



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VISIPAQUE™ 270 mg/ml Injektionslösung
VISIPAQUE™ 320 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

VISIPAQUE™ 270

1 ml Injektionslösung enthält:
Iodixanol 550 mg entspr. 270 mg Iod

VISIPAQUE™ 320

1 ml Injektionslösung enthält:
Iodixanol 652 mg entspr. 320 mg Iod

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Iodixanol ist ein nicht-ionisches, dimeres, hexaiodiertes, wasserlösliches Röntgenkontrastmittel. Die reinen wässrigen Lösungen von Iodixanol haben in allen klinisch relevanten Konzentrationen eine geringere Osmolarität als Vollblut. Durch Zusatz von Elektrolyten verhält sich VISIPAQUE™ zu den normalen Körperflüssigkeiten isotonisch.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit

Physikochemische bzw. physikalische Eigenschaften:

VISIPAQUE™	270	320
Iodkonzentration [mg/ml]	270	320
pH	7,2–7,6	7,2–7,6
Viskosität [mPa·s] bei 20 °C bei 37 °C	11,3 5,8	25,4 11,4
Osmolarität* [mOsm/kg H ₂ O] bei 37 °C	290	290
Molekulargewicht [g/mol]	1550,18	1550,18

* Methode: Dampfdruck-Osmometrie

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

VISIPAQUE™ 270

Zur zerebralen Angiographie, peripheren Arteriographie, abdominalen Angiographie (i.a. DSA), Urographie, Venographie und zur Kontrastverstärkung bei der Computertomographie (CT).

VISIPAQUE™ 320

Zur Angiokardiographie, zerebralen Angiographie, peripheren Arteriographie, Urographie und zur Kontrastverstärkung bei der Computertomographie (CT).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis richtet sich u. a. nach Alter, Gewicht, Herz- und Nierenfunktion, Allgemeinzustand, klinischer Fragestellung, Untersuchungsmethode und Untersuchungsregion.

Üblicherweise werden die gleichen Iodkonzentrationen und Volumina verwendet wie bei anderen nicht-ionischen iodhaltigen Rönt-

Indikation/Untersuchung ⁽¹⁾	Konzentration	Dosierung
Intraarterielle Anwendung		
<u>Arteriographie</u>		
Erwachsene		
Selektiv-zerebral	270/320 ⁽²⁾ mg Iod/ml	5–10 ml pro Inj.
Aortographie	270/320 mg Iod/ml	40–60 ml pro Inj.
Peripher	270/320 mg Iod/ml	30–60 ml pro Inj.
Selektiv-viscerale i. a. DSA	270 mg Iod/ml	10–40 ml pro Inj.
<u>Angiokardiographie</u>		
Erwachsene		
Linksventrikuläre und Aortenstamm-injektion	320 mg Iod/ml	30–60 ml pro Inj.
Selektive Koronarangiographie	320 mg Iod/ml	4–8 ml pro Inj.
Kinder	320 mg Iod/ml	maximal 10 ml/kg ⁽⁴⁾
Intravenöse Anwendung		
<u>Urographie</u>		
Erwachsene	270/320 mg Iod/ml	40–80 ml ⁽³⁾
Kinder < 7 kg	270/320 mg Iod/ml	2–4 ml/kg
Kinder > 7 kg	270/320 mg Iod/ml	2–3 ml/kg
		Jede Dosierung ist abhängig von Alter, Körpergewicht und Krankheitsbild (max. 50 ml).
<u>Venographie</u>		
Erwachsene	270 mg Iod/ml	50–150 ml pro Bein
<u>CT-Verstärkung</u>		
Erwachsene		
Kraniales CT	270/320 mg Iod/ml	50–150 ml pro Inj.
Körper-CT	270/320 mg Iod/ml	75–150 ml pro Inj.
Kinder		
Kraniales CT, Körper-CT	270/320 mg Iod/ml	2–3 ml/kg bis zu 50 ml (In manchen Fällen können bis zu 150 ml gegeben werden)

⁽¹⁾ Die angegebenen Volumina sind Richtwerte. In Ausnahmefällen, können größere Volumina von VISIPAQUE™ notwendig sein. Die Gesamtdosis von 2 g Iod pro kg Körpergewicht sollte beim Erwachsenen pro Untersuchungstag nicht überschritten werden.

Dies entspricht bei VISIPAQUE™ 270 mg Iod/ml einem Volumen von 7,41 ml pro kg Körpergewicht, bei VISIPAQUE™ 320 mg Iod/ml einem Volumen von 6,25 ml pro kg Körpergewicht.

⁽²⁾ Beide Stärken sind dokumentiert, aber in den meisten Fällen sind 270 mg Iod/ml zu empfehlen.

⁽³⁾ Bei Hochdosis-Urographie können höhere Dosierungen angewendet werden.

⁽⁴⁾ abhängig von Alter, Körpergewicht und Krankheitsbild. Die Höchstdosierungen dürfen nur in besonderen Fällen (z. B. therapeutische Interventionen oder komplexe Fehlbildungen) erreicht werden.

genkontrastmitteln. Es sollte die niedrigste Dosierung, die zum Erzielen des gewünschten Untersuchungsergebnisses ausreicht, gewählt werden.

Bei reduzierter Nierenfunktion, bei Herz-Kreislauf-Insuffizienz sowie bei schlechtem Allgemeinzustand muss die Kontrastmitteldosis so gering wie möglich gehalten werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei solchen Patienten ist es ratsam, die Nierenfunktion über mindestens drei Tage nach der Untersuchung zu beobachten.

Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die intraarterielle DSA führt in vielen Fällen auch dann noch zu kontrastreichen Darstellungen großer Gefäße sowie der Arterien von Hals, Kopf, Nieren und Extremitäten, wenn die Iodkonzentration der jeweils eingesetzten VISIPAQUE™-Lösung zur konventionellen Angiographie nicht ausreicht.

Die folgenden Dosierungsempfehlungen beruhen auf den allgemeinen Erfahrungen mit nicht-ionischen Röntgenkontrastmitteln sowie auf den mit VISIPAQUE™ durchgeführten klinischen Studien.

Siehe Tabelle oben

Ältere Patienten

Die Dosierungsrichtlinien gelten unter besonderer Sorgfalt auch für ältere Patienten.

Kinder

Die Dosierung für Kinder, soweit nicht anders angegeben, richtet sich nach Alter, Körpergewicht und Krankheitsbild und wird vom behandelnden Arzt bestimmt. Für die Angiokardiographie ist jeweils die niedrigste für die jeweilige Untersuchung ausreichende Dosierung zu wählen. Die Höchstdosierungen für die Angiokardiographie dürfen nur in besonderen Fällen (z. B. therapeutische Interventionen oder komplexe Fehlbildungen) erreicht werden.

Art der Anwendung

Zur intravenösen und intraarteriellen Injektion und Infusion.

Mehrfachinjektionen oder Wiederholungsuntersuchungen sind möglich.

Kontrastmittel, die vor der Applikation auf Körpertemperatur erwärmt werden, sind besser verträglich und lassen sich aufgrund der geringeren Viskosität leichter injizieren.



Intravasale Kontrastmittelgaben sind möglichst am liegenden Patienten vorzunehmen.

Vortesten:

Nicht empfohlen wird ein Vortesten auf Überempfindlichkeit mit einer geringen Kontrastmitteldosis, da dies nicht nur keine Aussagekraft besitzt, sondern gelegentlich selbst zu schwerwiegenden, teils fatalen Überempfindlichkeitsreaktionen geführt hat.

4.3 Gegenanzeigen

VISIPAQUE™ darf nicht angewendet werden bei Patienten, die bei früherer Anwendung von VISIPAQUE™ schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen hatten sowie bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Iodixanol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

VISIPAQUE™ darf bei Patienten mit manifester Thyreotoxikose und dekompensierter Herzinsuffizienz ebenfalls nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Gabe von nicht-ionischen Kontrastmitteln im Allgemeinen:

Hydratation

Eine ausreichende Hydratation sollte vor und nach Anwendung des Kontrastmittels sichergestellt sein, ein gestörter Wasser- und Elektrolythaushalt ist vor Untersuchungsbeginn auszugleichen. Gegebenenfalls sollte eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr erfolgen bis die Ausscheidung des Kontrastmittels erfolgt ist. Dies gilt insbesondere für Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung, Diabetes mellitus, multiplem Myelom, Hyperurikämie sowie bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern und älteren Patienten.

Allergoide bzw. Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln können auch nach Anwendung von VISIPAQUE™ dosisunabhängige anaphylaktische, anaphylaktoide Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades und heterogener Symptomatik auftreten (einschließlich lebensbedrohliche Reaktionen und Todesfälle).

Diese Reaktionen manifestieren sich gewöhnlich in Form von nicht schweren respiratorischen Symptomen oder Hautsymptomen wie milde Atembeschwerden, Hautrötung (Erythem), Urtikaria, Juckreiz oder Gesichtsoedem. 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. Der Patient ist über die Symptome von verzögerten Überempfindlichkeitsreaktionen und

über Verhaltensmaßnahmen beim Auftreten von Symptomen zu informieren.

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 iodhaltige Kontrastmittel häufiger auftreten. Bei Patienten mit Bronchialasthma ist insbesondere das Risiko des Auftretens von Bronchospasmen erhöht. Die Anwendung von β -Blockern kann die Reizschwelle für Bronchospasmen bei Asthmapatienten nach Kontrastmittelgabe herabsetzen und ein Ansprechen auf eine Behandlung mit Adrenalin vermindern.

Am Anfang jeder Kontrastmitteluntersuchung sollte daher eine möglichst ausführliche Anamnese hinsichtlich der oben genannten Risikofaktoren stehen. Bei Patienten mit allergischer Diathese, Asthma und bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeitsreaktion oder unerwünschter Reaktion ist die Indikation besonders streng zu stellen. In solchen Fällen sollte vor der Kontrastmitteluntersuchung eine Prämedikation mit Antihistaminika (H_1 und H_2) und/oder Glukokortikoiden erwogen werden. Patienten, die mit β -Blockern behandelt werden, können untypische Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen zeigen, die als vagale Reaktion missinterpretiert werden können.

Beobachtungszeitraum

Nach Kontrastmittelgabe sollen Patienten mindestens 30 Minuten beobachtet werden, da die Mehrzahl der schwerwiegenden Nebenwirkungen in diesem Zeitraum auftreten. Jedoch zeigt die Erfahrung, dass Überempfindlichkeitsreaktionen auch Stunden oder Tage nach der Injektion auftreten können.

Vorbereitung auf Notfälle

Das Risiko schwerwiegender Reaktionen in Verbindung mit der Anwendung von VISIPAQUE™ wird als gering angesehen. Jedoch können iodhaltige Kontrastmittel anaphylaktoide oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen. Unabhängig von Menge und Art der Verabreichung können bereits geringfügige allergoide Symptome erste Anzeichen einer schwerwiegenden behandlungsbedürftigen anaphylaktoiden Reaktion sein. Deswegen sollten iodhaltige 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 Verweilkatheter oder einen

Katheter (für schnellen intravenösen Zugang) einzusetzen.

Kinder

Grundsätzlich ist vor jeder Ausscheidungsurographie der Ersatz der Untersuchung durch den Ultraschall zu erwägen. Infolge der Unreife der Nierenfunktion bei Neugeborenen ist bei der Urographie in den ersten Lebenstagen bei Normaldosierung oft keine ausreichende Bildqualität zu erreichen. In dieser Altersklasse sollten Ausscheidungsurographien deshalb vermieden werden.

Säuglinge unter 1 Jahr und insbesondere Neugeborene sind anfällig für Störungen im Elektrolythaushalt und hämodynamische Veränderungen. Vorsicht ist deshalb geboten hinsichtlich der Kontrastmitteldosis, der Ausführung der Untersuchung sowie des Patientenstatus.

Besondere Aufmerksamkeit sollten pädiatrische Patienten unter 3 Jahren bekommen, da das Auftreten einer Schilddrüsenunterfunktion in der frühen Lebensphase die motorische, Gehör- und kognitive Entwicklung stören kann und eine vorübergehende T4-Ersatztherapie erforderlich machen kann. Die Inzidenz einer Hypothyreose bei Patienten unter 3 Jahren, die iodhaltige Kontrastmittel bekommen haben, wurde zwischen 1,3% und 15% angegeben, abhängig vom Alter der untersuchten Personen und der Dosis des iodhaltigen Kontrastmittels und wird häufiger bei Neugeborenen und Frühgeborenen beobachtet. Neugeborene können auch während der Schwangerschaft durch die Mutter exponiert worden sein. Die Schilddrüsenfunktion sollte bei allen pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren nach Exposition mit iodhaltigen Kontrastmitteln untersucht werden. Wenn eine Hypothyreose festgestellt wird, sollte eine Behandlung in Betracht gezogen werden und die Schilddrüsenfunktion sollte überwacht werden, bis sie sich normalisiert hat.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann es aufgrund eingeschränkter physiologischer Funktionen insbesondere bei hohen Kontrastmitteldosen zu Nebenwirkungen, wie Myokardischämie, Herzrhythmusstörungen sowie akuten Nierenfunktionsstörungen kommen.

Allgemeinzustand

Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand ist Vorsicht geboten.

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.

Störungen des Gerinnungssystems

Katheterangiographische Kontrastmitteluntersuchungen sind mit dem Risiko verbunden, Thromboembolien zu induzieren. Myokardinfarkt oder Schlaganfall auslösende schwerwiegende, selten fatale, thromboembolische Ereignisse wurden während angiographischer Untersuchungen bei ionischen wie auch bei nicht-ionischen Kontrastmitteln berichtet.

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 einschließlich besonderer Sorgfalt bei der Führungsdraht- und Katheterhandhabung, Anwendung von Mehrfachverteiler und/oder Dreiwegehähnen, sowie das häufige Spülen der benutzten Katheter z. B. mit heparinhaltiger Salzlösung zu achten und die Untersuchung so kurz wie möglich zu halten. Nicht-ionische iodhaltige Röntgenkontrastmittel zeichnen sich *in vitro* durch eine schwächere gerinnungshemmende Wirkung als ionische Röntgenkontrastmittel aus. Bei Kontakt von Blut mit Spritzen, die Kontrastmittel, einschließlich nicht-ionischer Kontrastmittel enthalten, wurde eine Gerinnung berichtet. Bei Anwendung von Plastikspritzen anstelle von Glasspritzen wurde zwar eine Abnahme berichtet, aber die Wahrscheinlichkeit einer *in vitro* Gerinnung wurde nicht eliminiert. Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit Homocysteinurie (Risiko der Induktion von Thromboembolien).

Eine Ausrüstung zur Ergreifung erweiterter Maßnahmen zur Lebenserhaltung sollte zur Verfügung stehen.

Schilddrüsenfunktionsstörungen

Iodhaltige 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.

Patienten mit manifester, aber noch nicht diagnostizierter Hyperthyreose, Patienten mit latenter Hyperthyreose (z. B. knotige Strumen) und Patienten mit funktioneller Autonomie (häufig z. B. ältere Patienten, insbesondere in Iodmangelgebieten) haben nach Verabreichung iodhaltiger Kontrastmittel ein höheres Risiko für eine akute Thyreotoxikose. Das zusätzliche Risiko sollte bei solchen Patienten vor der Verabreichung eines iodhaltigen Kontrastmittels bewertet werden. Bei Patienten mit Verdacht auf Hyperthyreose kann eine Prüfung der Schilddrüsenfunktion vor der Verabreichung des Kontrastmittels und/oder einer vorbeugenden Medikation mit Thyreostatika in Betracht gezogen werden. Die Risikopatienten sollten in den Wochen nach der Injektion auf die Entwicklung einer Thyreotoxikose überwacht werden.

Es wurde bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Kleinkindern berichtet, dass Schilddrüsenfunktionstests eine Hypothyreose oder eine vorübergehende Unterdrückung der Schilddrüse nach Gabe iodhaltiger Kontrastmittel anzeigen. Einige Patienten wurden aufgrund einer Hypothyreose behandelt.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Patienten mit fortgeschrittenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen – besonders fortgeschrit-

tenen Veränderungen an den Koronararterien – sowie Patienten mit pulmonaler Hypertonie haben ein höheres Risiko für klinisch relevante Veränderungen der kardialen Hämodynamik und Elektrophysiologie oder können Arrhythmien entwickeln. Dies gilt vor allem nach intrakoronarer, linksventrikulärer und rechtsventrikulärer Kontrastmittelapplikation (siehe Abschnitt 4.8). Es sind selten schwerwiegende lebensbedrohliche Reaktionen und Todesfälle mit kardiovaskulärem Ursprung wie Herz-, oder Herzkreislaufstillstand und Myokardinfarkt aufgetreten.

Für kardiale Reaktionen besonders prädestiniert sind Patienten mit Herzinsuffizienz, mit schwerer koronarer Herzkrankheit, mit instabiler Angina pectoris, mit Erkrankungen der Herzklappen, mit kurz zurückliegendem Herzinfarkt, mit koronaren Bypassen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie.

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen treten Reaktionen mit ischämischen EKG-Veränderungen und Arrhythmien häufiger auf.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann die intravasale Injektion von Kontrastmitteln pulmonale Ödeme auslösen.

Nierenfunktionsstörungen

In seltenen Fällen kann es nach intravasaler Kontrastmittelanwendung zu einem reversiblen Nierenversagen kommen. Hauptrisikofaktor für eine solche kontrastmittelinduzierte Nephropathie ist eine bestehende Nierenerkrankung, als weitere prädisponierende Faktoren gelten: Nierenerkrankungen in der Anamnese, vorausgegangenes Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe, bestehende Niereninsuffizienz, schlechte Nierenperfusion, Diabetes mellitus, Alter über 60 Jahre, Dehydratation, fortgeschrittene Gefäßsklerose, dekompensierte Herzinsuffizienz, hohe Kontrastmitteldosen und Mehrfachinjektionen, direkte Kontrastmittelverabreichung in die A. renalis, Exposition mit weiteren Nephrotoxinen (z. B. die Einnahme bestimmter Medikamente), Zustand nach einer größeren Operation, schwere und chronische Hypertonie, Hyperurikämie und Paraproteinämie (z. B. Plasmozytom, Makroglobulinämie).

Um akuten Nierenversagen nach einer Kontrastmittelgabe vorzubeugen, ist besondere Vorsicht bei gefährdeten Patienten mit bestehender Nierenerkrankung und Diabetes mellitus geboten.

Als präventive Maßnahmen werden empfohlen: Identifizierung von Hochrisikopatienten, Sicherstellen einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr vor und auch nach Kontrastmittelgabe, ggf. durch intravasale Infusion bis das Kontrastmittel renal ausgeschieden ist, Vermeidung aller zusätzlichen Belastungen der Niere bis das Kontrastmittel ausgeschieden wurde (nephrotoxische Medikamente, orale Cholezystographie-Mittel, arterielle Klemmen, 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. Kontrast-

mittelapplikation und Hämodialyse müssen nicht zeitlich aufeinander abgestimmt werden.

Diabetes mellitus mit Metforminbehandlung

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Metformin behandelt werden, sollte zur Vermeidung einer Laktatazidose der Serumkreatininspiegel vor der intravasculären Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln bestimmt werden, da es zu akuten Veränderungen der Nierenfunktion kommen kann.

- Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von mindestens 60 ml/min/1,73 m² (CKD Stadium 1 und 2) kann die Metforminbehandlung normal fortgeführt werden.
- Bei Patienten mit einer eGFR 30–59 ml/min/1,73 m² (CKD Stadium 3)
 - Bei geplanter intravenöser Kontrastmittelgabe und einer eGFR von mindestens 45 ml/min/1,73 m² kann Metformin normal weitergenommen werden.
 - Bei intraarterieller Kontrastmittelgabe und wenn vor intravenöser Verabreichung die eGFR zwischen 30–44 ml/min/1,73 m² liegt, sollte Metformin 48 Stunden vor Kontrastmittelgabe abgesetzt und – vorausgesetzt die Nierenfunktion hat sich nicht verschlechtert – erst 48 Stunden danach wieder aufgenommen werden.
- Bei Patienten mit einer eGFR unter 30 ml/min/1,73 m² (CKD Stadium 4 und 5) oder wenn eine interkurrente Erkrankung die Leberfunktion beeinträchtigt oder zu einer Hypoxie führt, ist Metformin kontraindiziert. Iodhaltiges Kontrastmittel sollte in solchen Fällen möglichst nicht eingesetzt werden.
- 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. Bleiben Serum-Kreatinin/eGFR unverändert zum Ausgangswert, kann 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe mit der Metforminmedikation wieder begonnen werden.

ZNS-Störungen

Bei der Anwendung von Iodixanol ist über Enzephalopathie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8).

Eine kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie kann sich innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Verabreichung von Iodixanol durch Symptome und Anzeichen einer neurologischen Dysfunktion wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, kortikale Blindheit, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Koordinationsverlust, Hemiparese, Aphasie, Bewusstlosigkeit, Koma und Hirnödeme manifestieren und klingt im Allgemeinen innerhalb von Tagen ab.

Das Arzneimittel ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Erkrankungen, die die Integrität der Blut-Hirn-Schranke (BHS) beeinträchtigen und damit potenziell zu einer erhöhten Permeabilität der BHS für Kon-



trastmittel führen und das Risiko einer Enzephalopathie erhöhen. Akute zerebrale Pathologien, intrakranielle Tumoren oder Metastasen sowie Epilepsie in der Anamnese können zu einem erhöhten Vorkommen von Krampfanfällen nach Kontrastmittelgabe führen und verdienen eine besondere Vorsicht. Durch zerebrovaskuläre Erkrankungen, intrakranielle Tumoren oder Metastasen, degenerative oder entzündliche Prozesse verursachte neurologische Symptome können durch Kontrastmittelgabe verstärkt werden. 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. 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 ischämischen Anfällen weisen ein erhöhtes Risiko für kontrastmittelinduzierte neurologische Komplikationen auf.

Bei Verdacht auf eine kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie ist die Verabreichung von Iodixanol abzubrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten.

Alkoholismus/Drogenabhängigkeit

Akuter oder chronischer Alkoholismus kann die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke erhöhen und damit möglicherweise kontrastmittelbedingte ZNS-Reaktionen und Krampfanfälle verursachen. Bei Alkoholikern und Drogensüchtigen ist auch wegen einer möglicherweise erniedrigten Reizschwelle Vorsicht geboten.

Extravasate

Aufgrund seiner Blutisotonie führt VISIPAQUE™ wahrscheinlich im Falle einer Extravasation zu geringeren lokalen Schmerzen und extravaskulären Ödemen als zu Blut hyperosmolare Kontrastmittel. Versehentliche paravasale Injektion von Kontrastmittel kann in seltenen Fällen zu lokalen Schmerzen und Ödemen führen, die im Allgemeinen ohne Folgen vorübergehen. Es wurden jedoch auch Entzündungen und Gewebnekrosen beobachtet. Hochlagern und Kühlen der betroffenen Stelle werden als Routinemaßnahmen empfohlen. Chirurgische Entlastung des Drucks kann bei größeren Mengen paravasaler Injektion oder im Falle eines Kompartmentsyndroms erforderlich sein.

Weitere Risikofaktoren

- Bei Patienten mit Plasmozytom oder Paraproteinämie (z. B. multiples Myelom, Waldenström's Makroglobulinämie) kann eine Niereninsuffizienz nach Kontrastmittelgabe auftreten. Eine ausreichende Hydratation ist obligatorisch.
- Bei Patienten mit Phäochromozytom kann sich eine schwere, gelegentlich unkontrollierbare, hypertensive Krise nach intravasaler Kontrastmittelgabe entwickeln. Für Phäochromozytom-Patienten empfiehlt sich daher die vorherige Behand-

lung mit α -Rezeptorenblockern bei interventionellen Untersuchungen.

- 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.
- Besondere Sorgfalt ist geboten bei einer schweren Niereninsuffizienz mit einer zusätzlichen, schweren Funktionsstörung der Leber. Hier kann es zu einer ernsthaft verzögerten Ausscheidung des Kontrastmittels kommen, die gegebenenfalls eine Hämodialyse erfordert.

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

• **Koronararteriographie und Ventrikulographie**

Bei der Koronararteriographie und linksseitigen Ventrikulographie können Herzkompensation, schwere Arrhythmien, Ischämie und Herzinfarkt auftreten. Im Vergleich mit zu Blut höher osmolaren Kontrastmitteln treten elektrokardiographische und hämodynamische Veränderungen mit VISIPAQUE™ in geringerer Häufigkeit und Intensität auf.

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.

• **Phlebographie**

Bei Patienten mit Verdacht auf Thrombosen, Phlebitis, schwere Ischämie, lokale Infektionen oder einen Totalverschluss des Venensystems ist besondere Vorsicht geboten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten, die mit β -Blockern behandelt werden, können Überempfindlichkeitsreaktionen/anaphylaktoide Reaktionen auf Kontrastmittel, wie schwerwiegender Blutdruckabfall, Bradykardie und Bronchospasmus in verstärkter Form auftreten, insbesondere wenn Bronchialasthma vorliegt. Darüber hinaus ist in Betracht zu ziehen, dass Patienten, die β -Blocker erhalten, auf die Standardbehandlung gegen Überempfindlichkeitsreaktionen mit β -Agonisten möglicherweise nicht ansprechen.

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.

Bei Patienten, die mit Interferonen oder Interleukinen weniger als 2 Wochen vor Kontrastmittelgabe behandelt wurden, können bekannte Kontrastmittelreaktionen wie z. B. Erythem, Fieber bzw. grippeartige Symptome häufiger und vor allem verzögert auftreten. Eine Ursache hierfür ist bisher nicht bekannt.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antidiabetika von Biguanid-Typ kann bei vorbestehender diabetischer Nephropathie in Einzelfällen zu einer Laktatazidose führen (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinflussung diagnostischer Tests

Iodsubstituierte Röntgenkontrastmittel können die Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse für Radioisotope zur Diagnose und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen bis zu zwei Wochen vermindern, in Einzelfällen auch länger.

Hohe Kontrastmittelkonzentrationen in Serum und Urin können *in vitro*-Laborbestimmungen von Bilirubin, Proteinen oder anorganischen Substanzen (z. B. Eisen, Kupfer, Calcium und Phosphat) beeinträchtigen. Bestimmungen dieser Art sollten daher am Untersuchungstag nicht vorgenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Unbedenklichkeit der Anwendung von VISIPAQUE™ während der Schwangerschaft ist bisher nicht erwiesen. Eine Auswertung von experimentellen Tierstudien zeigt keine direkte oder indirekte schädliche Wirkung auf die Reproduktion, Entwicklung des Embryos oder Fetus, auf die Gestation und peri- und postnatale Entwicklung. 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 Fetus ist bei der Nutzen-Risiko-Abwägung auch die Iodempfindlichkeit der fetalen Schilddrüse zu beachten. Das Arzneimittel darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und die Untersuchung vom Arzt als unabdingbar bewertet wird.

Bei Neugeborenen, die während der Schwangerschaft eine Exposition mit iodhaltigen Kontrastmitteln hatten, wird empfohlen, die Schilddrüsenfunktion zu überwachen, siehe Abschnitt 4.4.

Stillzeit

Iodhaltige Kontrastmittel werden zu einem geringen Umfang in die Muttermilch ausgeschieden und nur minimale Mengen werden intestinal resorbiert. Wenn iodhaltige Kontrastmittel einer Mutter verabreicht werden, darf normal weiter gestillt werden.

Fertilität

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen am Tier haben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität ergeben.



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

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Im Folgenden sind mögliche Nebenwirkungen in Zusammenhang mit radiographischen Untersuchungen mit Anwendung von VISIPAQUE™ aufgelistet.

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der intravasalen Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel sind häufig leicht bis mittelschwer und vorübergehend. Es wurden aber auch sehr selten schwere und lebensbedrohliche Reaktionen und auch Todesfälle beobachtet, die die Verschlechterung einer chronischen Niereninsuffizienz, Nierenversagen, Überempfindlichkeitsreaktionen inklusive anaphylaktischem Schock, gefolgt von kardialen Reaktionen (Kounis' Syndrom), Herz- oder Kreislaufstillstand und Herzinfarkt einschließen. Kardiale Reaktionen können durch die Grunderkrankung oder die Untersuchung begünstigt werden.

Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wurden Fälle von Vaskulitis und SJS-ähnliches Syndrom beobachtet.

Patienten, die mit β-Blockern behandelt werden, können untypische Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen zeigen, die als vagale Reaktion missinterpretiert werden können.

Gelegentlich tritt nach Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln ein geringer, vorübergehender Anstieg des Serum-Kreatinins auf, welcher aber gewöhnlich keine klinische Relevanz hat.

Die am häufigsten berichteten Reaktionen sind Überempfindlichkeitsreaktionen, Erbrechen, Übelkeit und Wärmegefühl.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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 aufgeführten Häufigkeiten basieren auf interner klinischer Dokumentation und publizierten Studien, die mehr als 57.705 Patienten umfassen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Allergoide bzw. Überempfindlichkeitsreaktionen

Häufig: verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen (1,4 %), d. h. nach einer Stunde oder bis zu Tagen nach der

Verabreichung. Verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen nach intravasaler Gabe wurden bei nicht-ionischen, dimeren Kontrastmitteln häufiger als bei nicht-ionischen, monomeren Kontrastmitteln beobachtet (Klassen-Effekt); sie sind selten schwerwiegend.

Gelegentlich: akute oder verzögert auftretende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich folgender Symptome und Reaktionen: Frösteln, Fieber, Schwitzen, Kopfschmerz, Brustschmerz, Bauchschmerz, Schwindel, Blässe, Schwäche, Würgen und Erstickungsgefühl, ein Anstieg oder Abfall des Blutdrucks, Juckreiz, Urtikaria, Hautausschläge anderer Art, Ödeme, Krämpfe, Muskelzittern, Niesen oder Tränenfluss.

In einigen Fällen können diese Symptome, insbesondere Hautreaktionen, verzögert auftreten (d.h. nach einer Stunde oder bis zu Tagen nach der Verabreichung). Im Allgemeinen sind sehr wenige dieser verzögerten Reaktionen schwerwiegend.

Diese Symptome, die unabhängig von Menge und Art der Verabreichung auftreten können, können Vorboten einer schwerwiegenden anaphylaktoiden Reaktion/eines beginnenden Schockzustandes sein. Die Zufuhr des Kontrastmittels muss sofort unterbrochen und – wenn notwendig – über einen venösen Zugang eine gezielte Therapie eingeleitet werden.

Selten: schwerwiegende verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen (0,06 %), einschließlich pustulöser oder bullöser Hautreaktionen.

Nicht bekannt: allergoide bzw. anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen einschließlich lebensbedrohliche oder tödliche Anaphylaxie; Anaphylaktoider/anaphylaktischer Schock: schwere lebensbedrohliche Reaktionen, die eine Notfallbehandlung erfordern. Betreffen Vitalfunktionen des kardiovaskulären Systems, meist in Verbindung mit respiratorischen und zentralnervösen Reaktionen. Anaphylaktoide Reaktionen in Form eines Schocks, die eine Notfallbehandlung erfordern, kön-

nen in Form einer Kreislaufreaktion auftreten, die mit peripherer Vasodilatation und nachfolgendem Blutdruckabfall sowie Reflex-tachykardie, Kurzatmigkeit und Zyanose einhergeht und bis zur Bewusstlosigkeit führen kann.

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt: Hyperthyreose, vorübergehende Hypothyreose

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Agitiertheit, Angstgefühl
Nicht bekannt: Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen
Selten: Schwindel, sensorische Abnormalitäten einschließlich Geschmacksstörung, Parästhesie, Parosmie
Bei der zerebralen Angiographie sowie sonstigen Verfahren, bei denen das Kontrastmittel in hoher Konzentration mit dem arteriellen Blut ins Gehirn gelangt, können vorübergehende neurologische Komplikationen wie vorübergehende Verwirrtheit und Somnolenz, vorübergehende Paresen, Sehstörung oder Fazialischwäche sowie epileptische Anfälle und Koma auftreten.
Sehr selten: Nach intravenöser Kontrastmittelgabe treten diese neurologischen Komplikationen sehr selten auf. Zerebrovaskuläres Ereignis, Synkope, Tremor (Zittern) (vorübergehend), Hypoästhesie
Nicht bekannt: Koma, motorische Funktionsstörung, Bewusstseinsstörungen, Krämpfe, vorübergehende Kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie verursacht durch Kontrastmittelextravasation, die sich als sensorische, motorische oder umfassende neurologische Dysfunktion manifestieren kann (einschließlich Amnesie, Halluzinationen, Lähmung, Paresen, Desorientierung, vorübergehende Sprachstörung, Aphasie, Dysarthrie)

Herzerkrankungen

Selten: Herzrhythmusstörung (Bradykardie und Tachykardie), Myokardinfarkt
Sehr selten: Herzstillstand, Herzrasen
Nicht bekannt: Herzversagen, Reizleitungsstörung, ventrikuläre Hypokinesie, Thrombose der Koronargefäße, Angina pectoris, myokardiale Ischämie, Spasmen der Koronargefäße, Herz- und Atemstillstand



Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Flush
 Selten: Blutdruckabfall
 Sehr selten: Blutdruckanstieg, Ischämie
 Nicht bekannt: arterielle Spasmen, Thrombosen, Thrombophlebitis, Schock

Augenerkrankungen

Sehr selten: kortikale Blindheit (vorübergehend), vorübergehende Beeinträchtigung der Sehkraft (einschließlich Doppeltsehen, verschwommenes Sehen), Augenlidödem

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: vorübergehende Änderungen der Atemfrequenz, Kurzatmigkeit sowie Husten, Niesen
 Sehr selten: Atemnot, Reizung des Rachens, Larynxödem, Rachenödem
 Nicht bekannt: Lungenödem, Kreislaufstillstand, Atemversagen/-stillstand, Bronchospasmus, Engegefühl im Rachen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen
 Sehr selten: abdominale Schmerzen/Unwohlsein, Durchfall
 Nicht bekannt: akute Pankreatitis, Verschlechterung einer Pankreatitis, vergrößerte Speicheldrüse

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Arzneimitel-exanthem, Pruritus, Urtikaria
 Selten: Erythem
 Sehr selten: Angioödem, Hyperhidrose
 Nicht bekannt: schwere Hautreaktion, bullöse oder exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Kokardenergym, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematöse Pustulose, Arzneimittel-Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, allergische Dermatitis, Hautabschuppung

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Rückenschmerzen, Muskelkrampf
 Nicht bekannt: Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Verschlechterung der Nierenfunktion einschließlich akutes Nierenversagen oder toxische Nephropathie (kontrastmittelinduzierte Nephropathie)
 Nicht bekannt: Akute Verschlechterung der Nierenfunktion bei bereits bestehender chronischer Niereninsuffizienz, erhöhte Blutkreatininspiegel

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: kurzzeitiges Wärmegefühl, Brustschmerz
 Selten: Schmerz, Missempfinden, Frösteln (Schüttelfrost), Veränderungen der Körpertemperatur, Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Kontrastmittel-extravasation (Eine Kontrastmittelextravasation kann zu lokalen Schmerzen und Ödemen führen, die in der Regel folgenlos abklingen.), Kältegefühl
 Sehr selten: allgemeines Wärmegefühl und Kopfschmerzen, asthenische Zustände (z. B. Unwohlsein, Müdigkeit), Gesichtsoedeme, lokale Ödeme, Schweißausbruch, sowie vasovagale Reaktionen
 Nicht bekannt: Schwellung, lokale Reaktionen können vor allem bei der peripheren Angiographie auftreten.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Nicht bekannt: Iod-Vergiftung

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, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung ist bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion unwahrscheinlich. Die Dauer der Untersuchung ist für die renale Verträglichkeit von hohen Kontrastmitteldosen wichtig ($t_{1/2}$ ~2 Stunden). Im Falle einer versehentlichen Überdosierung muss der Wasser- und Elektrolytverlust durch Infusion kompensiert werden. Die Nierenfunktion soll mindestens die nächsten 3 Tage überwacht werden. Wenn erforderlich, kann Iodixanol durch Hämodialyse aus dem Körper des Patienten entfernt werden. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel, die Behandlung der Überdosierung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nicht-ionisches, iodhaltiges Röntgenkontrastmittel

ATC-Code: V08A B09

Für die meisten hämodynamischen, klinisch-chemischen und Gerinnungsparameter, die nach intravenöser Injektion von Iodixanol bei gesunden Freiwilligen untersucht

worden sind, wurden keine signifikanten Abweichungen von den Werten vor der Injektion festgestellt. Die wenigen beobachteten Veränderungen der Laborparameter waren geringfügig und wurden als klinisch nicht bedeutsam erachtet.

VISIPAQUE™ ruft bei Patienten nur geringe Wirkungen auf die Nierenfunktion hervor. Bei Patienten mit Diabetes mellitus mit Serumkreatininspiegeln von 1,3–3,5 mg/dl führte die Anwendung von VISIPAQUE™ bei 3 % der Patienten zu einem Anstieg des Kreatinins von $\geq 0,5$ mg/dl und bei 0 % der Patienten zu einem Anstieg von $\geq 1,0$ mg/dl. Die Enzymfreisetzung (alkalische Phosphatase und N-Acetyl- β -Glucosaminidase) der proximal-tubulären Zellen ist geringer als nach Injektion von nicht-ionischen monomeren Kontrastmitteln und die gleiche Tendenz wurde im Vergleich mit ionischen dimeren Kontrastmitteln beobachtet. VISIPAQUE™ wird auch von der Niere gut toleriert. Es wurden kardiovaskuläre Parameter wie LVEDP, LVSP, Herzfrequenz und QT-Zeit ebenso wie der femorale Blutfluss gemessen und diese wurden nach VISIPAQUE™ weniger stark verändert als nach anderen Kontrastmitteln.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Iodixanol wird mit einer mittleren Halbwertszeit von ca. 21 Minuten rasch im Körper verteilt. Das scheinbare Verteilungsvolumen hat die gleiche Ausdehnung wie das der Extrazellulärlüssigkeit (0,26 l/kg KG), was darauf hinweist, dass Iodixanol nur im Extrazellulärvolumen verteilt wird.

Es wurden keine Metaboliten gefunden. Die Proteinbindung liegt unter 2 %.

Elimination

Die Halbwertszeit der Elimination beträgt ca. 2 Stunden. Iodixanol wird hauptsächlich durch glomeruläre Filtration über die Nieren ausgeschieden. Nach intravenöser Injektion bei gesunden Freiwilligen werden ca. 80 % der verabreichten Dosis innerhalb von 4 Stunden und 97 % innerhalb von 24 Stunden unverändert im Urin wiedergefunden. Nur ca. 1,2 % der injizierten Dosis werden innerhalb von 72 Stunden mit den Faeces ausgeschieden.

Die Ausscheidungsrate von VISIPAQUE™ ist bei Kindern unter 6 Monaten mit altersnormaler Nierenfunktion verlängert. Bei Neugeborenen beträgt die Halbwertszeit der Elimination ca. 4 Stunden, bei Kindern zwischen 2 und 6 Monaten ca. 3 Stunden. Bei Kindern über 6 Monaten entspricht die Halbwertszeit der von nierengesunden Erwachsenen.

Innerhalb einer Stunde nach der Injektion wird die maximale Harnkonzentration erreicht.

Im empfohlenen Dosisbereich wurde keine dosisabhängige Kinetik beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien nach einfacher und wiederholter Gabe zeigten eine allgemein geringe Toxizität von Iodixanol. Der einzige Befund war eine reversible cytoplasmatische Vakuolisierung in den proximalen Nierentubuli,



wie sie gewöhnlich auch nach intravaskulärer Verabreichung von Kontrastmitteln oder anderen inerten Substanzen, wie Mannitol, Saccharose und Dextran zu beobachten ist. Die Vakuolisierung steht nicht im Zusammenhang mit physiologischen Veränderungen der Nieren und es ergab sich kein morphologischer Hinweis auf vaskuläre/glomeruläre Schädigung, Nekrotisierung oder Degeneration.

Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität, Schwangerschaftsrate sowie Aufzucht und Entwicklung der Nachkommen gegeben.

Mutagenität

In vitro-Prüfungen mit Bakterien und Säugerzellen sowie ein *in vivo*-Test (Mikronucleus-test) mit Iodixanol ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcalciumedetat, Trometamol, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung und Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt. Trotzdem sollte VISIPAQUE™ nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt und stets mit einer separaten Spritze und Nadel appliziert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei Raumtemperatur aufbewahren. Vor Licht und Röntgenstrahlen schützen. VISIPAQUE™ kann bei 37 °C bis zu einem Monat aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

VISIPAQUE™ 270

- 1 Flasche mit 20 ml Injektionslösung
- 1 Flasche mit 50 ml Injektionslösung
- 1 Polypropylenflasche mit 50 ml Injektionslösung
- 1 Flasche mit 75 ml Injektionslösung
- 1 Polypropylenflasche mit 75 ml Injektionslösung
- 1 Flasche mit 100 ml Injektionslösung
- 1 Polypropylenflasche mit 100 ml Injektionslösung
- 1 Polypropylenflasche mit 150 ml Injektionslösung
- 1 Polypropylenflasche mit 175 ml Injektionslösung
- 1 Flasche mit 200 ml Injektionslösung
- 1 Polypropylenflasche mit 200 ml Injektionslösung
- 1 Flasche mit 500 ml Injektionslösung
- 1 Polypropylenflasche mit 500 ml Injektionslösung

- 10 Polypropylenflaschen mit 20 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)

- 10 Flaschen mit 20 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Flaschen mit 50 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Polypropylenflaschen mit 50 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Polypropylenflaschen mit 50 ml Injektionslösung (USB) (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Flaschen mit 75 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Polypropylenflaschen mit 75 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Flaschen mit 100 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Polypropylenflaschen mit 100 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Polypropylenflaschen mit 150 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Polypropylenflaschen mit 175 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Flaschen mit 200 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Polypropylenflaschen mit 200 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 6 Flaschen mit 500 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 6 Polypropylenflaschen mit 500 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)

VISIPAQUE™ 320

- 1 Flasche mit 20 ml Injektionslösung
- 1 Flasche mit 50 ml Injektionslösung
- 1 Polypropylenflasche mit 50 ml Injektionslösung
- 1 Polypropylenflasche mit 75 ml Injektionslösung
- 1 Flasche mit 100 ml Injektionslösung
- 1 Polypropylenflasche mit 100 ml Injektionslösung
- 1 Polypropylenflasche mit 150 ml Injektionslösung
- 1 Polypropylenflasche mit 175 ml Injektionslösung
- 1 Flasche mit 200 ml Injektionslösung
- 1 Polypropylenflasche mit 200 ml Injektionslösung
- 1 Flasche mit 500 ml Injektionslösung
- 1 Polypropylenflasche mit 500 ml Injektionslösung
- 10 Polypropylenflaschen mit 20 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Flaschen mit 20 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Flaschen mit 50 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Polypropylenflaschen mit 50 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Polypropylenflaschen mit 50 ml Injektionslösung (USB) (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Polypropylenflaschen mit 75 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Flaschen mit 100 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Polypropylenflaschen mit 100 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)

- 10 Polypropylenflaschen mit 150 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Polypropylenflaschen mit 175 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Flaschen mit 200 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 10 Polypropylenflaschen mit 200 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 6 Flaschen mit 500 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)
- 6 Polypropylenflaschen mit 500 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Die Kontrastmittellösung darf erst unmittelbar vor der Untersuchung in die Spritze aufgezogen bzw. die Infusionsflasche an das Infusionsgerät angeschlossen werden. Das Arzneimittel ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Die in einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Kontrastmittellösung ist zu verworfen.

VISIPAQUE™ ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit. Prüfen Sie vor der Anwendung das Aussehen der Lösung. Bei Verfärbung oder bei Vorkommen von Partikeln darf VISIPAQUE™ auch vor Ablauf des Verfalldatums nicht verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG
Gieselweg 1
38110 Braunschweig

Korrespondenzadresse:
GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG
Oskar-Schlemmer-Str. 11
80807 München
Telefon: (089) 96281-0
Fax: (089) 96281-444

8. ZULASSUNGSNUMMERN

VISIPAQUE™ 270: 32292.01.00
VISIPAQUE™ 320: 32292.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
11. Januar 1995
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
12. August 2014

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

VISIPAQUE™ 270/- 320



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt