

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iovision 350 mg Iod/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 755 mg Iohexol (entsprechend 0,919 mmol Iohexol), entsprechend 350 mg Iod.

1 Flasche mit 75 ml enthält 56,63 g Iohexol (entsprechend 69,0 mmol Iohexol), entsprechend 26,25 g Iod.

1 Flasche mit 100 ml enthält 75,5 g Iohexol (entsprechend 91,9 mmol Iohexol), entsprechend 35,0 g Iod.

1 Flasche mit 200 ml enthält 151,0 g Iohexol (entsprechend 183,8 mmol Iohexol), entsprechend 70,0 g Iod.

1 Flasche mit 500 ml enthält 377,5 g Iohexol (entsprechend 459,7 mmol Iohexol), entsprechend 175,0 g Iod.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 0,1 mg/ml Natriumcalciumedetat (Ph. Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Iohexol ist ein nicht-ionisches, monomeres, triiodiertes, wasserlösliches Röntgenkontrastmittel. Iovision 350 mg Iod/ml ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche, sterile Lösung frei von sichtbaren Partikeln.

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften von Iovision 350 mg Iod/ml sind wie folgt:

pH: 6,8–7,7
Osmolalität 0,747–0,913 Osm/
(Dampfdruck-Osmometrie): kg

Viskosität bei 37 °C: 8,5–10,5 mPa·s

Viskosität bei 20 °C: 21 mPa·s

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Iovision 350 mg Iod/ml ist ein Röntgenkontrastmittel, das zur Erkennung von abnormalen Strukturen oder Läsionen und zur Differenzierung zwischen gesundem und krankhaftem Gewebe bei Erwachsenen, Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen angewendet wird im Rahmen der

- Urographie,
- CT-Kontrastverstärkung,
- Arteriographie, Phlebographie, Kardioangiographie,
- Zervikal-Myelographie und Computertomographie der basalen Zisternen nach erfolgter subarachnoidaler Instillation,
- Anwendung in Körperhöhlen: Arthrographie, Hysterosalpingographie, Sialographie, und Untersuchung des Gastrointestinaltraktes.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Dosierung hängt von der Art der Untersuchung, dem Alter, dem Gewicht, der Herzleistung und dem Allgemeinzustand des

Patienten sowie der angewendeten Methode ab. Üblicherweise werden die gleiche Iodkonzentration und das gleiche Volumen wie bei anderen gängig eingesetzten, iodierten Röntgenkontrastmitteln verwendet. Die Gesamtdosis von 1,5 g Iod pro kg Körpergewicht sollte pro Untersuchungstag nicht überschritten werden. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr vor und nach der Verabreichung sollte, wie auch bei anderen Kontrastmitteln, gewährleistet sein.

Die folgenden Dosierungen können als Richtlinie angesehen werden.

Die Dosierung bei Kindern hängt, soweit nicht anders angegeben, von deren Alter

und Gewicht ab und wird durch den behandelnden Arzt festgelegt.

Siehe Tabellen 1 und 2 und Tabelle 3 auf Seite 2

Um das Risiko für mögliche Nebenwirkungen möglichst klein zu halten, sollte eine Gesamtdosis von 3 g Iod nicht überschritten werden.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 2

Besondere PatientengruppenPatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion/ Leberfunktion

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit gleichzeitiger Leberinsuffizienz und Niereninsuffizienz geboten, da das Risiko einer

Tabelle 1: Richtlinien für die intravenöse Anwendung

Indikation	Konzentration	Volumen	Kommentar
Urographie <u>Erwachsene</u>	300 mg I/ml oder 350 mg I/ml	40–80 ml 40–80 ml	80 ml können in ausgewählten Fällen überschritten werden.
<u>Kinder < 7 kg</u>	300 mg I/ml	3 ml/ kg	
<u>Kinder und Jugendliche > 7 kg</u>	300 mg I/ml	2 ml/kg (max 40 ml)	
Phlebographie (Bein)	300 mg I/ml	20–100 ml/Bein	
Digitale Subtraktions-Angiographie	300 mg I/ml oder 350 mg I/ml	20–60 ml/ Inj. 20–60 ml/ Inj.	
CT-Verstärkung <u>Erwachsene</u>	300 mg I/ml oder 350 mg I/ml	100–200 ml 100–150 ml	Iod-Gesamtmenge üblicherweise 30–60 g
<u>Kinder und Jugendliche</u>	300 mg I/ml	1–3 ml/kg KG bis zu 40 ml	In einzelnen Fällen können bis zu 100 ml verabreicht werden.

Tabelle 2: Richtlinien für die intraarterielle Anwendung

Indikation	Konzentration	Volumen	Kommentar
Arteriographie Aortographie des Aortenbogens	300 mg I/ml	30–40 ml/ Inj.	Das Volumen/ Injektion hängt von der Injektionsstelle ab.
selektive cerebrale Aortographie	300 mg I/ml	5–10 ml/ Inj.	
femoral	350 mg I/ml 300 mg I/ml oder 350 mg I/ml	40–60 ml/ Inj. 30–50 ml/ Inj.	
verschiedene	300 mg I/ml	abhängig von der Art der Untersuchung	
Kardioangiographie <u>Erwachsene</u>			
Injektion in den linken Ventrikel oder in die Aortenwurzel	350 mg I/ml	30–60 ml/ Inj.	
Selektive koronare Arteriographie	350 mg I/ml	4–8 ml/ Inj.	
<u>Kinder und Jugendliche</u>	300 mg I/ml oder 350 mg I/ml	abhängig von Alter, Gewicht und Pathologie (max 8 ml/kg)	
Digitale Subtraktions-Angiographie	300 mg I/ml	1–15 ml/ Inj.	Abhängig von der Injektionsstelle können gelegentlich große Volumina bis zu 30 ml verwendet werden.

verzögerten Ausscheidung des Kontrastmittels erhöht ist.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Vorsicht ist geboten bei älteren Patienten. Eine Dosisanpassung wird allerdings als nicht erforderlich erachtet. (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zur intravenösen, intraarteriellen und intrathekalen Anwendung, zur Anwendung in Körperhöhlen und zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Manifeste Thyreotoxikose.
- Schwerwiegende Reaktionen auf Iohexol bei vorheriger Anwendung.
- Iovision 300 mg Iod/ml und Iovision 350 mg Iod/ml Lösungen sind nicht geeignet für die Myelographie bei Kindern bis zu 14 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung nichtionischer Kontrastmittel im Allgemeinen:

Der Patient sollte in den letzten zwei Stunden vor der Untersuchung nichts mehr essen.

Allgemeine Warnhinweise

Die Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel sollte nur nach präziser klinischer Indikation erfolgen, wobei eventuelle Risikofaktoren des zu untersuchenden Patienten zu berücksichtigen sind.

Eine strenge Indikationsstellung und besondere Vorsicht sind erforderlich bei Patienten mit

- bekannter allergischer Disposition
- latenter Hyperthyreose, euthyreoter Struma
- Niereninsuffizienz insbesondere im Zusammenhang mit schwerer Leberfunktionsstörung,
- schwerer Herz-Kreislaufkrankung
- Asthma bronchiale
- Diabetes mellitus
- zerebralem Krampfleiden
- fortgeschrittener Hirnarteriosklerose
- akutem Hirninfarkt
- akuter intrakranieller Blutung oder Zuständen, die mit einer Schädigung der Blut-Hirnschranke und Hirnödem einhergehen
- schlechtem Allgemeinzustand, Flüssigkeitsdefizit
- Dys- oder Paraproteinämie
- Phäochromozytom

Überempfindlichkeitsreaktionen

Allergien, Asthma oder unerwünschte Reaktionen auf iodierte Kontrastmittel in der Vergangenheit sind ein Hinweis für die Notwendigkeit besonderer Vorsicht. Am Anfang jeder Kontrastmittelgabe sollte daher eine ausführliche Anamnese stehen. Bei Patienten mit allergischer Disposition und bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeitsreaktion ist die Indikation besonders streng zu stellen. Bei Patienten mit einem Risiko für Unverträglichkeit könnte eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden oder Histamin H1- und H2-

Tabelle 3: Richtlinien für die intrathekale Anwendung

Indikation	Konzentration	Volumen	Kommentar
Zervikale Myelographie (Lumbalinjektion)	300 mg I/ml	7–10 ml/Inj.	
Zervikale Myelographie (laterale zervikale Injektion)	300 mg I/ml	6–8 ml	

Tabelle 4: Richtlinien für Körperhöhlen

Indikation	Konzentration	Volumen	Kommentar
Arthrographie	300 mg I/ml	5–15 ml	
	oder 350 mg I/ml	5–10 ml	
Hysterosalpingographie	300 mg I/ml	15–25 ml	
Sialographie	300 mg I/ml	0,5–2 ml	
<u>Gastrointestinale Untersuchungen</u> Zum Einnehmen			
<i>Erwachsene</i>	350 mg I/ml	individuell	
<i>Kinder und Jugendliche</i>			
Oesophagus	300 mg I/ml oder 350 mg I/ml	2–4 ml/ kg KG 2–4 ml/ kg KG	Max. Dosis 50 ml Max. Dosis 50 ml
<i>Frühgeburten</i>	350 mg I/ml	2–4 ml/kg KG	
Rektale Anwendung			
<i>Kinder und Jugendliche</i>	mit Leitungswasser auf 100–150 mg I/ml verdünnen.	5–10 ml/ kg KG	Beispiel: Verdünnen von Iovision 300 mg/ml oder 350 mg/ml mit Leitungswasser 1:1 oder 1:2.
<u>CT-Kontrastmittelverstärkung</u> Zum Einnehmen			
<i>Erwachsene</i>	Mit Leitungswasser auf ca. 6 mg I/ml verdünnen.	800–2000 ml der verdünnten Lösung über eine gewisse Zeit	Beispiel: Verdünnen von Iovision 300 mg/ml oder 350 mg/ml mit Leitungswasser 1:50.
<i>Kinder und Jugendliche</i>	Mit Leitungswasser auf ca. 6 mg I/ml verdünnen.	15–20 ml/ kg KG der verdünnten Lösung.	
Rektale Anwendung			
<i>Kinder und Jugendliche</i>	Mit Leitungswasser auf ca. 6 mg I/ml verdünnen.	individuell	

Antagonisten in Erwägung gezogen werden. Unter Umständen verhindern diese allerdings nicht einen anaphylaktischen Schock, sondern maskieren tatsächlich nur erste Symptome. Bei Patienten mit Bronchialasthma ist insbesondere das Risiko des Auftretens von Bronchospasmen erhöht.

Das Risiko schwerwiegender Reaktionen im Zusammenhang mit der Anwendung von Iohexol wird als gering angesehen. Dennoch können iodierte Kontrastmittel schwerwiegende, lebensbedrohliche, tödliche anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen bewirken. Unabhängig von der Menge und der Art der Verabreichung können Symptome wie Angioödem, Konjunktivitis, Husten, Juckreiz, Rhinitis, Niesen und Urtikaria ein Anzeichen sein für eine schwere anaphylaktoide

Reaktion, die eine Behandlung erfordert. Deswegen sollte für den Fall, dass schwerwiegende Reaktionen auftreten, der Ablauf im Voraus geplant sein, sowie die notwendige medikamentöse und apparative Ausstattung, ärztliche Erfahrung und geschultes Personal zur sofortigen Behandlung zur Verfügung stehen. Bei drohendem Schockzustand muss die Zufuhr des Kontrastmittels sofort unterbrochen und – wenn notwendig – über einen venösen Zugang eine gezielte Therapie eingeleitet werden. Es ist empfehlenswert, immer eine Verweilkatheter oder einen Katheter für einen schnellen intravenösen Zugang während des gesamten Röntgenvorganges einzusetzen.

Patienten, die β -Adrenozeptor-Blocker verwenden, insbesondere Asthmatiker, können eine niedrigere Schwelle für Bronchospas-

men haben und weniger auf eine Behandlung mit Beta- Agonisten und Adrenalin ansprechen, was die Verwendung höherer Dosen erforderlich machen kann. Bei diesen Patienten können auch atypische Symptome einer Anaphylaxie auftreten, die als vagale Reaktion missinterpretiert werden können.

Überempfindlichkeitsreaktionen manifestieren sich gewöhnlich in Form leichter respiratorischer Symptome oder Hautsymptome 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 Überempfindlichkeitsreaktionen verzögert auftreten (nach Stunden oder Tagen), aber diese Fälle sind selten lebensbedrohlich und betreffen vor allem die Haut.

Vor der Untersuchung

- Fragen Sie den Patienten über frühere Reaktionen auf Kontrastmittel oder Allergien,
- Ziehen Sie bei Risikopatienten /bekannten Unverträglichkeiten eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/ oder Glukokortikoiden in Betracht. Unter Umständen können diese das Auftreten eines schwerwiegenden oder tödlichen anaphylaktischen Schocks allerdings auch nicht verhindern.

Während der Untersuchung

- Sorgen Sie für eine medizinische Überwachung
- Halten Sie für den Fall einer Reaktion einen venösen Zugang für eine Notfallbehandlung aufrecht.

Nach der Untersuchung

- Nach Untersuchungsende sollte der Patient noch mindestens 30 Minuten unter Beobachtung bleiben, weil erfahrungsgemäß die Mehrzahl aller schweren Zwischenfälle innerhalb dieser Zeit auftreten. Alle Ärzte sowie das Pflegepersonal müssen über Nebenwirkungen sowie allgemeine und medikamentöse Sofortmaßnahmen unterrichtet sein. Es sollten geeignete Einrichtungen für die Behandlung von Komplikationen durch das Verfahren, ebenso wie eine Wiederbelebungsausrüstung und Notfallmedikation zur Notfallbehandlung schwerer Reaktionen auf das Kontrastmittel verfügbar sein.
- Der Patient sollte informiert werden, dass allergische Reaktionen bis zu mehrere Tage nach der Anwendung auftreten können; in diesem Fall sollte er sofort einen Arzt aufsuchen.

Koagulopathie

Schwere, selten tödliche thromboembolische Ereignisse, die zu Myokardinfarkten und Schlaganfällen führten, wurden während angiokardiographischen Untersuchungen mit ionischen und nicht-ionischen Kontrastmitteln berichtet. Bei der Durchführung von Gefäßkathetereingriffen sollte man sorgfältig auf die Angiographietechnik achten und den Katheter häufig spülen (z. B. mit heparinisierter Kochsalzlösung), um das Risiko einer untersuchungsbedingten Thrombose und Embolie zu minimieren.

Bei der Katheterisierung ist zu berücksichtigen, dass neben dem Kontrastmittel zahlreiche weitere Faktoren die Entstehung von thromboembolischen Ereignissen beeinflussen können. Dazu gehören: Dauer der Untersuchung, Anzahl der Injektionen, Art des Katheters und des Spritzenmaterials, bestehende Grunderkrankungen und Begleitmedikation.

Die Untersuchung sollte so kurz wie möglich gehalten werden.

Bei Patienten mit Homocystinurie ist Vorsicht geboten. (Risiko für Thromboembolien). In-vitro haben nicht-ionische Kontrastmittel einen schwächeren gerinnungshemmenden Effekt als ionische Kontrastmittel.

Hydratation

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

Eine ausreichende Hydratation sollte vor und nach Anwendung des Kontrastmittels sichergestellt sein. Gegebenenfalls sollte eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr erfolgen, bis die Ausscheidung des Kontrastmittels erfolgt ist. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Dys- und Paraproteinämie wie multiplem Myelom, Diabetes mellitus, Nierenfunktionsstörung, Hyperurikämie sowie bei Säuglingen, Kleinkindern und älteren Patienten und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand. Bei gefährdeten Patienten muss 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 eine akute Nierenschädigung zu vermindern.

Herz-Kreislauf-Reaktionen

Vorsicht ist auch bei Patienten mit schwerer Herzerkrankung/ Herz-Kreislauf-Erkrankungen und pulmonaler Hypertonie geboten, da sie hämodynamische Veränderungen oder Arrhythmien entwickeln können. Dies gilt vor allem nach intrakoronarer, linksventrikulärer und rechtsventrikulärer Kontrastmittelapplikation (siehe Abschnitt 4.8). 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.

ZNS-Störungen

Patienten mit akuter zerebraler Pathologie, Tumoren sowie Epilepsie in der Anamnese sind für Krampfanfälle prädisponiert und bedürfen besonderer Aufmerksamkeit. Auch Alkoholiker und Drogenabhängige weisen ein erhöhtes Risiko für Anfälle und neurologische Reaktionen auf.

Bei der Anwendung von Kontrastmitteln wie Iohexol ist über Enzephalopathie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Eine kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie kann sich durch Symptome und Anzeichen einer neu-

rologischen Dysfunktion wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, kortikale Blindheit, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Koordinationsverlust, Hemiparese, Aphasie, Bewusstlosigkeit, Koma und Hirnödem manifestieren. Die Symptome treten normalerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Verabreichung von Iohexol auf und klingen im Allgemeinen innerhalb von Tagen ab.

Faktoren, die die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke erhöhen, erleichtern den Übergang von Kontrastmitteln in das Gehirngewebe und können zu möglichen ZNS-Reaktionen führen, beispielsweise Enzephalopathie. Vorsicht ist geboten bei der intravasculären Anwendung bei Patienten mit akutem Hirninfarkt oder akuten intrakraniellen Blutungen sowie bei Patienten mit Erkrankungen, die eine gestörte Blut-Hirn-Schranke verursachen, und bei Patienten mit Hirnödemen, akuter Demyelinisierung oder fortgeschrittener zerebraler Atherosklerose.

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

Durch Metastasen, degenerative oder entzündliche Prozesse verursachte neurologische Symptome können durch Kontrastmittelgabe verstärkt werden. Patienten mit symptomatischen zerebrovaskulären Erkrankungen, kurz zurückliegendem Schlaganfall oder häufigen vorübergehenden ischämischen Anfällen weisen ein erhöhtes Risiko für kontrastmittelinduzierte neurologische Komplikationen nach intraarterieller Injektion auf. Durch intraarterielle Injektion von Kontrastmitteln können Vasospasmen und daraus folgende zerebrale ischämische Phänomene hervorgerufen werden.

Bei wenigen Patienten traten vorübergehender Hörverlust oder sogar Taubheit nach einer Myelographie auf, die auf einen Druckabfall der Spinalflüssigkeit durch die lumbale Punktion selbst zurückgeführt werden.

Nierenfunktionsstörungen

Die Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln kann eine Erhöhung des Serum Kreatininwertes und eine akute Nierenschädigung verursachen. Um diesen durch Kontrastmittel verursachten Erkrankungen vorzubeugen, sollte besondere Vorsicht bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus geübt werden, da diese gefährdet sind. Weitere prädisponierende Faktoren sind vormaliges Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe, Nierenerkrankungen in der Anamnese, ein 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, Paraproteinämien (Myelomatose und Waldenströms Makroglobulinämie, Plasmozytom) oder Dysproteinämien.

Vorbeugende Maßnahmen beinhalten:

- Identifizierung von Hochrisikopatienten.
- Gewährleistung einer ausreichenden Hydratisierung. Wenn nötig, durch Aufrechterhaltung einer i. v. Infusion vom Zeitpunkt vor der Untersuchung bis zum Zeit-

punkt, an dem das Kontrastmittel durch die Nieren ausgeschieden ist.

- Vermeidung zusätzlicher Belastung für die Nieren in Form nephrotoxischer Medikamente, oraler cholecystographischer Mittel, arterieller Abklemmung, renaler arterieller Angioplastie oder größerer chirurgischer Eingriffe, bevor das Kontrastmittel ausgeschieden ist.
- Reduktion der Dosis auf das unbedingt Notwendige.
- Aufschieben einer weiteren Kontrastmittel-Untersuchung, bis die Nierenfunktion wieder jener vor der Untersuchung entspricht.

Patienten mit Hämodialyse können Kontrastmittel für radiologische Untersuchungen erhalten. Eine Abstimmung des Zeitpunktes der Kontrastmittelinjektion mit dem Zeitpunkt der Hämodialyse ist nicht notwendig.

Patienten mit Diabetes, die Metformin erhalten:

Es besteht das Risiko einer Bildung von Laktatazidose bei der Anwendung von iodierten Kontrastmitteln bei diabetischen Patienten, die mit Metformin behandelt werden, besonders bei solchen mit beeinträchtigter Nierenfunktion. Um das Risiko einer Laktatazidose zu verringern, sollte der Serum-Kreatinin-Spiegel bei Diabetes-Patienten, die mit Metformin behandelt werden vor der intravasculären Anwendung eines iodierten Kontrastmittels bestimmt werden und folgende Vorsichtsmaßnahmen in Abhängigkeit von den Risikofaktoren durchgeführt werden:

- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) 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.

Patienten mit sowohl Nieren- als auch Leberfunktionsstörung

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit sowohl schweren Nieren- als auch Leberfunktionsstörungen geboten, da diese eine signifikant verzögerte Kontrastmittel-Ausscheidung aufweisen können. Patienten mit Hämodialyse können Kontrastmittel für radiologische Untersuchungen erhalten. Eine Abstimmung des Zeitpunktes der Kontrastmittelinjektion mit dem Zeitpunkt der Hämodialyse ist nicht notwendig.

Myasthenia gravis

Die Gabe iodhaltiger Kontrastmittel kann die Symptome einer Myasthenia gravis verstärken.

Phäochromocytom

Patienten mit einem Phäochromocytom, an denen radiologische Untersuchungen mit Kontrastmittelgabe durchgeführt werden, sollten prophylaktisch Alpha-Blocker erhalten, um eine hypertensive Krise zu vermeiden.

Schilddrüsenfunktionsstörungen

Iodierte Röntgenkontrastmittel beeinflussen die Schilddrüsenfunktion aufgrund des in den Lösungen enthaltenen freien Iodids und des durch Deiodierung zusätzlich frei werdenden Iodids. Bei prädisponierten Patienten kann dadurch eine Hyperthyreose oder sogar eine thyreotoxische Krise induziert werden. Gefährdet sind Patienten mit manifester, aber noch nicht erkannter Hyperthyreose, Patienten mit latenter Hyperthyreose (z. B. 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 überprüft werden.

Vor der Gabe eines iodhaltigen Kontrastmittels sollte sicher sein, dass bei dem Patienten keine Schilddrüsenzintigraphie 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. Siehe auch Abschnitt 4.5.

Nach Verabreichung von iodhaltigen Kontrastmitteln bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, einschließlich Säuglingen und Kleinkindern bis zu 2 Jahre, wurde über Schilddrüsenfunktionstests berichtet, die auf eine Hypothyreose oder eine vorübergehende Schilddrüsen-suppression hinweisen. Einige Patienten wurden wegen Hypothyreose behandelt. Siehe auch Abschnitt Kinder.

Angstzustände

Sehr ängstlichen Patienten kann ein Sedativum verabreicht werden.

Sichelzellanämie

Bei homozygoten Sichelzellanämie können intravenös oder intra-arteriell injizierte Kontrastmittel die Bildung von Sichelzellen begünstigen.

Weitere Risikofaktoren

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.

Extravasation

Ein Extravasat des Kontrastmittels kann in seltenen Fällen zu lokalen Schmerzen, Ödemen und Erythemen führen, die sich üblicherweise ohne Folgeerscheinungen zurückbilden. Es wurden jedoch auch Entzündungserscheinungen und sogar Gewebnekrosen beobachtet. Eine Hochstellung und Kühlung der betroffenen Stelle wird als Routinemaßnahme empfohlen. Eine chirurgische Druckentlastung kann im Fall eines Kompartiment Syndroms nötig sein.

Beobachtungszeitraum:

Die Patienten müssen nach der letzten Injektion noch mindestens 30 Minuten genau überwacht werden, weil erfahrungsgemäß die Mehrzahl aller schweren Zwischenfälle innerhalb dieser Zeit auftritt. Es können jedoch auch verzögerte Reaktionen auftreten.

Intrathekale Anwendung:

Nach einer Myelographie sollte der Patient mit einem etwa um 20 Grad angehobenen Kopf und Thorax eine Stunde lang liegen. Danach kann sich der Patient vorsichtig bewegen, wobei ein Niederbeugen vermieden werden muss. Kopf und Oberkörper sollten die ersten sechs Stunden über angehoben bleiben, falls der Patient im Bett bleibt. Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine niedrige Krampfschwelle besteht, sollten während dieser Zeit beobachtet werden. Ambulante Patienten sollten während der ersten 24 Stunden nicht völlig allein sein.

Zerebralarteriographie

Bei Patienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose, schwerer Hypertonie, Herzdekompensation, hohen Alters, und vorausgegangener Zerebralthrombose oder -embolie und Migräne können verstärkt Herz-Kreislauf-Reaktionen wie Bradykardie und Blutdruckanstieg oder -abfall auftreten.

Arteriographie

In Abhängigkeit von der verwendeten Technik kann es zur Verletzung der Arterie, Vene, Aorta und benachbarter Organe, Pleurapunktionen, Retroperitonealblutungen, Rückenmarksverletzungen und Symptomen einer Querschnittslähmung kommen.

Kinder

Besondere Aufmerksamkeit sollte pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren geschenkt werden, da eine aufgetretene Schilddrüsenunterfunktion in der frühen Lebensphase schädlich für die motorische, Hör- und kognitive Entwicklung sein kann und eine vorübergehende T4-Ersatztherapie erforderlich machen kann. Die Inzidenz von Hypothyreo-

se bei Patienten unter 3 Jahren, die iodhaltige Kontrastmittel bekommen haben, wurde je nach Alter der Patienten und Dosis des iodhaltigen Kontrastmittels zwischen 1,3 % und 15 % berichtet und wird häufiger bei Neugeborenen und Frühgeborenen beobachtet. Neugeborene können iodhaltigem Kontrastmittel auch über die Mutter während der Schwangerschaft ausgesetzt 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 der Bedarf einer Therapie in Betracht gezogen werden und die Schilddrüsenfunktion sollte entsprechend überwacht werden bis sie sich wieder normalisiert hat. Siehe auch Abschnitt 4.6.

Besonders bei Säuglingen und Kleinkindern sollte eine ausreichende Hydratation vor und nach Gabe des Kontrastmittels sichergestellt werden. Nephrotoxische Medikamente sollten ausgesetzt werden. Die altersabhängig geringere glomeruläre Filtrationsrate bei Kleinkindern kann auch zu einer verzögerten Kontrastmittelausscheidung führen.

Säuglinge unter 1 Jahr und insbesondere Neugeborene sind anfällig für Störungen im Elektrolythaushalt und hämodynamische Veränderungen.

Dieses Arzneimittel enthält 0,012 mg Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von iodhaltigen Kontrastmitteln kann zu vorübergehender Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen, und dies kann bei Diabetikern, die Metformin einnehmen, eine Laktatazidose auslösen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die weniger als zwei Wochen zuvor mit Interleukin-2 und Interferonen behandelt wurden, werden mit einem erhöhten Risiko für verzögerte allergische Reaktionen in Zusammenhang gebracht (Erytheme, grippeähnliche Symptome oder Hautreaktionen). Die gleichzeitige Anwendung von Phenothiazinderivaten, einschließlich Neuroleptika, trizyklischen Antidepressiva, Histamin H1-Antagonisten, MAO-Hemmern und Analeptika kann die Krampfschwelle herabsetzen und dadurch das Risiko kontrastmittelbedingter Krampfanfälle erhöhen. Die Behandlung mit β -Blockern kann die Schwelle für Überempfindlichkeitsreaktionen senken, sowie höhere Dosen von β -Agonisten bei der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen erforderlich machen. Betablocker, vasoaktive Substanzen, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten können die Effizienz kardiovaskulärer Kompensationsmechanismen von Blutdruckänderungen beeinträchtigen.

Alle iodierten Kontrastmittel können mit Tests, die die Schilddrüsenfunktion bestimmen, interferieren, da das Iod-Bindungsvermögen der Schilddrüse mehrere Wochen lang herabgesetzt sein kann.

Hohe Kontrastmittelkonzentrationen im Serum und im Urin können Labortests zum Nachweis von Bilirubin, Proteinen oder anorganischen Stoffen (z. B. Eisen, Kupfer, Calcium und Phosphat) beeinträchtigen. Diese Substanzen sollten daher nicht am Tag der Kontrastmitteluntersuchung bestimmt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Iohexol während der Schwangerschaft ist nicht erwiesen. Eine Bewertung von experimentellen Studien an Tieren weist nicht auf eine direkte oder indirekte schädliche Wirkung hinsichtlich der Reproduktion, der embryonalen oder fötalen Entwicklung, dem Verlauf der Geburt und der peri- und postnatalen Entwicklung hin. Da, wann immer möglich, die Bestrahlung mit Röntgenstrahlen während der Schwangerschaft vermieden werden sollte, sollten die Vorteile einer Röntgenuntersuchung, mit oder ohne Kontrastmittel, sorgfältig gegen die möglichen Risiken abgewogen werden. Iovision 350 mg Iod/ml sollte während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, außer wenn der Vorteil die Risiken überwiegt und der Arzt die Anwendung als unbedingt nötig erachtet. Neben der Vermeidung einer Strahlenexposition ist bei der Nutzen-Risiko-Abwägung auch die Iodempfindlichkeit der fetalen Schilddrüse zu berücksichtigen.

Bei Neugeborenen die iodhaltigem Kontrastmittel in utero ausgesetzt waren, wird empfohlen die Schilddrüsenfunktion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Kontrastmittel gehen nur geringfügig in die Muttermilch über und nur minimale Mengen werden intestinal resorbiert. Das Stillen kann normal fortgesetzt werden, wenn der Mutter iodierte Kontrastmittel gegeben werden. Die Iohexol-Menge in der Muttermilch, die in den 24 Stunden nach der Injektion ausgeschieden wurde, betrug in einer Studie 0,5 % der ursprünglichen Dosis bei gewichtsadaptierter Gabe. Die Iohexol-Menge, die in den ersten 24 Stunden nach der Injektion vom Kind aufgenommen wurde, entspricht nur 0,2 % der Dosis bei Kindern.

Fertilität

Klinische Daten zur Fertilität sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

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. Es ist keine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen bekannt. Es ist jedoch nicht ratsam innerhalb der ersten Stunde nach der letzten Injektion oder den ersten 24 Stunden nach intrathekaler Untersuchung ein Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.4). Bei anhaltenden postmyelographischen Symptomen sollte jedoch im Einzelfall entschieden werden.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein (betrifft alle Anwendungsarten von iodierten Kontrastmitteln)

Nachfolgend sind mögliche allgemeine Nebenwirkungen in Verbindung mit radiographischen Untersuchungsmethoden, die die Anwendung von nichtionischen monomeren Kontrastmitteln beinhalten, aufgelistet. Bezüglich der Nebenwirkungen, die spezifisch für die Art der Anwendung sind, wird auf die hierfür spezifischen Abschnitte verwiesen.

Überempfindlichkeitsreaktionen können unabhängig von der Dosis und der Art der Verabreichung auftreten, und leichte Symptome können die ersten Anzeichen einer schwerwiegenden anaphylaktoiden Reaktion/Schock darstellen. Die Verabreichung des Kontrastmittels muss in diesem Fall sofort abgebrochen werden und, wenn nötig, eine geeignete Therapie über einen Gefäßzugang eingeleitet werden.

Der vorübergehende Anstieg von S-Kreatinin ist nach der Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln häufig; eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie kann auftreten.

Iodismus oder „Iodidmumps“ ist eine sehr seltene Komplikation von iodierten Kontrastmitteln und führt zu einer Schwellung und Empfindlichkeit der Speicheldrüsen für bis zu ungefähr 10 Tage nach der Untersuchung.

Die aufgelisteten Häufigkeiten basieren auf der klinischen Dokumentation und veröffentlichten Studien mit hoher Patientenzahl und erfassen mehr als 200.000 Patienten.

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen werden wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems:

Häufig: Konjunktivitis, Niesen
 Selten: Überempfindlichkeit (kann lebensbedrohlich oder tödlich sein) einschließlich Dyspnoe, Ausschlag, Erytheme, Urtikaria, Pruritus, Hautreaktion, Husten, Rhinitis, Vasculitis, Angioödem, Larynxödem, Laryngospasmus, Bronchospasmus oder nicht-kardiogenes Lungenödem. Sie können sofort nach Injektion auftreten und auf den Beginn eines Schocks hinweisen. Unverträglichkeitsbedingte Hautreaktionen können bis zu einigen Tagen nach der Injektion auftreten.
 Sehr selten: Anaphylaktische/anaphylaktoider Reaktion (kann lebensbedrohlich oder tödlich sein)
 Nicht bekannt: Anaphylaktischer/anaphylaktoider Schock, (kann lebensbedrohlich oder tödlich sein)

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Kopfschmerzen
 Sehr selten: Geschmacksstörung (vorübergehender metallischer Geschmack), vasovagale Synkope

Herzkrankungen:

Selten: Bradykardie

Gefäßerkrankungen:

Sehr selten: Hypertonie, Hypotonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Nausea
 Selten: Erbrechen, Bauchschmerzen
 Sehr selten: Diarrhoe
 Nicht bekannt: Vergrößerung der Speicheldrüsen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Hitzegefühl
 Gelegentlich: Hyperhidrose, Kälteempfinden, vasovagale Reaktionen
 Selten: Pyrexie
 Sehr selten: Zittern (Schüttelfrost)

Intravaskuläre Anwendung (intraarteriell und intravenös):

Lesen Sie bitte zuerst den Abschnitt mit der Überschrift „Allgemeine Nebenwirkungen“. Im Anschluss werden nur Nebenwirkungen beschrieben, die während der intravaskulären Anwendung nichtionischer monomerer Kontrastmittel beschrieben werden.

Die Art der Nebenwirkungen, die speziell während der intraarteriellen Anwendung gesehen werden, hängt von der Injektionsstelle und der verabreichten Dosis ab. Selektive Arteriographien und andere Methoden, bei denen das Kontrastmittel ein spezielles Organ in hohen Konzentrationen erreicht, können von Komplikationen in diesem speziellen Organ begleitet sein.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Thrombozytopenie

Endokrine Erkrankungen:

Nicht bekannt: Hyperthyroidismus, Thyrotoxikose, vorübergehender Hypothyroidismus

Psychiatrische Erkrankungen:

Nicht bekannt: Verwirrheitszustand, Agitiertheit, Unruhe, Angstzustände

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Schwindel, Parese/Paralyse, Photophobie, Somnolenz
 Sehr selten: Anfälle, Bewusstseinsstörung, Schlaganfall, sensorische Störungen (einschließlich Hypoästhesie), Parästhesie, Tremor
 Nicht bekannt: Vorübergehende motorische Dysfunktion (einschließlich Sprechstörung, Aphasie, Dysarthrie), vorübergehende kontrastinduzierte Enzephalopathie (einschließlich vorübergehendem Gedächtnisverlust, Stupor, retrograde Amnesie, Hemiparese, Orientierungslosigkeit und Gehirnodeme)

Augenerkrankungen:

Selten: Verschwommenes Sehen/ Sehstörung (einschließlich Doppeltsehen, verschwommenes Sehen)
 Nicht bekannt: Vorübergehende kortikale Blindheit

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Nicht bekannt: Vorübergehender Hörverlust

Herzkrankungen:

Selten: Herzrhythmusstörungen (einschließlich Bradykardie, Tachykardie)
 Sehr selten: Myokardinfarkt, Brustschmerz
 Nicht bekannt: Schwere kardiale Komplikationen (einschließlich Herzstillstand, Herz- und Atemstillstand), Herzinsuffizienz, Spasmen der Koronararterien, Zyanose

Gefäßerkrankungen:

Sehr selten: Erröten
 Nicht bekannt: Schock, Arterienkrampf, Thrombophlebitis, venöse Thrombosen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig: Vorübergehende Änderungen der Atemfrequenz, Atemstörung
 Selten: Husten, Atemstillstand
 Sehr selten: Dyspnoe
 Nicht bekannt: Schwere respiratorische Symptome und Zeichen, Lungenödem, akutes respiratorisches Distress-syndrom (ARDS), Bronchospasmus, Apnoe, Aspiration, Laryngospasmus, Asthmaanfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria
 Nicht bekannt: Bullöse Dermatitis, Stevens-Johnson Syndrom, Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematöse Pustulose, Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Aufflammen einer Psoriasis, Erythema, Arzneimittelexanthem, Hautexfoliation,

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria
 Nicht bekannt: Bullöse Dermatitis, Stevens-Johnson Syndrom, Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematöse Pustulose, Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Aufflammen einer Psoriasis, Erythema, Arzneimittelexanthem, Hautexfoliation,

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Selten: Diarrhoe
 Nicht bekannt: Verschlechterung einer Pancreatitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Nicht bekannt: Arthralgie, Muskelschwäche, Muskelspasmus, Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Akute Nierenschädigung
 Nicht bekannt: Kreatinin im Blut erhöht

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Schmerz oder Unbehagen
 Selten: Asthenische Zustände (einschließlich Unwohlsein, Müdigkeit)
 Nicht bekannt: Reaktionen am Verabreichungsort, einschließlich Extravasation

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:

Nicht bekannt: Iodismus

Intrathekale Anwendung

Lesen Sie bitte zuerst den Abschnitt mit der Überschrift „Allgemeine Nebenwirkungen“. Im Anschluss werden nur Nebenwirkungen beschrieben, die während der intrathekalen Anwendung nichtionischer monomerer Kontrastmittel beschrieben werden.

Nebenwirkungen nach einer intrathekalen Anwendung können verzögert auftreten und einige Stunden oder sogar Tage nach der Untersuchung zu Tage treten. Die Häufigkeit ist mit jener der alleinigen Lumbalpunktion vergleichbar.

Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindel können größtenteils auf einen Druckabfall im subarachnoidalen Raum, bedingt durch ein Auslaufen an der Einstichstelle, zurückgeführt werden. Eine übermäßige Entnahme von Cerebrospinalflüssigkeit sollte vermieden werden, um den Druckabfall zu minimieren.

Psychiatrische Erkrankungen:

Nicht bekannt: Verwirrtheit, Agitiertheit, Angst

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen (können schwer sein und langanhaltend)
 Gelegentlich: Aseptische Meningitis (einschließlich chemische Meningitis)
 Selten: Anfälle, Schwindel
 Nicht bekannt: Abnormales Elektroenzephalogramm, Meningismus, Status epilepticus, vorübergehende Kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie (einschließlich vorübergehender Gedächtnisverlust, Koma, Stupor, retrograde Amnesie, Hemiparese, Desorientierung) motorische Funktionsstörungen (einschließlich Sprachstörung, Aphasie, Dysarthrie), Parästhesie, Hypoästhesie, Empfindungsstörungen

Augenerkrankungen:

Nicht bekannt: Vorübergehende kortikale Blindheit, Photophobie

Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths:

Nicht bekannt: Vorübergehender Hörverlust

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, Erbrechen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Selten: Nackenschmerzen, Rückenschmerzen
 Nicht bekannt: Muskelspasmus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Selten: Schmerzen in den Extremitäten

Nicht bekannt: Beschwerden am Verabreichungsort

Anwendung in Körperhöhlen

Lesen Sie bitte zuerst den Abschnitt mit der Überschrift „Allgemeine Nebenwirkungen“. Im Anschluss werden nur Nebenwirkungen beschrieben, die während der Anwendung nichtionischer monomerer Kontrastmittel in Körperhöhlen beschrieben werden.

Endoskopisch retrograde Cholangiopancreatographie (ERCP):

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Häufig: Pankreatitis, erhöhte Blut-
amylase

Orale Anwendung:**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:**

Sehr häufig: Diarrhoe
Häufig: Übelkeit, Erbrechen
Gelegentlich: Bauchschmerzen

Hysterosalpingographie (HSG):**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:**

Sehr häufig: Unterbauchschmerzen

Arthrographie:**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:**

Nicht bekannt: Arthritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Schmerzen

Herniographie:**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:**

Nicht bekannt: Schmerzen nach dem Verfahren

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Thrombo-embolische Komplikationen wurden in Zusammenhang mit kontrastunterstützter Angiographie von Koronar-, Zerebral-, Renalarterien und peripheren Arterien berichtet. Das Kontrastmittel kann zu den Komplikationen beigetragen haben (siehe Abschnitt 4.4).

Komplikationen das Herz betreffend einschließlich akutem Herzinfarkt wurden während oder nach der kontrastunterstützten Koronarangiographie berichtet. Ältere Patienten oder Patienten mit schwerer Erkrankung der Koronararterien, instabiler Angina pectoris und linksventrikulärer Dysfunktion hatten ein höheres Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

In sehr seltenen Fällen kann das Kontrastmittel die Blut-Hirn-Schranke passieren, was zu einer Aufnahme von Kontrastmittel in den zerebralen Kortex führt, was neurologische Reaktionen verursachen kann. Diese können Konvulsionen, vorübergehende motorische oder sensorische Störungen, vorübergehende Verwirrtheit, vorübergehenden Gedächtnisverlust und Enzephalopathie einschließen (siehe Abschnitt 4.4).

Anaphylaktoide Reaktionen und anaphylaktischer Schock können zu ausgeprägter

Hypotonie und den damit verbundenen Symptomen und Zeichen wie hypoxischer Enzephalopathie, Nieren- und Leberversagen führen (siehe Abschnitt 4.4).

In einigen Fällen hat eine Extravasation von Kontrastmittel lokale Schmerzen und Ödeme verursacht, die gewöhnlich ohne Folgen verlaufen. Entzündung, Gewebsnekrosen und Kompartimentsyndrom traten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es wurde bei Frühgeburten, Neugeborenen und anderen Kindern, denen iodierte Kontrastmittel verabreicht wurden, vorübergehender Hypothyreoidismus berichtet. Frühgeburten sind besonders empfindlich gegenüber der Wirkung von Iod. Vorübergehender Hypothyreoidismus wurde bei einem gestillten Frühgeborenen, dessen Mutter mehrfach Iohexol verabreicht wurde, beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Besonders bei Säuglingen und Kleinkindern ist vor und nach der Verabreichung von Kontrastmitteln eine geeignete Hydratisierung sicherzustellen. Nephrotoxische Medikation ist auszusetzen. Die altersabhängig reduzierte glomeruläre Filtrationsrate bei Säuglingen kann zu einer verzögerten Ausscheidung von Kontrastmittel führen.

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

Präklinische Daten weisen auf eine hohe Sicherheit von Iohexol hin, und es wurde keine obere Dosisgrenze für eine routinemäßige intravasculäre Anwendung festgesetzt. Eine symptomatische Überdosierung ist bei nierengesunden Patienten unwahrscheinlich, außer der Patient erhielt eine Dosis von über 2000 mg Iod/kg Körpergewicht innerhalb eines begrenzten Zeitraumes. Die Dauer der Untersuchung ist für die Nierenverträglichkeit hoher Kontrastmitteldosen ($t_{1/2}$ ca. 2 Stunden) wichtig. Eine irrtümliche Überdosierung tritt am wahrscheinlichsten bei komplexen angiographischen Untersuchungen bei Kindern auf, im speziellen, wenn mehrere Injektionen mit Kontrastmittel in hoher Konzentration verabreicht werden.

Im Fall einer Überdosierung muss jegliches daraus resultierende Wasser- oder Elektrolyt-Ungleichgewicht korrigiert werden. Die Nierenfunktion sollte die darauf folgenden 3 Tage beobachtet werden. Wenn nötig, muss eine Hämodialyse durchgeführt werden, um das überschüssige Kontrastmittel auszuschleiden. Es gibt kein spezifisches Antidot.

Intrathekale Anwendung:

Bei einer Überdosierung kann es zu einer zerebralen und spinalen Symptomatik kommen (z. B. epileptische Anfälle, Myoklonien). Die Therapie besteht in der Sicherung aller vitalen Funktionen und einer symptomatischen Therapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Röntgenkontrastmittel, iod-haltig; wasserlösliches nephrotropes niederosmolares Röntgenkontrastmittel, ATC-Code: V08AB02

Iohexol ist ein triiodiertes, nicht-ionisches, wasserlösliches Röntgenkontrastmittel mit einem Molekulargewicht von 821,1 g/mol. Der Kontrasteffekt wird durch das im Molekül stabil gebundene Iod erreicht, das Röntgenstrahlen absorbiert. Für die meisten nach einer intravenösen Injektion von Iohexol an gesunden Probanden untersuchten hämodynamischen, klinisch-chemischen Parameter sowie für die Gerinnungsparameter wurde keine signifikante Abweichung von den Werten vor der Injektion gefunden. Die wenigen bei den Laborparametern beobachteten Veränderungen waren geringfügig und werden als klinisch nicht relevant angesehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**• Verteilung**

Nach intravasculärer Applikation wird Iohexol sehr schnell im Extrazellulärraum verteilt. Die Halbwertszeit beträgt 9 ± 9 Minuten. Die Plasmaproteinbindung bei einer Konzentration von 1,2 mg Iod/ml Plasma beträgt $1,5 \pm 0,3\%$. Sie hat keine klinische Relevanz und kann daher vernachlässigt werden. Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Iohexol die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, jedoch in sehr geringem Ausmaß die Plazentaschranke.

• Biotransformation

Beim Menschen wurden keine Metaboliten nach Applikation klinisch relevanter Dosen nachgewiesen.

• Elimination

Iohexol wird hauptsächlich durch glomeruläre Filtration eliminiert. In einer Studie mit 20 männlichen Probanden (Alter 18–49 Jahre) mit normaler Nierenfunktion betrug die mittlere Eliminationshalbwertszeit 121 Minuten ($108–126$), unabhängig von der verabreichten Dosis. Nahezu 100 % des intravenös verabreichten Iohexol wird innerhalb von 24 Stunden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die maximale Konzentration von Iohexol im Harn erscheint innerhalb von etwa 1 Stunde nach der Injektion.

In einer Studie mit 10 Probanden (Alter 70 ± 16 Jahre) mit altersbedingt reduzierter Nierenfunktion (Gesamtclearance 86 ± 29 ml/min) waren innerhalb von 24 Stunden 87 %, innerhalb von 6 Tagen 91 % der injizierten Dosis von 300 mg Iod/kg Körpergewicht eliminiert.

- Besonderheiten

Bei terminaler Niereninsuffizienz können nichtionische Kontrastmittel durch Dialyse eliminiert werden.

- Applikation im Rahmen einer ERCP

Im Rahmen einer ERCP können signifikante Mengen des Kontrastmittels resorbiert werden. Quantitative Daten zu Iohexol sind nicht verfügbar. Zu möglichen systemischen Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4 sowie Abschnitt 4.8.

- Intrathekale Applikation

Iohexol wird schnell aus dem lumbalen Subarachnoidalraum in die epiduralen Venen ausgeschieden. Maximale Serumkonzentrationen wurden bei 6 Patienten nach 2,2 (1,7 bis 2,2) Stunden nach Applikation beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Iohexol weist bei Mäusen und Ratten eine sehr niedrige akute Toxizität auf. Tierexperimentelle Untersuchungen zur systemischen Verträglichkeit nach einmaliger und wiederholter täglicher intravenöser Verabreichung ergaben keine Befunde, die gegen die in der Regel einmalige diagnostische Anwendung am Menschen sprechen.

Eine Auswertung tierexperimenteller Studien gibt keine Hinweise für direkte oder indirekte schädigende Wirkungen in Hinblick auf die Reproduktion, die Entwicklung des Embryos oder Feten, den Verlauf der Schwangerschaft und die peri- und postnatale Entwicklung. Darüber hinaus konnte keine mutagene Wirkung nachgewiesen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol
Natriumcalciummedetat (Ph. Eur.)
Salzsäure 36 % (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

5 Jahre

Nach dem ersten Öffnen: Alle nicht verwendeten Restinhalte sind zu verwerfen. Die Flaschen jeweils nur für einen Patienten verwenden. Nur zur einmaligen Entnahme.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Art des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Falls das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegen Lagerungsdauer und -bedingungen der gebrauchsfertigen Aufbewahrung vor dem Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 12 Stunden bei 20 °C oder 37 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Vor se-

kundärer Röntgenstrahlung schützen. Das ungeöffnete Produkt kann im Originalbehältnis bis zu 3 Monate lang bei 37 °C gelagert werden. Nach diesem Zeitraum ist die Lösung zu verwerfen, auch wenn die auf dem Behältnis und dem Umkarton angegebene Dauer der Haltbarkeit noch nicht überschritten wurde. Das Datum des Beginns der Temperierung ist in dem hierfür vorgesehenen Feld auf der Flasche zu vermerken. Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Für Aufbewahrungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Arzneimittel ist in 100, 250 und 500 ml Infusionsflaschen abgefüllt. Die Behältnisse bestehen aus farblosen Glasflaschen (Ph. Eur. II) verschlossen mit einem roten Chlorbutyl-Gummistopfen (Ph. Eur. Typ I) und versiegelt mit einer Aluminiumkappe mit granatroter Scheibe aus Polypropylen.

10 Flaschen mit 75 ml Füllvolumen
10 Flaschen mit 100 ml Füllvolumen
10 Flaschen mit 200 ml Füllvolumen
5 Flaschen mit 500 ml Füllvolumen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wie alle Produkte zur parenteralen Anwendung sollte Iovision 350 mg Iod/ml vor der Anwendung visuell auf Partikel, Verfärbung und Unversehrtheit des Behältnisses untersucht werden.

Jede Flasche ist nur für eine einmalige Entnahme bestimmt. Das Produkt sollte unmittelbar vor der Verwendung in eine Spritze aufgezogen werden oder die Flasche mit einem automatischen Applikationssystem verbunden werden. Der Gummistopfen darf nie mehr als einmal durchstoßen werden. Sollte das Produkt mit einem automatischen Applikationssystem gegeben werden, muss die Eignung für die beabsichtigte Anwendung vom Medizinproduktehersteller belegt sein. Alle nicht verwendeten Restinhalte sind zu verwerfen. Iovision 350 mg Iod/ml kann vor der Anwendung auf Körpertemperatur (37 °C) erwärmt werden. Kontrastmittel, die vor der Anwendung auf Körpertemperatur erwärmt werden, sind im Allgemeinen besser verträglich und wegen ihrer geringeren Viskosität leichter zu injizieren.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

b.e.imaging GmbH
Dr.-Rudolf-Eberle-Straße 8–10
76534 Baden-Baden
Deutschland
+49 7223.9669.0
be-imaging@bendergruppe.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

95557.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

06. März 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt