahrungsgemäß die Mehrzahl aller schwerwiegenden Zwischenfälle innerhalb dieser Zeit auftritt. Der Patient muss über die Möglichkeit verzögerter Reaktionen (bis zu 7 Tagen später) informiert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Schilddrüsenfunktionsstörungen
Iodierte Röntgenkontrastmittel beeinflussen die Schilddrüsenfunktion aufgrund des in den Lösungen enthaltenen freien Iodids und des nach Applikation intrakorporal durch Deiodierung zusätzlich frei werdenden Iodids. Bei prädisponierten Patienten kann dadurch eine Hyperthyreose oder sogar eine thyreotoxische Krise induziert werden. In dieser Hinsicht gefährdet sind Patienten mit manifester, aber noch nicht erkannter Hyperthyreose, Patienten mit latenter Hyperthyreose (häufig Patienten mit knotigen Strumen) und Patienten mit funktioneller Autonomie (häufig ältere Patienten, vor allem in Iodmangelgebieten). Ist eine Verabreichung iodierter Kontrastmittel bei potentiell gefährdeten Patienten vorgesehen, so muss vor der Untersuchung die Schilddrüsenfunktion abgeklärt und eine Hyperthyreose oder Autonomie ausgeschlossen werden.

Vor der Gabe eines iodhaltigen Kontrastmittels sollte sicher sein, dass bei dem Patienten keine Schilddrüsenszintigraphie oder Schilddrüsenfunktionstests oder eine Radioiodtherapie geplant sind, da iodhaltige Kontrastmittel unabhängig von der Art der Applikation mit Hormonbestimmungen und der Iodaufnahme durch die Schilddrüse bzw. Metastasen eines Schilddrüsenkarzinoms so lange interferieren, bis die Iodausscheidung im Urin wieder normalisiert ist.

Nach der Injektion eines iodhaltigen Kontrastmittels besteht auch das Risiko einer Hypothyreose.

Bei Kindern wurde nach Exposition gegenüber iodierten Kontrastmitteln eine vorübergehende Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) beobachtet. Nach einem diagnostischen Verfahren wurde dies häufiger bei Neugeborenen und Frühgeborenen und auch nach Verfahren im Zusammenhang mit höheren Dosen beobachtet. Neugeborene können auch durch Exposition der Mutter exponiert werden (siehe Abschnitt 4.6). Bei Neugeborenen, insbesondere Frühgeborenen, die während der Schwangerschaft oder in der Neugeborenenperiode Iobitridol ausgesetzt waren, wird empfohlen, die Schilddrüsenfunktion zu überwachen. Wenn eine Hypothyreose festgestellt wird, sollte die Notwendigkeit einer Behandlung in Betracht gezogen und die Schilddrüsenfunktion bis zur Normalisierung überwacht werden.

Asthma
Vor der Injektion eines iodhaltigen Kontrastmittels sollte das Asthma stabilisiert werden. Aufgrund des erhöhten Risikos eines Bronchospasmus ist besondere Aufmerksamkeit erforderlich, wenn innerhalb von 8 Tagen vor der Untersuchung ein Asthmaanfall aufgetreten ist.

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

Kardiovaskuläre Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)
Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (wie z. B. beginnender oder manifester Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung, pulmonaler Hypertonie, Valvulopathie, Herz-Rhythmusstörungen) besteht ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Reaktionen nach Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel. Die intravasale Injektion des Kontrastmittels kann bei Patienten mit manifester oder beginnender Herzinsuffizienz Lungenödeme hervorrufen, während die Anwendung bei pulmonaler Hypertonie und Herzklappenerkrankungen zu ausgeprägten Veränderungen der Hämodynamik führen kann. Häufigkeit und Schweregrad scheinen in Relation mit der Schwere der Herzerkrankungen zu stehen. Bei schwerer und chronischer Hypertonie kann das Risiko einer Nierenschädigung durch die Verabreichung des Kontrastmittels als auch durch die Katheterisierung selbst erhöht sein. Ischämische EKG-Veränderungen und schwere Arrhythmien werden am häufigsten bei alten und herzkranken Patienten beobachtet. In sehr seltenen Fällen wurde über Kammerflimmern direkt nach der Gabe des Kontrastmittels berichtet, das nicht in Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeitsreaktion stand. Eine sorgfältige Risiko-Nutzenabwägung ist bei diesen Patienten erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen
Es kann zu einem reversiblen Nierenversagen kommen. Als prädisponierende Faktoren gelten: Nierenerkrankungen in der Anamnese, vorausgegangenes Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe, bestehende Niereninsuffizienz, diabetische Nephropathie, Kinder unter 1 Jahr, Alter über 60 Jahre, Dehydratation, fortgeschrittene Gefäßsklerose, dekompensierte Herzinsuffizienz, hohe Kontrastmitteldosen und Mehrfachinjektionen, direkte Kontrastmittelverabreichung in die Arteria renalis, Exposition mit weiteren Nephrotoxinen, schwere und chronische Hypertonie, Hyperurikämie und Paraproteinämie (z. B. Plasmozytom, Makroglobulinämie).

Als präventive Maßnahmen werden empfohlen: Sicherstellen einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr vor und auch nach Kontrastmittelgabe, vorzugsweise durch intravasale Infusion bis das Kontrastmittel durch die Nieren ausgeschieden wurde, Vermeidung aller zusätzlichen Belastungen der Niere (nephrotoxische Medikamente, renale arterielle Angioplastie, große Operationen etc.), Reduktion der Dosis auf das unbedingt Notwendige. Eine erneute Untersuchung mit Kontrastmittel sollte erst dann durchgeführt werden, wenn die Nierenfunktion wieder das Ausgangsniveau erreicht hat.

Dialysepflichtige Patienten können iodhaltige Kontrastmittel für radiologische Untersuchungen erhalten, da diese mittels Dialyse eliminiert werden können.

Diabetes mellitus
Mit Metformin behandelte Patienten: Da die intravaskuläre Gabe von Iobitridol zu Nierenversagen führen kann, muss Metformin vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen und nicht vor Ablauf von 48 Stunden wieder aufgenommen werden, wenn bei einer erneuten Kontrolle die Nierenfunktion normal ist (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Notfall-Patienten, bei denen die Nierenfunktion eingeschränkt oder nicht bekannt ist, soll der Arzt Risiko und Nutzen der Kontrastmitteluntersuchung abwägen und Vorsichtsmaßnahmen treffen: Absetzen der Metformintherapie, Hydratation des Patienten, Monitoring der Werte für Nierenfunktion, Serumlaktat sowie pH und Beobachtung des Patienten auf klinische Anzeichen einer Laktatazidose.

Störungen des Gerinnungssystems
Katheterangiographische Kontrastmitteluntersuchungen sind mit dem Risiko verbunden, Thromboembolien zu induzieren. Nichtionische Röntgenkontrastmittel zeichnen sich in vitro durch eine schwächere gerinnungshemmende Wirkung als ionische Röntgenkontrastmittel aus. Bei der Gefäßkatheterisierung ist zu berücksichtigen, dass neben dem Kontrastmittel auch zahlreiche andere Faktoren die Entstehung thromboembolischer Ereignisse beeinflussen können. Dazu zählen: Dauer des Untersuchungsverfahrens, Zahl der Injektionen, Art des Katheter- und Spritzenmaterials, bestehende Grunderkrankungen und Begleitmedikation. Um das untersuchungsbedingte Thromboembolierisiko zu minimieren, ist auf eine besonders sorgfältige angiographische Technik sowie das häufige Spülen der benutzten Katheter zu achten und die Untersuchung so kurz wie möglich zu halten.
Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit Homocysteinurie (Risiko der Induktion von Thromboembolien).

ZNS-Störungen
Vorsicht ist geboten bei intravasaler Applikation bei Patienten mit akutem Hirninfarkt oder akuten intrakraniellen Blutungen sowie bei Patienten mit Erkrankungen, die eine gestörte Blut-Hirn-Schranke zur Folge haben, bei Patienten mit zerebralen Ödemen oder akuter Demyelinisation. Intrakranielle Tumore oder Metastasen sowie Epilepsie in der Anamnese können zu einem erhöhten Vorkommen von Krampfanfällen nach Kontrastmittelgabe führen. Durch Metastasen, degenerative oder entzündliche Prozesse verursachte neurologische Symptome können durch Kontrastmittelgabe verstärkt werden. Durch intraarterielle Injektion von Kontrastmitteln können Vasospasmen und daraus folgende zerebrale ischämische Phänomene hervorgerufen werden. Patienten mit symptomatischen zerebrovaskulären Erkrankungen, kurz zurückliegendem Schlaganfall oder häufigen vorübergehenden isch-

ämischen Anfällen weisen ein erhöhtes Risiko für kontrastmittelinduzierte neurologische Komplikationen auf.
Bei der Anwendung von Iobitridol ist über Enzephalopathie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Eine kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie kann sich durch Symptome und Anzeichen einer neurologischen Dysfunktion wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, kortikale Blindheit, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Koordinationsverlust, Hemiparese, Aphasie, Bewusstlosigkeit, Koma und Hirnödem manifestieren. Die Symptome treten gewöhnlich innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Verabreichung von Iobitridol auf und klingen im Allgemeinen innerhalb von Tagen wieder ab.
Faktoren, die die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke erhöhen, begünstigen die Passage des Kontrastmittels in das zerebrale Gewebe, was zu Reaktionen des zentralen Nervensystems, z. B. Enzephalopathie, führen kann. Bei Verdacht auf eine Kontrastmittelenzephalopathie ist eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten und Iobitridol sollte nicht erneut verabreicht werden.

Alkoholismus/Drogenabhängigkeit
Akuter oder chronischer Alkoholismus kann die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke erhöhen und damit möglicherweise kontrastmittelbedingte ZNS-Reaktionen verursachen.

Weitere Risikofaktoren
Bei Patienten mit Plasmozytom oder Paraproteinämie kann nach Kontrastmittelgabe eine Niereninsuffizienz auftreten. Eine ausreichende Hydratation ist obligatorisch.

Bei Patienten mit Phäochromozytom kann sich nach intravasaler Kontrastmittelgabe eine schwere, gelegentlich unkontrollierbare hypertensive Krise entwickeln. Für Phäochromozytom-Patienten empfiehlt sich daher die vorherige Behandlung mit Alpharezeptorenblockern.

Die Symptome einer Myasthenia gravis können durch iodhaltige Kontrastmittel verstärkt werden.

Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wurden Fälle schwerer Vaskulitis oder Stevens-Johnson-ähnliche Syndrome berichtet.

Schwere vaskuläre und neurologische Erkrankungen, die insbesondere bei älteren Patienten vorkommen können, stellen ein Risiko für das Auftreten von Kontrastmittelreaktionen dar.

Im Falle einer schweren Niereninsuffizienz kann eine zusätzliche schwere Funktionsstörung der Leber zu einer ernsthaft verzögerten Ausscheidung des Kontrastmittels führen, die gegebenenfalls eine Hämodialyse erfordert.

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

- Zerebralarteriographie

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

- Periphere Arteriographie

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

- Aortographie

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

- Koronararteriographie und Ventrikulographie

Bei der Koronararteriographie und linksseitigen Ventrikulographie können Herzdekompensation, schwere Arrhythmien, Ischämie und Herzinfarkt auftreten.

Es ist unbedingt erforderlich, dass die Untersuchung von spezialisiertem Personal durchgeführt wird und dass EKG-Geräte und ausreichende Möglichkeiten zur Reanimation und Kardioversion zur Verfügung stehen. Eine Überwachung des EKG und der Vitalfunktionen sollte während der gesamten Untersuchung routinemäßig stattfinden.

- Rechtsventrikuläre Angiokardiographie bei Kindern

Besondere Vorsicht gilt bei zyanotischen Neugeborenen mit pulmonaler Hypertonie und kardialer Dysfunktion.

- Supraaortale Angiographie

Bei der supraaortalen Angiographie ist besonderes Augenmerk auf die Einführung des Katheters zu legen. Hoher Druck der Injektionspumpe kann einen Niereninfarkt, Rückenmarksverletzungen, retroperitoneale Blutungen, Darminfarkte und -nekrosen zur Folge haben. Nach Beendigung der Angiographie soll die Nierenfunktion bestimmt werden. Bei Frauen sollen Angiographien möglichst nur während der präovulatorschen Phase des Zyklus durchgeführt werden.

- Phlebographie

Bei Patienten mit Verdacht auf Thrombosen, Phlebitis, schwere Ischämie, lokale Infektionen oder einen Totalverschluß des Venensystems, ist besondere Vorsicht geboten. Um Extravasation während der Injektion zu vermeiden, wird eine Röntgendurchleuchtung empfohlen.

Bildinterpretation – CESM
Die Daten zum klinischen Nutzen der CESM mit Xenetix bei der Erkennung von Brustkrebs sind begrenzt. Die Befunde sollten z. B. durch eine Biopsie bestätigt werden, bevor eine Entscheidung über die weitere Behandlung der Patientin getroffen wird.
Einige Pathologien können zu falsch positiven oder falsch negativen Befunden führen. Pathologien, die bei der CESM zu falsch positiven Befunden führen können, sind Fibroadenome, fibrozystische Veränderungen, atypische duktale Hyperplasie, Papillome, radiale Narben mit typischer duktaler Hyperplasie, Adenose, phylloider Tumor, Steatonekrose und fibrozystische Erkrankung. Andere grenzwertige Hochrisikoläsionen wie lobuläres Karzinom in situ, intramammäre Lymphknoten und atypische papilläre Hyperplasie können sich bei der CESM ebenfalls verstärken. Falsch-negative Befunde können entweder invasive duktale Karzinome, invasive lobuläre Karzinome, tubuläre Karzinome oder DCIS sein. Technische Fehler, wie eine ungenaue Positionierung, können zu falsch negativen Befunden führen, und es werden auch Läsionen beschrieben, die durch eine Hintergrundverstärkung maskiert werden.

Sonstige Bestandteile
Xenetix 300 enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 100 ml.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Gabe von Röntgenkontrastmitteln kann bei mit Metformin behandelten Patienten mit Diabetes mellitus zu einer transienten Verschlechterung der Nierenfunktion mit der Folge einer Laktatazidose führen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, können Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Blutdruckabfall, Bradykardie und Bronchospasmus in verstärkter Form auftreten, insbesondere wenn Bronchialasthma vorliegt. Darüber hinaus ist in Betracht zu ziehen, dass Patienten, die Betablocker erhalten, höhere Dosen von Beta-Agonisten benötigen können, weil sie möglicherweise nicht auf Standarddosierungen von Beta-Agonisten ansprechen, die zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen verwendet werden.

Betablocker, vasoaktive Substanzen, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten: Diese Substanzen vermindern die kardiovaskulären Kompensationsmechanismen bei Blutdruckveränderungen. Daher muss der Arzt vor der Gabe eines iodhaltigen Kontrastmittels über deren Einnahme informiert und es müssen Vorkehrungen zur Wiederbelebung getroffen werden.

Arzneimittel, die die Krampfschwelle erniedrigen, (z. B. Phenothiazinderivate, Analeptika, trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Neuroleptika) können insbesondere bei Patienten mit Epilepsie oder fokalen Hirnschäden die Auslösung eines Krampfanfalls begünstigen. Soweit ärztlich vertretbar, sollte bei diesen Patienten die Therapie mit solchen Arzneimitteln 48 Stunden vor und bis 24 Stunden nach einer zerebralen Angiographie ausgesetzt werden.

Im Fall einer Diuretika-bedingten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko für eine akute Niereninsuffizienz, besonders nach höheren Dosen eines iodhaltigen Kontrastmittels. Vor Anwendung des Kontrastmittels muss deshalb der Wasserhaushalt ausgeglichen sein.

Bei Patienten, die mit Interferonen und Interleukinen behandelt werden, können bekannte Kontrastmittelreaktionen wie z. B. Erythem,

Fieber bzw. grippeartige Symptome häufiger und vor allem verzögert auftreten. Eine Ursache ist hierfür bisher nicht bekannt.

Beeinflussung diagnostischer Tests:
Kontrastmittel können mit Tests zur Bestimmung von Bilirubin, Proteinen oder anorganischen Substanzen (z. B. Eisen, Kupfer, Calcium, Phosphat) interferieren. Diese Substanzen sollten nach der Gabe des Kontrastmittels nicht an demselben Tag bestimmt werden.

Iodsubstituierte Röntgenkontrastmittel können die Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse für Radioisotope zur Diagnose und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen für 2 – 6 Wochen vermindern. Wenn eine Nierenszintigraphie mit einem Radiopharmakon mit tubulärer Sekretion geplant ist, sollte diese möglichst vor der Injektion des Kontrastmittels erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität
Untersuchungen zur Beeinflussung der Fertilität liegen nicht vor.

Schwangerschaft
Die Unbedenklichkeit der Anwendung von Iobitridol während der Schwangerschaft ist bisher nicht erwiesen. Da in dieser Zeit eine Strahlenexposition ohnehin möglichst vermieden werden soll, muss schon deshalb der Nutzen einer Röntgenuntersuchung – ob mit oder ohne Kontrastmittel – sorgfältig abgewogen werden. Neben der Vermeidung einer Strahlenexposition des Feten ist bei der Nutzen-Risiko-Abwägung auch die Iodempfindlichkeit der fetalen Schilddrüse zu beachten.
Bei Neugeborenen, die Iobitridol in utero ausgesetzt waren, wird empfohlen, die Schilddrüsenfunktion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4)

Stillzeit
Iodhaltige Röntgenkontrastmittel werden in geringem Umfang in die Muttermilch ausgeschieden. Nach Anwendung von Xenetix 300 sollte die Muttermilch aus Sicherheitsgründen für die Dauer von 2 Tagen verworfen werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Während klinischer Studien an 905 Patienten traten bei 11 % der Patienten Nebenwirkungen (Wärmeempfindungen nicht eingeschlossen) auf, die in Verbindung mit der Anwendung von Xenetix standen: am häufigsten waren Schmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle, schlechter Geschmack und Übelkeit.

Die Nebenwirkungen von Xenetix sind im Allgemeinen leicht bis moderat und vorübergehend.

Die am häufigsten seit Markteinführung im Rahmen der Anwendung von Xenetix berichteten Nebenwirkungen sind Wärmegefühl, Schmerzen und Ödeme an der Injektionsstelle.

Überempfindlichkeitsreaktionen treten im Allgemeinen sofort (während der Injektion oder innerhalb einer Stunde nach Beginn der Injektion) oder manchmal verzögert (eine Stunde bis mehrere Tage nach der Injektion) in Form von Hautreaktionen auf.

Sofortreaktionen können ein oder mehrere Symptom(e) betreffen, die zusammen oder nacheinander auftreten und meist Haut-, Atemwegs- und/oder Herz-Kreislauf-Reaktionen umfassen. Jedes Symptom kann ein Warnsignal eines beginnenden Schocks sein und sehr selten zum Tode führen.

Schwere Rhythmusstörungen einschließlich Kammerflimmern wurden bei Patienten mit Herzerkrankungen sehr selten beobachtet. Diese traten sowohl im Zusammenhang als auch ohne Zusammenhang mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nebenwirkungen sind in der Tabelle 1 nach Systemorganklasse und nach Häufigkeit unter Verwendung folgender Kategorien dargestellt: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die angegebenen Häufigkeiten wurden aus einer Anwendungsbeobachtung mit 352.255 Patienten abgeleitet.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 6

Nach Extravasation kann ein Kompartmentsyndrom auftreten, wie in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen in Form eines Schocks sind gekennzeichnet durch einen massiven Blutdruckabfall, Tachykardie, Dyspnoe, Agitiertheit, Zyanose, Blässe, Kaltschweißigkeit, Bewusstseinstrübung oder -verlust und Atem- und Kreislaufstillstand. Der Blutdruckabfall kann auch mit einer Bradykardie (vasovagale Reaktion) verbunden sein, aus der sich gewöhnlich mit der Zeit eine Tachykardie entwickelt.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei anderen wasserlöslichen iodhaltigen Kontrastmitteln beobachtet.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

Ein kardiovaskulärer Kollaps unterschiedlichen Schweregrades kann unmittelbar ohne Warnsymptome auftreten oder kann die in Tabelle 2 aufgeführten kardiovaskulären Reaktionen verstärken.

Bauchschmerzen im Zusammenhang mit Durchfall, , die für Xenetix nicht berichtet wurden, sind hauptsächlich mit der oralen oder rektalen Verabreichung verbunden.

Lokale Schmerzen und Ödeme können an der Injektionsstelle ohne Extravasation des injizierten Produktes auftreten und sind gutartig und vorübergehend.

Bei der intraarteriellen Verabreichung ist die Schmerzempfindung an der Injektionsstelle von der Osmolalität des injizierten Produkts abhängig.

Kinder und Jugendliche
Die mit Xenetix in Verbindung gebrachten Nebenwirkungen sind die gleichen wie bei Erwachsenen. Ihre Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierungen können zu lebensbedrohenden unerwünschten Wirkungen hauptsächlich auf das Lungen- und Herzkreislaufsystem führen. Bei Verabreichung sehr hoher Dosen Kontrastmittel oder verminderter renaler Elimination muss der Wasser- und Elektrolytverlust durch geeignete rehydrierende Maßnahmen ausgeglichen werden. Die Nierenfunktion ist für mindestens 3 Tage zu überwachen.

Bei versehentlicher Überdosierung oder bei erheblich eingeschränkter Nierenfunktion lässt sich Xenetix 300 durch extrakorporale Dialyse aus dem Organismus entfernen.

Tritt eine unerwünschte Reaktion auf, ist die Applikation des Kontrastmittels sofort zu beenden. Die Therapie richtet sich nach dem klinischen Bild. Neben den allgemeinen Maßnahmen einer Reanimation kann der Einsatz von Medikamenten angezeigt sein, z. B. zur Allgemeinbehandlung (Antihistaminika, Kortikosteroide, Sauerstoffgabe), zur Behandlung von kardiovaskulären Symptomen (Vasopressoren, Volumenersatz, Elektrolyte), zur Behandlung von Konvulsionen (Diazepam), zur Behandlung einer tetanischen Krise (Calciumgluconat). Es ist zu beachten, dass bei Patienten die gleichzeitig ß-Rezeptorenblocker erhalten, Adrenalin und Volumensubstitution eine geringere Wirkung haben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Röntgenkontrastmittel, iodhaltig; wasserlösliche nephrotrope niederosmolare Röntgenkontrastmittel

ATC-Code: V08AB11

Xenetix 300 ist ein monomeres, nichtionisches, wasserlösliches, triiodiertes Kontrastmittel für uro- und angiographische Untersuchungen. Das Iobitridol-Molekül weist eine stabilisierte Hydrophilie auf. Die in Xenetix stabil gebundenen Iodatome absor-

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten: Überempfindlichkeit Sehr selten: anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Sehr selten: Schilddrüsenerkrankung Nicht bekannt: transiente neonatale Hypothyreose, Hypothyreose***
Erkrankung des Nervensystems	Selten: Präsynkope (vasovagale Reaktionen), Tremor*, Parästhesie* Sehr selten: Koma*, Krampfanfälle*, Verwirrtheitszustand*, Sehbahnstörungen*, Amnesie*, Photophobie*, transiente Blindheit*, Somnolenz*, Agitiertheit*, Kopfschmerz Nicht bekannt: Kontrastmittelenzephalopathie****
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten: Vertigo Sehr selten: Hypakusis
Herzerkrankungen	Selten: Tachykardie, Bradykardie Sehr selten: Herzstillstand, Myokardinfarkt (häufiger nach intrakoronarer Injektion), Arrhythmie, Kammerflimmern, Angina pectoris, Torsade de pointes, Koronararterienspasmus
Gefäßerkrankungen	Selten: Hypotonie, Hypertonie Sehr selten: Kreislaufkollaps Nicht bekannt: Zyanose**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten: Dyspnoe, Husten, Engegefühl des Halses, Niesen Sehr selten: Atemstillstand, Lungenödem, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Kehlkopfödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich: Übelkeit Selten: Erbrechen Sehr selten: Abdominalschmerz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten: Angioödem, Urtikaria (lokalisiert oder ausgedehnt), Erythem, Pruritus Sehr selten: Akut generalisierendes pustulöses Exanthem, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse, Ekzem, makulo-papulöses Exanthem (alle als verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen) (siehe Abschnitt 4.4) Nicht bekannt: Fixes Arzneimittelexanthem, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten: akute Nierenschädigung, Anurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich: Wärmegefühl Selten: Gesichtsödem, Unwohlsein, Schüttelfrost, Schmerzen an der Injektionsstelle Sehr selten: Injektionsstelle nekrotisch nach Extravasation, Injektionsstelle entzündet nach Extravasation, Ödem an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Sehr selten: Kreatinin im Blut erhöht

* Aufgetreten bei Untersuchungen, bei denen die Konzentration des iodhaltigen Kontrastmittels im arteriellen Gehirnblut hoch ist.

** Häufiger im Zusammenhang mit Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet

*** Vorübergehende Hypothyreose wurde bei jüngeren Kindern nach Exposition gegenüber iodierten Kontrastmitteln berichtet (siehe Abschnitt 4.4)

****Eine Kontrastmittelenzephalopathie kann sich durch die in Abschnitt 4.4 beschriebenen Symptomen und Anzeichen manifestieren.

Tabelle 2

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Lähmung, Parese, Halluzination, Sprechstörung
Psychische Erkrankungen	Halluzinationen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Akute Pankreatitis (nach endoskopisch-retrograder Cholangio-Pankreatikographie (ERCP)), Abdominalschmerz, Diarrhö, Parotisvergrößerung, Hypersalivation, Geschmacksstörung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythema multiforme
Gefäßerkrankungen	Thrombophlebitis
Untersuchungen	Elektroenzephalographie anormal, Amylase im Blut erhöht

bieren Röntgenstrahlen. Auf dieser Absorption beruht die kontrastgebende Wirkung.

Einige explorative Studien, die von vier Forschungsteams durchgeführt wurden, bewerteten die diagnostischen Leistungen der kontrastverstärkten spektralen Mammographie (CESM) unter Anwendung von Xenetix 300 oder 350. Im Rahmen dieser Studien wurden 550 Frauen im Alter von 25 bis 86 Jahren mit bestätigter Brustkrebsdiagnose (n = 155) oder verdächtigen Läsionen, die auf Brustkrebs hindeuteten (n = 395), untersucht. Im Anschluss an eine Mammographie mit und ohne Ultraschall führte die zusätzliche Anwendung einer CESM zu einer erhöhten Sensitivität ohne eine verringerte Spezifität (3 Studienpopulationen, n = 450). CESM- und kontrastverstärkte MRT-Untersuchungen unterschieden sich nicht in ihrer Sensitivität; die Spezifität lag bei der CESM hingegen höher (2 Studienpopulationen, n = 235). Die Verbesserung der Sensitivität war bei Frauen mit dichtem Brustgewebe signifikant höher (49 % bei der Mammographie und 71 % bei der CESM im Vergleich zu 62 % bei der Mammographie und 72 % bei der CESM bei Frauen ohne dichtes Brustgewebe) (Fallenberg et al., 2017, n = 155).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Iobitridol bei Tieren und Menschen sind mit denjenigen anderer nichtionischer Kontrastmittel vergleichbar.

Verteilung

Nach intravaskulärer Injektion verteilt sich Iobitridol im Blutkreislauf und im Interzellularraum.

Die Protein-Bindung beträgt bei Bestimmung mittels Ultrafiltration 2,1 %.

Versuche an Kaninchen zeigten, dass Iobitridol die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet.

Versuche mit weiblichen Kaninchen und Ziegen ergaben, dass Iobitridol in sehr geringen Mengen die Plazenta (< 0,1 %) passiert und in die Muttermilch übergeht (< 3 %).

Elimination

Iobitridol wird schnell und in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden (glomeruläre Filtration ohne tubuläre Rückresorption oder Sekretion).

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{½}$ = 1,8 h), das Verteilungsvolumen (V_D = 0,2 l · kg^{-1}) und die Gesamtclearance (Cl_T = 0,080 l · h^{-1} · kg^{-1}) belegen die Verteilung im Extrazellularraum und die schnelle Ausscheidung der nicht metabolisierten Substanz über die Nieren. Die vollständige Elimination erfolgt innerhalb von 24 Stunden, wobei 93 ± 5 % innerhalb der ersten 8 Stunden mit dem Urin ausgeschieden werden.

Linearität

Beim Menschen zeigt Iobitridol eine lineare, der verabreichten Dosis direkt proportionale Kinetik.

Niereninsuffizienz

Im Falle einer Niereninsuffizienz konnte im Tierversuch eine langsame, heterotope Ausscheidung über die Gallenwege gezeigt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Untersuchung der Sicherheitsparameter hinsichtlich hämodynamischer, kardiovaskulärer, bronchopulmonaler, renaler, neurologischer und rheologischer Effekte zeigen für Iobitridol ein mit anderen nichtionischen, wasserlöslichen, triiodierten, niederosmolaren Kontrastmitteln gleiches Profil.

Akute Toxizität:
Wie bei allen wasserlöslichen, nichtionischen, triiodierten Kontrastmitteln, die in Einzeldosen mit großem Volumen (25 – 50 ml/kg KG) verabreicht werden, treten auch bei Iobitridol als vorübergehende Effekte Hypothermie oder/und Atemdepression auf. In Untersuchungen an verschiedenen Spezies (Maus, Ratte, Hund) traten an den Zielorganen Niere und Leber dosisabhängig tubuläre Ektasie und hepatozelluläre Vakuolisierung auf.

Toxizität bei wiederholter Gabe:
Bei wiederholter intravenöser Verabreichung an Hunden über 28 Tage wurden im höheren Dosisbereich (8 ml/kg/Tag = 2,8 g/kg/Tag) eine granulärvakuoläre Degeneration gefunden. Eine dosisabhängige negative Beeinflussung der Erythrozyten (Echinozyten, Haematokrit, Haemoglobin) und eine leichte Zunahme des Nierengewichtes wurden generell beobachtet.

Mutagenität:
Befunde von ausführlichen in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen mit Iobitridol ergaben keine Hinweise auf mutagene Wirkungen.

Reproduktionstoxizität:
Reproduktionstoxikologische Untersuchungen bei Kaninchen ergaben im höheren Bereich Ossifikationsretardierungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcalciumedetat
Trometamolhydrochlorid
Trometamol
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid-Lösung (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die in einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Kontrastmittellösung ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Vor Licht und Röntgenstrahlen schützen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Glasflaschen:
Glasflasche (klar, Typ II) mit einem Elastomergummistopfen (Typ I, Chlorobutyl) und einer Schutzkappe (Aluminium)

Packungsgrößen:
AP mit 10 × 50, 75, 100, 150, 200, 500 ml

Beutel:
Beutel (Polypropylen) mit einem Schlauch (Polypropylen), Luer-Lock-Adapter (Polycarbonat) und Schutzkappe, verpackt in einem Beutel (Polypropylen; Polypropylen/Aluminium)

Packungsgrößen:
AP mit 10 × 100, 200, 500 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Behältnisse mit 500 ml Inhalt dürfen ausschließlich mit geeigneten Applikationssystemen verwendet werden. Reste der in dem Behältnis verbleibenden Zubereitung sind spätestens am Ende des Anwendungstages zu verwerfen.

Für die Anwendung mit einem Applikationssystem gelten die folgenden Hinweise:
Soll das Arzneimittel mit einem automatischen Applikationssystem gegeben werden, muss die Eignung für die beabsichtigte Anwendung vom Medizinproduktehersteller belegt sein. Die Anwendungshinweise der Medizinprodukte sind unbedingt zu beachten.

Für die Anwendung der 500 ml-Infusionsflasche gelten zusätzlich die folgenden Hinweise:
Es wird empfohlen, dass das Kontrastmittel nach einmaligem Durchstechen des Stopfens mit einer entsprechenden Entnahmekanüle für einen Injektor oder einer Einmalspritze entnommen wird. Generell muss die Entnahmekanüle mit folgenden Eigenschaften ausgestattet sein: Trokar, Luftfilter, Luer-Verbindung, eventuell mit einem Anschlussschlauch und schützendem Verschlussstopfen. Ergänzende Anwendungshinweise der jeweiligen Hersteller der Entnahmekanülen und Füllvorrichtungen für Injektomaten sind zu beachten.

Für die Anwendung des 500 ml-Infusionsbeutels gelten zusätzlich die folgenden Hinweise:
Es wird empfohlen, das Kontrastmittel nach einmaligem Anschluss eines kompatiblen Infusions- bzw. Injektionsschlauchsystems zu entnehmen. Das Brechen des Siegels zur Herstellung des Kontrastmittelausflusses darf erst nach Anschluss des Entnahmesystems erfolgen.

Bei der Anwendung mit CT-Spritzen-Injektomaten kann z. B. das Mehrfach-Injektionsschlauchsystem Manyfill® und gleichzeitig das Einmal-Patientenschlauchsystem mit Doppelventil Secufill® unter Beachtung der Herstellerhinweise eingesetzt werden, die in dieser Kombination als „Hygienisch sicheres Produkt/Verfahren“ von der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V. zertifiziert wurden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Guerbet
BP 57400
95943 Roissy CdG Cedex
Frankreich

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

33875.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 21.02.1996
Datum der letzten Verlängerung: 16.04.2003

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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