

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 (Dampfdruck-Osmometrie): 0,747–0,913 Osm/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 Herz-

leistung 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 Verab-

reichung 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 unten stehende Tabellen

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> <u>Kinder und Jugendliche > 7 kg</u> | 300 mg I/ml 300 mg I/ml | 3 ml/kg 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> <u>Kinder und Jugendliche</u> | 300 mg I/ml oder 350 mg I/ml 300 mg I/ml | 100–200 ml 100–150 ml 1–3 ml/kg KG bis zu 40 ml | Iod-Gesamtmenge üblicherweise 30–60 g In einzelnen Fällen können bis zu 100 ml verabreicht werden. |

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 femorale | 300 mg I/ml 350 mg I/ml 300 mg I/ml oder 350 mg I/ml | 5–10 ml/Inj. 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 Selektive koronare Arteriographie <u>Kinder und Jugendliche</u> | 350 mg I/ml 350 mg I/ml 300 mg I/ml oder 350 mg I/ml | 30–60 ml/Inj. 4–8 ml/Inj. 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. |

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 | |

Richtlinien für Körperhöhlen

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

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

Siehe oben stehende Tabelle

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion/ Leberfunktion

Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten mit gleichzeitiger Leberinsuffizienz und Niereninsuffizienz, da die Ausscheidung des Kontrastmittels verzögert werden kann.

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

Allgemeine Warnhinweise

Die Anwendung Iodhaltiger Kontrastmittel sollte nur bei 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, blander 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 Hirnödemen einhergehen
- schlechtem Allgemeinzustand, Flüssigkeitsdefizit
- Dys- oder Paraproteinämie
- Phäochromozytom

Überempfindlichkeitsreaktionen

Allergien, Asthma oder unerwünschte Reaktionen auf iodierter Kontrastmittel in der Vergangenheit sind ein Hinweis für besondere 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-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 iodierter 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 Verweilkanüle oder einen Katheter für einen schnellen intravenösen Zugang während des gesamten Röntgenvorganges einzusetzen.

Patienten, die Betablocker erhalten, können atypische Symptome von Anaphylaxie bekommen, was als vagale Reaktion missinterpretiert werden kann.

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/bekanntem Unverträglichkeiten eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Glukokortikoiden in Betracht. Unter Umständen

können diese das Auftreten eines schwerwiegenden 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. Deswegen sollten iodierter 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.
- 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.

Störungen des Gerinnungssystems

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

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 sollte der Wasser- und Elektrolythaushalt kontrolliert und auf Symptome eines Abfalls des Serum-Kalziumspiegels geachtet werden.

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

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

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 Bypässen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Bei älteren Patienten und bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen treten Reaktionen mit arrhythmischen 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. 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, akuter Demyelinisation oder fortgeschrittener zerebraler Atherosklerose. Durch Metastasen, degenerative oder entzündliche Prozesse verursachte neurologische Symptome können durch Kontrastmittelgabe verstärkt werden. Durch intraarterielle Injektion von Kontrastmitteln können Vasospasmen und daraus folgende zerebrale ischämische Phänomene hervorgerufen werden. Patienten mit symptomatischen zerebrovaskulären Erkrankungen, kurz zurückliegendem Schlaganfall oder häufigen vorübergehenden ischämischen Anfällen weisen ein erhöhtes Risiko für kontrastmittelinduzierte neurologische Komplikationen nach intraarterieller Injektion auf. 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 kontrastmittelinduzierte Nephropathie, eine Verschlechterung der Nierenfunktion oder ein akutes Nierenversagen verursachen. Um diesen durch Kontrastmittel verursachten Erkrankungen vorzubeugen, sollte besondere Vorsicht bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus geübt werden. Weitere prädisponierende Faktoren sind vorzeitig 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.

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.

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.

- Identifizierung von Hochrisikopatienten.
- Gewährleistung einer ausreichenden Hydratisierung. Wenn nötig, durch Aufrechterhaltung einer i.v. Infusion vom Zeitpunkt vor der Untersuchung bis zum Zeitpunkt, an dem das Kontrastmittel durch die Nieren 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 vermeiden, sollte der 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:

Normales Serum-Kreatinin (< 130 µmol/l)/ normale Nierenfunktion:

Die Metformin-Therapie sollte zum Zeitpunkt der Anwendung des Kontrastmediums abgesetzt und nicht früher als 48 Stunden und nur nachdem Nierenfunktion/Serum-Kreatinin normalisiert ist, wieder aufgenommen werden.

Erhöhtes Serum-Kreatinin (> 130 µmol/l)/ eingeschränkte Nierenfunktion:

Metformin sollte abgesetzt und die Anwendung des Kontrastmittels 48 Stunden verschoben werden. Metformin sollte nur dann 48 Stunden später wieder verabreicht werden, wenn die Nierenfunktion sich gegenüber dem Ausgangsbefund nicht verschlechtert hat (kein Anstieg des Serum-Kreatinins).

Notfallsituationen:

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 vor der Verabreichung von Kontrastmittel und 24 Stunden danach. Monitoring der Werte für Nierenfunktion, Serumlaktat sowie Blut-pH und Beobachtung des Patienten auf klinische Anzeichen einer Laktatazidose. Ein pH < 7.25 oder ein Laktatwert von > 5 mmol/Liter deuten darauf hin. Der Patient sollte auch bezüglich der Symptome einer Laktatazidose beobachtet werden. Dazu gehören Erbrechen, Somnolenz, Übelkeit, Magenschmerzen, Anorexie, Hyperpnoe, Lethargie, Diarrhoe und Durstgefühl.

Leberfunktionsstörung

Es besteht ein mögliches Risiko für vorübergehende 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 nach Applikation intrakorporal durch Deiodierung zusätzlich frei werdenden Iodids. Bei prädisponierten Patienten kann dadurch eine Hyperthyreose oder sogar eine thyreotoxische Krise induziert werden. In dieser Hinsicht gefährdet sind Patienten mit manifester, aber noch nicht erkannter Hyperthyreose, Patienten mit latenter Hyperthyreose (häufig Patienten mit knotigen Strumen) und Patienten mit funktioneller Autonomie (häufig ältere Patienten, vor allem in Iodmangelgebieten). Ist eine Verabreichung iodierter Kontrastmittel bei potentiell gefährdeten Patienten vorgesehen, so muss vor der Untersuchung die Schilddrüsenfunktion geklärt und eine Hyperthyreose oder Autonomie ausgeschlossen 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.

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

Angstzustände

Sehr ängstlichen Patienten kann ein Sedativum verabreicht werden.

Sichelzellanämie

Bei homozygoten Sichelzellerägern können intravenös oder intra-arteriell injizierte Kontrastmittel die Bildung von Sichelzellen hervorrufen.

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 und Ödemen führen, die sich üblicherweise ohne Folgeerscheinungen zurückbilden. Es wurden jedoch auch Entzündungserscheinungen und sogar Gewebsnekrosen 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 sollten nach Applikationsende noch mindestens 30 Minuten nach der letzten Injektion 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 Bettruhe einhalten und mit einem etwa um 20 Grad angehobenen Kopfende eine Stunde lang verweilen. 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-Kreislaufreaktionen wie Bradykardie und Blutdruckanstieg oder -abfall auftreten.

Arteriographie

Bei der Arteriographie kann es in Abhängigkeit von der verwendeten Technik zur Verletzung der Arterie, Vene, Aorta und benachbarter Organe, Pleurapunktionen,

Retroperitonealblutungen, Rückenmarksverletzungen und Symptomen einer Querschnittslähmung kommen.

Kinder und Jugendliche

Es wurde bei Frühgeburten, Neugeborenen und anderen Kindern, denen iodierete Kontrastmittel verabreicht wurden, von vorübergehendem Hypothyreodismus berichtet. Frühgeburten sind besonders empfindlich gegenüber der Wirkung von Iod. Es wird empfohlen, die Schilddrüsenfunktion in diesen Patienten zu überwachen. Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft iodierete Kontrastmittel erhalten haben, sollte während der ersten Lebenswoche die Schilddrüsenfunktion überprüft werden. Insbesondere für Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht oder Frühgeborene sind Wiederholungsprüfungen der Schilddrüsenfunktion im Alter von 2 bis 6 Wochen empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.6).

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 des Kontrastmittels führen.

Junge Kinder (Alter < 1 Jahr) und besonders Neugeborene sind anfällig für Elektrolytstörungen 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 Röntgenkontrastmitteln kann zu vorübergehender Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen, und dies kann bei Diabetikern, die Metformin einnehmen, eine Laktatazidose auslösen (siehe auch Abschnitt 4.4 Warnhinweise).

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 kardiovaskulären 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 oder 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, deren Mütter während der Schwangerschaft iodierete Kontrastmittel erhalten haben, sollte während der ersten Lebenswoche die Schilddrüsenfunktion überprüft werden. Insbesondere für Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht oder Frühgeborene sind Wiederholungsprüfungen der Schilddrüsenfunktion im Alter von 2 bis 6 Wochen empfohlen.

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 iodierete 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. Der Einfluss auf die Verkehrs-

tüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen ist nicht 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 post-myelographischen 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 oder Empfindlichkeit der Speicheldrüsen bis ungefähr 10 Tage nach der Untersuchung.

Die aufgelisteten Häufigkeiten basieren auf der klinischen Dokumentation und veröffentlichten Studien mit hoher Patientenzahl und erfassen mehr als 90.000 Patienten.

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen werden wie folgt definiert:
sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems:

Häufig: Konjunktivitis, Niesen
Selten: Überempfindlichkeit (einschließlich Dyspnoe, Ausschlag, Erytheme, Urtikaria, Pruritus, Hautreaktion, Husten, Rhinitis, Vaskulitis, angioneurotisches Ödem, 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.

Nicht bekannt: Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, anaphylaktischer/anaphylaktoider Schock

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Kopfschmerzen
Sehr selten: Geschmacksstörung (vorübergehender metallischer Geschmack)
Nicht bekannt: Vasovagale Synkope

Herzkrankungen:

Selten: Bradykardie

Gefäßerkrankungen:

Sehr selten: Hypertonie, Hypotonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Übelkeit
Selten: Erbrechen
Sehr selten: Diarrhoe, Bauchschmerzen/Unbehagen
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, zerebrale Ischämie, sensorische Störungen (einschließlich Hypoästhesie), Parästhesie, Tremor
Nicht bekannt: Vorübergehende motorische Dysfunktion (einschließlich Sprechstörung,

Aphasie, Dysarthrie), vorübergehende kontrastinduzierte Enzephalopathie (einschließlich vorübergehendem Gedächtnisverlust, Stupor, retrograde Amnesie), Orientierungsstörung, Gehirnödem

Augenerkrankungen:

Selten: Verschwommenes Sehen/Sehstörung

Nicht bekannt: Vorübergehende kortikale Blindheit

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Nicht bekannt: Vorübergehender Hörverlust

Herzerkrankungen:

Selten: Herzrhythmusstörungen (einschließlich Bradykardie, Tachykardie)

Sehr selten: Myokardinfarkt

Nicht bekannt: Schwere kardiale Komplikationen (einschließlich Herzstillstand, Herz- und Atemstillstand), Spasmen der Koronararterien, Zyanose, Brustschmerz

Gefäßerkrankungen:

Sehr selten: Erröten

Nicht bekannt: Schock, Arterienkrampf, Thrombophlebitis, venöse Thrombosen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig: Vorübergehende Änderungen der Atemfrequenz, Dyspnoe

Selten: Husten, respiratorische Insuffizienz

Sehr selten: Dyspnoe

Nicht bekannt: Schwere respiratorische Symptome und Zeichen, Lungenödem, akutes respiratorisches Distressyndrom (ARDS), Bronchospasmus, Apnoe, Aspiration, Laryngospasmus, Asthmaattacke

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria

Nicht bekannt: Bullöse Dermatitis, Stevens-Johnson Syndrom, Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulose, Arzneimitteleausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Aufblühen einer Psoriasis, Erythema, Arzneimittlexanthem, Hautexfoliation

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Selten: Diarrhoe

Nicht bekannt: Verschlechterung einer Pankreatitis, akute Pankreatitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Nicht bekannt: Arthralgie, Muskelschwäche, Muskelspasmus

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Selten: Beeinträchtigung der Nierenfunktion einschließlich akutes Nierenversagen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Schmerz oder Unbehagen

Selten: Asthenische Zustände (einschließlich Unwohlsein, Müdigkeit)

Nicht bekannt: Reaktionen am Verabreichungsort, Rückenschmerzen

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

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen (können schwer sein und langanhaltend)

Gelegentlich: Aseptische Meningitis (einschließlich chemische Meningitis)

Selten: Anfälle, Schwindel

Nicht bekannt: Anormales Elektroenzephalogramm, Meningismus, Enzephalopathie, motorische Dysfunktion (einschließlich Sprechstörung, Aphasie, Dysarthrie), Parästhesie, Hypoästhesie, sensorische Störung, vorübergehende kontrastinduzierte Enzephalopathie (einschließlich vorübergehendem Gedächtnisverlust, Koma, Stupor, retrograde Amnesie)

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 Knochenerkrankungen:

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 Blutamylase

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 Knochenerkrankungen:**

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 vergehen. Entzündung, Gewebsnekrosen und Kompartmentsyndrom traten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es wurde bei Frühgeburten, Neugeborenen und anderen Kindern, denen iodierter Kontrastmittel verabreicht wurden, vorübergehender Hypothyreoidismus berichtet. Frühgeburten sind besonders empfindlich gegenüber der Wirkung von Iod. Es wird empfohlen die Schilddrüsenfunktion zu überwachen. Vorübergehender Hypothyreoidismus wurde bei einem gestillten Frühgeborenen, dessen Mutter mehrfach iodhaltiges Kontrastmittel verabreicht wurde, beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Besonders bei Säuglingen und Kleinkindern ist vor und nach der Verabreichung von Kontrastmitteln eine geeignete Hydratierung 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 intravaskuläre 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 angio-

graphischen 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; wasserlösliche nephrotrope niederosmolare 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 intravasaler 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 Niere 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 (Gesamtklearance 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 (1,7–2,2) Stunden nach Applikation beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Iohexol weist bei Mäusen und Ratten nach einmaliger intravenöser Verabreichung eine sehr niedrige 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
Natriumcalciumedetat (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 Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei

denn, die Art des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Falls es 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 sekundärer Röntgenstrahlung schützen. Das ungeöffnete Arzneimittel 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-Kautschukstopfen (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 Arzneimittel zur parenteralen Anwendung sollte Iovision 350 mg Iod/ml vor der Anwendung visuell auf Partikel, Verfärbung und Unversehrtheit des Behältnisses untersucht werden.

Das Arzneimittel ist nur für eine einmalige Entnahme bestimmt. Das Arzneimittel sollte unmittelbar vor der Verwendung in eine Spritze aufgezogen werden oder die Flasche mit einem automatischen Applikationssystem verbunden werden. Der Kautschukstopfen darf nicht mehr als einmal durchstoßen werden. Sollte das Arzneimittel 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
D-76534 Baden-Baden
Tel.: 07223/966970
Fax: 07223/966953
E-Mail info@be-imaging.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

95557.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

06.03.2017

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt