

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ACCUPAQUE™ 240 Injektionslösung
 ACCUPAQUE™ 300 Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen
 ACCUPAQUE™ 350 Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ACCUPAQUE™ 240:
 1 ml Injektionslösung enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil:
 518 mg Iohexol (entsprechend 240 mg gebundenem Iod/ml)

ACCUPAQUE™ 300:
 1 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil:
 647 mg Iohexol (entsprechend 300 mg gebundenem Iod/ml)

ACCUPAQUE™ 350:
 1 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil:
 755 mg Iohexol (entsprechend 350 mg gebundenem Iod/ml)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Siehe auch nebenstehende Tabellen

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

ACCUPAQUE™ ist bei Erwachsenen und Kindern zugelassen.

ACCUPAQUE™ 240
 Urographie, Phlebographie, CT-Kontrastverstärkung, i. a. DSA, zervikale, thorakale und lumbale Myelographie, Darstellung von Körperhöhlen (z. B. Arthrographie, ERP, ERCP, Herniographie, Hysterosalpingographie, Sialographie), CT-Zisternographie, Ventrikulographie.

ACCUPAQUE™ 300
 Urographie, Phlebographie, i. a. und i. v. DSA, CT-Kontrastverstärkung, Arteriographie, Kardangiographie, Darstellung von Körperhöhlen (z. B. Arthrographie, Hysterosalpingographie, Sialographie, orale Anwendung für gastrointestinale Untersuchungen).

Kontrastmittelverstärkte Mammographie (CEM) bei Erwachsenen zur Beurteilung und Erkennung bekannter oder vermuteter Läsionen der Brust,

- als Ergänzung zur Mammographie (mit oder ohne Ultraschall) oder
- als Alternative zur Magnetresonanztomographie (MRT), wenn die MRT kontraindiziert oder nicht verfügbar ist.

ACCUPAQUE™ 350
 Urographie, i. v. DSA, CT-Kontrastverstärkung, Arteriographie, Kardangiographie, Darstellung von Körperhöhlen (z. B. Arthrographie, orale Anwendung für gastrointestinale Untersuchungen).

ACCUPAQUE™	240	300	350
Iohexolkonzentration [mg/ml]	518	647	755
Iohexolgehalt [g] in			
Durchstechflasche (Glas)/Flasche (PP*) zu 10 ml	5,18	6,47	–
Durchstechflasche (Glas)/Flasche (PP*) zu 20 ml	10,36	12,94	15,1
Durchstechflasche (Glas) zu 40 ml	–	25,88	30,2
Durchstechflasche (Glas)/(PP*) zu 50 ml	25,9	32,35	37,75
Durchstechflasche (Glas)/(PP*) zu 75 ml	–	48,53	56,63
Durchstechflasche (Glas)/(PP*) zu 100 ml	–	64,7	75,5
Durchstechflasche (PP*) zu 150 ml	–	97,05	113,25
Durchstechflasche (PP*) zu 175 ml	–	113,23	132,13
Durchstechflasche (Glas)/(PP*) zu 200 ml	–	129,4	151,0
Durchstechflasche (Glas)/(PP*) zu 500 ml	–	323,5	377,5
Iodkonzentration [mg/ml]	240	300	350
Iodgehalt [g] in			
Durchstechflasche (Glas)/Flasche (PP*) zu 10 ml	2,4	3,0	–
Durchstechflasche (Glas)/Flasche (PP*) zu 20 ml	4,8	6,0	7,0
Durchstechflasche (Glas) zu 40 ml	–	12,0	14,0
Durchstechflasche (Glas)/(PP*) zu 50 ml	12,0	15,0	17,5
Durchstechflasche (Glas)/(PP*) zu 75 ml	–	22,5	26,25
Durchstechflasche (Glas)/(PP*) zu 100 ml	–	30,0	35,0
Durchstechflasche (PP*) zu 150 ml	–	45,0	52,5
Durchstechflasche (PP*) zu 175 ml	–	52,5	61,25
Durchstechflasche (Glas)/(PP*) zu 200 ml	–	60,0	70,0
Durchstechflasche (Glas)/(PP*) zu 500 ml	–	150,0	175,0

* PP: Polypropylen

Physikochemische bzw. physikalische Eigenschaften:

ACCUPAQUE™	240	300	350
pH	6,8–7,6	6,8–7,6	6,8–7,6
Viskosität [mPa·s bzw. cP]			
bei 20 °C	5,6 mPa·s	11,6 mPa·s	23,3 mPa·s
bei 37 °C	3,3 mPa·s	6,1 mPa·s	10,6 mPa·s
Osmotischer Druck bei 37 °C			
[MPa]	1,31	1,64	2,00
[atm]	12,9	16,2	19,7
Osmolalität bei 37 °C			
[Osm/kg H ₂ O]	0,51	0,64	0,78
Osmolarität bei 37 °C			
[Osm/l Lsg.]	0,38	0,44	0,50
Molekulargewicht [g/mol]	821,1		

Kontrastmittelverstärkte Mammographie (CEM) bei Erwachsenen zur Beurteilung und Erkennung bekannter oder vermuteter Läsionen der Brust,

- als Ergänzung zur Mammographie (mit oder ohne Ultraschall) oder
- als Alternative zur Magnetresonanztomographie (MRT), wenn die MRT kontraindiziert oder nicht verfügbar ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

Die Dosis richtet sich u. a. nach Alter, Gewicht, Herz- und Nierenfunktion, Allgemein-

zustand, klinischer Fragestellung, Untersuchungsmethode und Untersuchungsregion.

Die geeignete Iodkonzentration und das erforderliche Volumen sind im Einzelfall vom Arzt festzulegen. Vorschläge für die Wahl der Konzentration und des Volumens siehe Tabellen auf den Seiten 2–4.

Die Gesamtdosis von 1,5 g Iod pro kg Körpergewicht sollte pro Untersuchungstag nicht überschritten werden. Dies entspricht bei ACCUPAQUE™ 240 einem Volumen von 6,25 ml pro kg Körpergewicht, bei ACCUPAQUE™ 300 einem Volumen von 5 ml pro kg Körpergewicht und bei ACCUPAQUE™ 350 einem Volumen von 4,3 ml pro kg Körpergewicht.

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

Art der Anwendung

ACCUPAQUE™ 240:
Zur intraarteriellen, intravenösen, intrakavitären oder intrathekalen Anwendung.

ACCUPAQUE™ 300, ACCUPAQUE™ 350:
Zur intraarteriellen, intravenösen oder intrakavitären Anwendung sowie zum Einnehmen.

Intravaskuläre Anwendungen

Anwendungsgebiet	Konzentration gebundenen Iods [mg/ml]	Blatfilm-Angiographie Volumen [ml]	Digitale Subtraktionsangiographie Volumen [ml]	Kommentar
Zerebrale Angiographie Aortenbogen A. carotis communis A. carotis externa A. vertebralis	300 350 300 300 300	50–80 40–60 10–12 4–8 4–8	25–40 25–30 6–8 4–6 4–6	pro Injektion pro Injektion pro Injektion pro Injektion pro Injektion <u>Anmerkung:</u> Das Volumen pro Injektion hängt von der Injektionsstelle ab.
Thorakale Angiographie Aorta	300 350	50–70 50–60	30–50 30–40	pro Injektion pro Injektion <u>Anmerkung:</u> Das Volumen pro Injektion hängt von der Injektionsstelle ab.
Abdominale Angiographie Aorta A. coeliaca A. mesenterica superior A. mesenterica inferior A. splenica A. hepatica A. renalis	300 350 300 300 300 300 300	50–80 40–60 25–35 30–40 15–25 15–30 20–40 8–15	25–35 20–25 15–20 15–20 8–12 8–15 10–20 5–8	pro Injektion pro Injektion pro Injektion pro Injektion pro Injektion pro Injektion pro Injektion pro Injektion <u>Anmerkung:</u> Das Volumen pro Injektion hängt von der Injektionsstelle ab.
Extremitätenangiographie <i>obere Extremität</i> Arteriographie Phlebographie <i>untere Extremität</i> Becken-Bein-Arteriographie A. femoralis Phlebographie	300 240 300 300 350 300 240 300	10–20 30–40 15–30 70–150 60–120 20–30 50–80 30–60	10–15 10–15 8–15 40–80 40–70 10–15 50–60 30–40	pro Injektion pro Bein pro Bein pro Injektion pro Injektion pro Injektion pro Bein pro Bein <u>Anmerkung:</u> Das Volumen pro Injektion hängt von der Injektionsstelle ab.
Angiokardiographie Erwachsene Ventrikel A. coronaria sinistra A. coronaria dextra Kinder	350 350 350 300 350	40–60 6–10 4–8 max. 8 ml/kg Körpergewicht Max. 8 ml/kg Körpergewicht	20–30 4–6 4–5	pro Injektion pro Injektion pro Injektion <u>Anmerkung:</u> Das Volumen pro Injektion hängt von der Injektionsstelle ab. <u>Anmerkung:</u> Abhängig von Alter, Gewicht und Pathologie

Die Gesamtdosis von 1,5 g Iod pro kg Körpergewicht soll am Tag der Untersuchung nicht überschritten werden.

Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die intraarterielle DSA führt in vielen Fällen auch dann noch zu kontrastreichen Darstellungen großer Gefäße sowie der Arterien von Hals, Kopf, Nieren und Extremitäten, wenn die Konzentration von ACCUPAQUE™ zur konventionellen Angiographie nicht ausreicht. Diese Methode empfiehlt sich deshalb für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Weitere intravaskuläre Anwendungen

Anwendungsgebiet	Konzentration gebundenen Iods [mg/ml]	Volumen [ml]	Kommentar
Computertomographie			
<i>Kopf</i>			
Erwachsene	240 300 350	1,5–2,5 ml/kg Körpergewicht 1,0–2,0 ml/kg Körpergewicht 1,0–1,5 ml/kg Körpergewicht	
Kinder	300	2,0 ml/kg Körpergewicht	
<i>Ganzkörper</i>			
Erwachsene	300 350	1,0–2,5 ml/kg Körpergewicht 1,0–2,0 ml/kg Körpergewicht	lodmenge üblicherweise 30–60 g
Kinder	300	1,0–3,0 ml/kg Körpergewicht	In Einzelfällen können bis zu 100 ml verabreicht werden.
<i>i.v. Digitale Subtraktionsangiographie</i>	300/350	20–60	pro Injektion
Intravenöse Urographie			
Erwachsene	240/300/350	1,0 ml/kg Körpergewicht	80 ml können in Einzelfällen überschritten werden.
Neugeborene < 5 kg	300/350	4,0 ml/kg Körpergewicht	
Säuglinge 5 < 10 kg	300/350	3,0 ml/kg Körpergewicht	
Kleinkinder 10 < 30 kg	300/350	2,0 ml/kg Körpergewicht	
Schulkinder > 30 kg	300/350	1,5 ml/kg Körpergewicht	
Kontrastmittelverstärkte Mammographie (CEM) (intravenöse Anwendung)	300 350	1,5 ml/kg Körpergewicht 1,3 ml/kg Körpergewicht	

Intrathekale Anwendungen

Anwendungsgebiet	Konzentration gebundenen Iods [mg/ml]	Volumen [ml]	Kommentar
Erwachsene:			
Lumbal- u. Thorakal-Myelographie (Lumbalinjektion)	240	8–12	
Zervikalmyelographie (Lumbalinjektion)	240	10–12	
Zervikalmyelographie (laterale zervikale Injektion)	240	6–10	
CT-Zisternographie (Lumbalinjektion)	240	4–12	

Diazepam- oder Analgetikagabe kann bei Myelographie bei Bedarf erfolgen.

Untersuchung

Dosierung und Konzentration richten sich nach der anzuwendenden Untersuchungsmethode und -technik sowie nach der Größe des Subarachnoidalbereichs. Zur Reduzierung des Abflusses von Liquor-/Kontrastmittel aus dem Stichkanal empfiehlt es sich, möglichst dünne Punktionskanülen zu verwenden.

Für die Lumbal- und Thorakalmyelographie wird gewöhnlich in Höhe L3/L4, für die Zervikalmyelographie lateral zwischen C1/C2 injiziert. Die direkte intrazisternale oder intraventrikuläre Injektion wird nicht empfohlen. Der Kopf des Patienten sollte immer höher liegen als die Wirbelsäule und der Patient sollte exzessive und aktive Bewegungen bzw. Anstrengungen vermeiden. Intrakranielles Eindringen eines Kontrastmittelbolus oder größerer Kontrastmittelmengen ist zu vermeiden, weil es dadurch verstärkt zu unerwünschten Begleiterscheinungen kommen kann, die geeignete Gegenmaßnahmen erforderlich machen.

Im Ausnahmefall wird die Zervikalmyelographie mit Lumbalpunktion und großer hochkonzentrierter Dosis durchgeführt. Bei Kopftieflage des Patienten ist hierbei besondere Vorsicht geboten, damit eine möglichst geringe intrakranielle Ausbreitung des Kontrastmittels erfolgt.

Die Injektion muss langsam (während 1–2 Minuten) erfolgen, um zu vermeiden, dass Kontrastmittel und Zerebrospinalflüssigkeit sich mischen (ACCUPAQUE™ besitzt eine höhere Dichte als der Zerebrospinalliquor).

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen soll eine Gesamtdosis von 3 g nicht überschritten werden. Es ist die niedrigste Dosis zu wählen, die für einen ausreichenden Kontrast erforderlich ist.

Bei technischem Misslingen der Myelographie darf die Untersuchung im Allgemeinen nicht sofort wiederholt werden, um eine zu hohe Gesamtdosis zu vermeiden. Werden am Patienten keine Nebenwirkungen beobachtet, kann die Untersuchung nach Ablauf von 72 Stunden wiederholt werden.

In Körperhöhlen

Anwendungsgebiet	Konzentration gebundenen Iods [mg/ml]	Volumen [ml]	Kommentar
Körperhöhlen			
Arthrographie	240/300/350	2–15	
ERP/ERCP	240	20–50	
Herniographie	240	50	Die Dosierung variiert mit der Größe der Hernie.
Hysterosalpingographie	240/300/350	5–20	
Sialographie	240/300	0,5–2	
Fistulographie	240/300/350	1–10	

In Körperhöhlen (orale Anwendung)

Anwendungsgebiet	Konzentration gebundenen Iods [mg/ml]	Volumen [ml]	Kommentar
Gastrointestinale Untersuchungen Erwachsene: Kinder: Oesophagus Frühgeburten:	350 300/350 350	individuell 2–4 ml/kg Körpergewicht 2–4 ml/kg Körpergewicht	max. Dosis 50 ml
CT-Kontrastverstärkung Erwachsene: Kinder:	300/350 (1 : 50) 300/350 (1 : 50)	800–2000 ml der verdünnten Lösung 15–20 ml/kg KG der verdünnten Lösung	Mit Leitungswasser auf ca. 6 mg/ml verdünnen Mit Leitungswasser auf ca. 6 mg/ml verdünnen

Intravasale Kontrastmittelgaben sind möglichst am liegenden Patienten vorzunehmen.

Diätempfehlungen:

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

Vortesten:

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

4.3 Gegenanzeigen

ACCUPAQUE™ darf nicht angewendet werden bei

- manifester Hyperthyreose und manifester Thyreotoxikose,
- schwerwiegenden Reaktionen bei früherer Anwendung von ACCUPAQUE™,
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Beobachtungszeitraum

Der Patient soll nach Applikationsende noch mindestens ½ Stunde überwacht werden, weil erfahrungsgemäß die Mehrzahl aller schweren Zwischenfälle innerhalb dieser Zeit auftritt. Die Patienten sollten sich nach Applikationsende noch 1 Stunde im Krankenhausumfeld aufhalten und beim Auftreten von Symptomen in die Radiologie zurückkehren.

Extravasation

Eine Kontrastmittelextravasation kann in seltenen Fällen zu lokalen Schmerzen, Ödemen und Hautrötung führen, die in der Regel folgenlos abklingen. Entzündungen und Gewebsnekrosen sind aufgetreten. Routinemäßig sollte die betroffene Stelle hochgelagert und gekühlt werden. Chirurgische Entlastung kann im Falle eines Kompartmentsyndroms notwendig sein.

Die folgenden Hinweise gelten vor allem für die intravenöse und intraarterielle Kontrastmittelverabreichung. Die Untersuchung von Körperhöhlen ist in der Regel mit deutlich weniger kontrastmittelbedingten Risiken verbunden.

• **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**

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 vorbestehender Nierenfunktionsstörung, Patienten mit Dys- und Paraproteinämie, wie z. B. multiplem Myelom, Diabetes mellitus, Patienten mit Hyperurikämie sowie bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, älteren Patienten und Patienten mit schlechtem All-

gemeinzustand. Bei Risikopatienten muss der Wasser- und Elektrolythaushalt überwacht werden und die Symptome eines fallenden Serum-Kalzium-Spiegels behandelt werden.

Aufgrund des durch Diuretika induzierten Risikos der Dehydrierung ist zunächst eine Wasser- und Elektrolyt-Rehydrierung notwendig, um das Risiko eines akuten Nierenversagens zu minimieren.

• **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 Hypothyreose 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. 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.

• **Allergoide bzw. anaphylaktoide Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen)**

Wie bei allen iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln können auch nach Anwendung von ACCUPAQUE™ dosisunabhängige pseudoallergische (allergoide) Reaktionen unter-

schiedlichen Schweregrades und heterogener Symptomatik auftreten.

Diese Reaktionen manifestieren sich gewöhnlich in Form von nicht schweren respiratorischen Symptomen oder Hautsymptomen, wie milde Atembeschwerden, Hautrötung (Erythem), Urtikaria, Juckreiz oder Gesichtsoedeme. 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 verzögert Spätreaktionen (nach Stunden oder Tagen) auftreten, allerdings sind diese Fälle selten lebensbedrohlich und betreffen in den meisten Fällen die Haut.

Derartige Ereignisse sind aufgrund ihres unregelmäßigen Auftretens im Einzelfall nicht vorhersehbar, es ist jedoch bekannt, dass allergoide Kontrastmittelreaktionen vor allem bei Patienten mit allergischer Disposition (Allergien) und/oder Asthma bronchiale und bei Patienten mit bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen auf Kontrastmittel häufiger auftreten.

Bei Patienten mit Bronchialasthma ist insbesondere das Risiko des Auftretens von Bronchospasmen erhöht.

Eine positive Anamnese hinsichtlich Allergien, Asthma oder ungewollten Reaktionen gegenüber iodhaltigen Kontrastmitteln zeigt die Notwendigkeit einer besonderen Vorsicht an. Am Anfang jeder Kontrastmitteluntersuchung sollte daher eine möglichst ausführliche Anamnese hinsichtlich der oben genannten Risikofaktoren stehen. Bei Patienten mit allergischer Diathese und bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeitsreaktion ist die Indikation besonders streng zu stellen. In solchen Fällen sollte vor der Kontrastmitteluntersuchung eine Prämedikation mit Antihistaminika und/oder Glukokortikoiden erwogen werden, die jedoch nicht vor einem anaphylaktischen Schock schützen, jedoch die Initialsymptome verdecken können.

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

- Vorbereitung auf Notfälle

Das Risiko für schwerwiegende Reaktionen bei der Behandlung mit ACCUPAQUE™ ist gering. Jedoch können iodhaltige Kontrastmittel schwerwiegende, lebensbedrohliche, fatale anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen oder andere Erscheinungsformen von Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen. Unabhängig von Menge und Art der Verabreichung können bereits geringfügige allergoide Symptome wie Angioödem, Bindehautentzündung, Husten, Schnupfen, Niesen, Juckreiz und Urtikaria erste Anzeichen einer schwerwiegenden behandlungsbedürftigen anaphylaktischen Reaktion sein.

Deswegen sollten iodhaltige Kontrastmittel nur dort eingesetzt werden, wo die Voraussetzungen für eine Notfallbehandlung gegeben sind. Hierzu zählen die notwendige apparative und medikamentöse Ausstattung, eine ausreichende ärztliche Erfahrung sowie geschultes Assistenzpersonal. Maßnahmen zur sofortigen Behandlung einer schwerwiegenden Reaktion sollten daher grundsätzlich vorbereitet und die hierfür notwendigen Notfallmedikamente bzw. Notfallbesteck bereitgestellt sein. Bei drohendem Schockzustand muss die Zufuhr des Kontrastmittels sofort unterbrochen und – wenn notwendig – über einen venösen Zugang eine gezielte Therapie eingeleitet werden. Es empfiehlt sich, während der gesamten Röntgenuntersuchung eine flexible Verweilkanüle oder einen Katheter (für schnellen intravenösen Zugang) einzusetzen.

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Patienten mit schweren Herzerkrankungen/Herz-Kreislauf-Erkrankungen und pulmonaler Hypertonie weisen ein höheres Risiko auf für schwerwiegende Veränderungen der kardialen Hämodynamik und Elektrophysiologie (Reizbildung und Reizleitung) sowie für Herzrhythmusstörungen. Dies gilt vor allem nach intrakoronarer, linksventrikulärer und rechtsventrikulärer Kontrastmittelapplikation (siehe auch 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.

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

- Nierenfunktionsstörungen

Die Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln kann eine Erhöhung des Serum Kreatininwertes und eine akute Nierenschädigung verursachen.

Daher sollte besondere Sorgfalt angewendet werden, insbesondere bei Patienten mit Nierenerkrankungen in der Anamnese, vorzeitigem Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe, bestehender Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, diabetischer Nephropathie, Alter über 60 Jahre, Dehydratation, fortgeschrittener Gefäßsklerose, dekompensierter Herzinsuffizienz, hohen Kontrastmitteldosen und Mehrfachinjektionen, direkter Kontrastmittelverabreichung in die Arteria renalis, Exposition mit weiteren Nephrotoxinen, schwerer und chronischer Hypertonie, Hyperurikämie und Paraproteinämie (z.B. Myelomatose, Waldenströms Makroglobulinämie, Plasmozytom) oder Dysproteinämie. Als präventive Maßnahmen werden empfohlen: Identifizierung von Hochrisikopatienten, Sicherstellen einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr vor und auch nach Kontrastmittelgabe, vorzugsweise durch intravasale Infusion, sowie Vermeidung aller zusätzlichen Belastungen der Niere (nephro-

toxische Medikamente, orale Kontrastmittel zur Gallenblasendarstellung, Verwendung von Arterienklemmen, renale arterielle Angioplastie, große Operationen, etc.) bis das Kontrastmittel durch die Nieren ausgeschieden wurde, und Reduktion der Dosis auf das unbedingt Notwendige.

Eine erneute Untersuchung mit Kontrastmittel sollte erst dann durchgeführt werden, wenn die Nierenfunktion wieder das Ausgangsniveau erreicht hat.

Iodhaltige Kontrastmittel können mittels Dialyse eliminiert werden. Dialysepflichtige Patienten können iodhaltige Kontrastmittel für radiologische Untersuchungen erhalten. Kontrastmittelapplikation und Hämodialyse müssen nicht zeitlich aufeinander abgestimmt werden.

- Patienten mit Diabetes mellitus, die Metformin einnehmen:

Bei der Gabe von iodhaltigem Kontrastmittel besteht bei Patienten mit Diabetes mellitus (insbesondere bei Patienten mit diabetischer Nephropathie), die mit Metformin behandelt werden, die Gefahr eine Laktatazidose zu entwickeln, daher sollte der Serumkreatininspiegel vor der intravasulären Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln bestimmt und folgende Maßnahmen unter folgenden Bedingungen getroffen 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.

- Schilddrüsenfunktionsstörungen

Iodhaltige Röntgenkontrastmittel beeinflussen die Schilddrüsenfunktion aufgrund des in den Lösungen enthaltenen freien Iodids und des nach Applikation intrakorporal durch Deiodierung zusätzlich frei werdenden Iodids. Bei prädisponierten Patienten kann dadurch eine Hyperthyreose oder sogar eine thyreotoxische Krise induziert werden. 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 iodhaltiger Kontrastmittel bei potentiell gefährdeten Patienten vorgesehen, so muss vor der Untersuchung die Schilddrüsenfunktion geklärt und eine Hyperthyreose oder Autonomie ausgeschlossen werden.

Vor Anwendung von iodhaltigen Kontrastmitteln sollte sichergestellt werden, dass der Patient sich nicht einer Aufnahme der Schilddrüse, einem Funktionstest der Schilddrüse oder einer Behandlung mit radioaktivem Iod unterzieht, bis die Ausscheidung von Iod im Urin wieder auf den Normalwert zurückgekehrt ist. Unabhängig von der Darreichungsform beeinträchtigen die Gabe von iodhaltigem Kontrastmittel Hormon-Assays und die Iod-Speicherung durch die Schilddrüse oder Metastasen. 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.

- Störungen des Gerinnungssystems

Katheterangiographische Kontrastmitteluntersuchungen bergen das Risiko, Thromboembolien zu induzieren. Bei angiokardiographischen Verfahren mit sowohl ionischen als auch nichtionischen Kontrastmitteln wurden schwerwiegende, selten tödliche thromboembolische Ereignisse berichtet, die zu Myokardinfarkt und Schlaganfall führten. 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 bei vaskulärer Katheterisierung zu minimieren, ist auf eine besonders sorgfältige angiographische Technik sowie auf das häufige Spülen der benutzten Katheter zu achten

(z.B. mit heparinisierter Kochsalzlösung). Die Untersuchungsdauer sollte so kurz wie möglich gehalten werden.

Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit Homocysteinurie (Risiko der Induktion von Thromboembolien).

- Angstzustände

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

- ZNS-Störungen

Bei der Anwendung von Kontrastmitteln wie Iohexol ist über Enzephalopathie berichtet worden.

Eine Kontrast-Enzephalopathie kann sich durch Symptome und Anzeichen einer neurologischen Dysfunktion manifestieren (siehe Abschnitt 4.8). 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 die Übertragung von Kontrastmitteln auf das Gehirngewebe und können zu möglichen ZNS-Reaktionen führen, beispielsweise Enzephalopathie.

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 und bei Patienten mit Hirnödemen oder akuter Demyelinisierung oder fortgeschrittener zerebraler Atherosklerose.

Bei Verdacht auf eine Kontrast-Enzephalopathie ist die Verabreichung von Iohexol abbrechen und es ist eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten.

Insbesondere akute zerebrale Pathologien, intrakranielle Tumore oder Metastasen sowie Epilepsie in der Anamnese können zu einem erhöhten Vorkommen von Krampfanfällen nach Kontrastmittelgabe führen. Durch zerebrovaskuläre Erkrankungen, intrakranielle Tumore oder 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 intra-arterieller Injektion auf. Durch intraarterielle Injektion von Kontrastmitteln können Vasospasmen und daraus folgende zerebrale ischämische Phänomene hervorgerufen werden.

Patienten mit akuter zerebraler Pathologie, Tumoren oder Epilepsie in der Anamnese sind für Anfälle prädisponiert und bedürfen besonderer Vorsicht. Einige Patienten haben nach der Myelographie einen vorübergehenden Hörverlust oder sogar Taubheit erlebt, man geht davon aus, dass dies auf einen Abfall im spinalen Flüssigkeitsdruck durch die Lumbalpunktion per se zurückzuführen ist.

- Alkoholismus / Drogenabhängigkeit

Akuter oder chronischer Alkoholismus kann die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke erhöhen und damit möglicherweise kontrastmittelbedingte ZNS-Reaktionen verursachen. Bei Alkoholikern und Drogensüchtigen besteht ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle und neurologische Reaktionen wegen einer möglicherweise erniedrigten Reizschwelle.

- Sichelzellanämie

Kontrastmittel, die intravenös und intraarteriell injiziert werden, können bei Personen, die homozygot für die Sichelzellanämie sind, die Bildung von Sichelzellen fördern.

- Phäochromozytom

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

- Myasthenia gravis

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

- Patienten mit sowohl Nieren- als auch Leberfunktionsstörung

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

- Weitere Risikofaktoren

Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand ist Vorsicht geboten.

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.

Für die intrathekale Anwendung gilt zusätzlich:

Ein besonders sorgfältiges Abwägen der Indikation zur Myelographie ist notwendig bei Patienten, bei denen eine herabgesetzte Krampfschwelle vorliegt, z. B. Epileptiker und Alkoholiker, Drogenabhängige sowie Patienten, die bestimmte Medikamente wie Neuroleptika und Antidepressiva einnehmen, da in diesen Fällen neurologische Störungen begünstigt werden können. Sollte eine Myelographie erforderlich sein, ist bei solchen Patienten eine sorgfältige postradiologische Überwachung über 8 Stunden notwendig.

Falls Antiemetika angewendet werden, dürfen diese nicht neuroleptisch wirken (siehe Abschnitt 4.5).

Nach jeder Untersuchung des Gehirnrückenmarknals – insbesondere höherer Abschnitte – sollte das Kontrastmittel soweit wie möglich in den Lendenbereich des Wirbelkanals abgeleitet werden. Das geschieht durch einige Minuten andauerndes aufrechtes Sitzen. Dann erfolgt die Umlage-

rung des Patienten ins Bett langsam mit angehobenem Kopf; der Patient bleibt hierbei völlig passiv. Um einen postpunktionellen Liquorverlust möglichst zu verhindern, soll der Patient im Allgemeinen 24 Stunden mit angehobenem Kopf unter Überwachung ruhig im Bett liegen, in den ersten Stunden bei waagerechter Lage des Rumpfes, das Kopfende um 30° erhöht. Eine strikte Bettruhe ist nicht erforderlich, aber Bücken sollte vermieden werden. Beim Auftreten von Kopfschmerzen, starkem Erbrechen, Fieber oder einer ähnlichen Störung des Wohlbefindens ist unverzüglich der Arzt zu benachrichtigen und eine entsprechende Therapie einzuleiten. Das gilt insbesondere auch für Krampfanfälle und Verwirrheitssyndrome. Solche schwerwiegenden Komplikationen sind allerdings nicht zu erwarten, wenn die Myelographie *lege artis* durchgeführt und die hier gegebenen Richtlinien zur Dosierung und zur postmyelographischen Nachsorge beachtet werden.

Unspezifische Nebenwirkungen wie Kopfschmerz, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen und Nackensteifigkeit, die im Allgemeinen auf einem postpunktionellen Liquorverlust beruhen, lassen sich durch ausreichende orale oder parenterale Flüssigkeitszufuhr beheben. Flachlagerung mit leicht angehobenem Kopf bessert erfahrungsgemäß die postpunktionellen Beschwerden.

Nach einer Myelographie entwickelten wenige Patienten einen vorübergehenden Hörverlust oder sogar Taubheit. Es wird angenommen, dass diese Symptome durch den Druckabfall der Zerebrospinalflüssigkeit durch die lumbale Punktion *per se* zustande kommen.

- Zerebrale Arteriographie

Bei Patienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose, starkem Bluthochdruck, kardialer Dekompensation, hohem Alter und vorangegangener zerebraler Thrombose oder Embolie und Migräne, können Herz-Kreislauf-Reaktionen wie Bradykardie und ein Anstieg oder Abfall des Blutdrucks gehäuft auftreten.

- Arteriographie

In Bezug auf das angewendete Verfahren, können Verletzungen der Arterie, Vene, Aorta oder angrenzenden Organen, Pleurapunktion, retroperitoneale Blutung, Rückenmarksverletzungen und Symptome einer Querschnittslähmung auftreten.

- Kontrastmittelverstärkte Mammographie (CEM)

Die kontrastmittelverstärkte Mammographie führt zu einer höheren Exposition gegenüber ionisierender Strahlung als die Standard-Mammographie. Die Strahlendosis hängt von der Brustdicke, der Art des Mammographiesystems und den System-einstellungen ab. Die Gesamtstrahlendosis bei der CEM bleibt unter dem in den internationalen Leitlinien für die Mammographie festgelegten Grenzwert (unter 3 mGy).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Anwendung von Medikamenten, die die Krampfschwelle erniedrigen können (Phe-

nothiazinderivate, einschließlich bestimmter Neuroleptika, Antihistaminika, trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Analeptika, Antipsychotika, neuroleptisch wirkende Antimetika), kann es zu Wechselwirkungen und daher zu einem erhöhten Risiko für Kontrastmittel-induzierte Krämpfe kommen. Es empfiehlt sich, diese Medikamente 48 Stunden vor der Untersuchung und bis 24 Stunden nach der Untersuchung abzusetzen. Eine bestehende antikonvulsive Medikation sollte beibehalten werden.

Bei Patienten, die mit **Betablockern** behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.4), können Überempfindlichkeitsreaktionen aufgrund einer Erniedrigung der Schwelle für Überempfindlichkeitsreaktionen in verstärkter Form auftreten, insbesondere wenn Bronchialasthma vorliegt. Darüber hinaus ist in Betracht zu ziehen, dass Patienten, die Betablocker erhalten, auf die Standardbehandlung gegen Überempfindlichkeitsreaktionen mit Beta-Agonisten möglicherweise nicht ansprechen und höhere Dosen von Beta-Agonisten zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen notwendig werden.

Betablocker, vasoaktive Substanzen, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten können die Wirkung der kardiovaskulären Kompensationsmechanismen von Blutdruckänderungen vermindern.

In der Literatur wird berichtet, dass bekannte Kontrastmittelreaktionen wie z. B. Erythem, Fieber bzw. grippeartige Symptome nach Gabe von Röntgenkontrastmitteln bei Patienten, die zur gleichen Zeit oder innerhalb 2 Wochen vor Gabe des Kontrastmittels mit **Interferonen** oder **Interleukinen** behandelt wurden, häufiger und vor allem verzögert auftreten können. Eine Ursache hierfür ist bisher nicht bekannt.

Die Anwendung von Röntgenkontrastmitteln kann zu vorübergehender Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen, die bei Diabetikern, die **Metformin** einnehmen, eine Laktatazidose auslösen kann (siehe auch Abschnitt 4.4).

- Beeinflussung diagnostischer Tests

Nach intravasaler Gabe iodhaltiger Kontrastmittel ist die Fähigkeit des Schilddrüsengewebes zur Aufnahme von Radioisotopen für die Schilddrüsendiagnostik für einige Wochen vermindert.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Unbedenklichkeit der Anwendung von ACCUPAQUE™ während der Schwangerschaft ist nicht erwiesen.

Tierstudien zur Reproduktionstoxizität ergaben jedoch keine Hinweise auf eine frucht-

schädigende Wirkung, einen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf oder die peri- und postnatale Entwicklung. Da während einer Schwangerschaft eine Strahlenexposition ohnehin möglichst vermieden werden soll, muss schon deshalb der Nutzen einer Röntgenuntersuchung – ob mit oder ohne Kontrastmittel – sorgfältig abgewogen werden. Neben der Vermeidung einer Strahlenexposition ist bei der Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel 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

Nach Gabe iodhaltiger Kontrastmittel kann das Stillen normal fortgesetzt werden. Iohexol geht nur geringfügig in die Muttermilch über, und nur minimale Mengen werden intestinal resorbiert. 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. Eine schädliche Wirkung für den gestillten Säugling ist daher unwahrscheinlich.

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

Es ist nicht ratsam, innerhalb der ersten Stunde nach der letzten Injektion oder den ersten 24 Stunden nach einer intrathekalen Untersuchung ein Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.4). Es ist jedoch eine individuelle Beurteilung vorzunehmen. Bei anhaltenden post-myelographischen Symptomen sollte jedoch im Einzelfall entschieden werden.

4.8 Nebenwirkungen

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

Allgemein (relevant für alle Anwendungsarten von iodhaltigen Kontrastmitteln)

Nachfolgend sind mögliche allgemeine Nebenwirkungen aufgelistet, die in Bezug zu Radiographie-Untersuchungen stehen, bei denen nicht-ionische, monomere Kontrastmittel angewendet werden. Für Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer spezifischen Anwendungsart, beziehen Sie sich bitte auf die entsprechenden Abschnitte.

Überempfindlichkeitsreaktionen können unabhängig von der Dosis und der Art der Verabreichung auftreten, und leichte Symp-

tome einer Überempfindlichkeit 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 Serum-Kreatinin ist nach der Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln häufig, eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie kann auftreten.

Iodvergiftung oder „Iod-Mumps“ ist eine sehr selten auftretende Komplikation bei der Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel, die zu einer Schwellung und erhöhter Druckempfindlichkeit der Speicheldrüsen bis zu 10 Tage nach der Untersuchung führt.

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (können lebensbedrohlich oder tödlich sein) einschließlich Atemnot, Ausschlag, Hautrötung, Urtikaria, Juckreiz, Hautreaktionen, Bindehautentzündung, Husten, Schnupfen, Niesen, Gefäßentzündung, Angioödem, Kehlkopfödem, Stimmritzenkrampf, Bronchospasmen oder nichtkardiogene Lungenödeme. Sie treten umgehend nach der Injektion auf und können ein Indikator für den Beginn eines Schockzustandes sein. Hautreaktionen, die mit Überempfindlichkeit zusammenhängen, können bis einige Tage nach der Injektion auftreten.

Sehr selten: Anaphylaktische/anaphylaktische Reaktion (kann lebensbedrohlich oder tödlich sein)

Nicht bekannt: Anaphylaktischer/anaphylaktischer Schock (kann lebensbedrohlich oder tödlich sein)

Anaphylaktischer Schock

Schwere lebensbedrohliche Reaktionen (es wurden auch Todesfälle berichtet), die eine Notfallbehandlung erfordern, können auftreten und betreffen Vitalfunktionen des kardiovaskulären Systems, meist in Verbindung mit respiratorischen und auch zentralnervösen Reaktionen. Anaphylaktische Reaktionen in Form eines Schocks sind gekennzeichnet durch massiven Blutdruckabfall, Tachykardie, Dyspnoe, Zyanose, Blässe, Kaltschweißigkeit, Bewusstseinsstrübung oder -verlust und Atem- und Kreislaufstillstand. In seltenen Fällen wurde ein Blutdruckabfall berichtet, der auch verbunden sein kann mit einer Bradykardie (vasovagale Reaktion), aus der sich im weiteren Verlauf meist eine Tachykardie entwickelt.

Erkrankungen des zentralen Nervensystems:

Gelegentlich: Kopfschmerzen

Sehr selten: Dysgeusie (vorübergehender metallischer Geschmack)
vasovagale Synkope

Herzerkrankungen:

Selten: Bradykardie

Gefäßerkrankungen:

Sehr selten: Bluthochdruck, niedriger Blutdruck

Gastrointestinale Erkrankungen:

Gelegentlich: Übelkeit

Selten: Erbrechen, Bauchschmerzen

Sehr selten: Diarrhö

Nicht bekannt: Vergrößerung der Speicheldrüsen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Hitzegefühl

Gelegentlich: Schweißbildung, Kältegefühl, vasovagale Reaktionen

Selten: Fieber

Sehr selten: Zittern (Schüttelfrost)

Intravasale Anwendung (intraarteriell und intravenös):

Bitte lesen Sie zunächst den Abschnitt „Allgemein“. Untenstehend sind nur die Nebenwirkungen mit Häufigkeit beschrieben, die bei der intravasalen Anwendung von nicht-ionischen, monomeren Kontrastmitteln auftreten.

Bei Anwendung iodhaltiger Röntgenkontrastmittel können verschiedenartige Nebenwirkungen auftreten. Man unterscheidet zwischen nicht vorhersehbaren pseudoallergischen Reaktionen (siehe auch Abschnitt 4.4) und pharmakologisch erklär- und vorhersehbaren organotoxischen Reaktionen. Pseudoallergische und organotoxische Reaktionen können auch nebeneinander auftreten, so dass eine eindeutige Zuordnung nicht immer möglich ist.

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der intravasalen Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel sind gewöhnlich leicht bis mittelschwer und vorübergehend. Es können jedoch auch schwere und in Einzelfällen möglicherweise lebensbedrohliche Reaktionen auftreten, die einer schnellen und effektiven Notfallbehandlung bedürfen.

Kontrastmittelreaktionen sind nach intravasaler Verabreichung deutlich häufiger und auch schwerwiegender als nach Anwendung in Körperhöhlen (intraduktaler und intrakavitärer Gabe).

Die Art der spezifisch beobachteten Nebenwirkung, insbesondere bei intraarterieller Anwendung, ist abhängig vom Verabreichungsort und der gegebenen Dosis. Bei selektiven Arteriographien und anderen Methoden, bei denen das Kontrastmittel ein bestimmtes Organ in hohen Konzentrationen erreicht, kann es zu Komplikationen in diesem speziellen Organ kommen.

Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems:

Nicht bekannt: Thrombozytopenie

Erkrankungen des endokrinen Systems:

Nicht bekannt: Schilddrüsenfunktionsstörung, vorübergehende Schilddrüsenunterfunktion

Psychiatrische Erkrankungen:

Nicht bekannt: Verwirrtheit, Unruhe, Rastlosigkeit, Angst, Desorientiertheit

Erkrankungen des zentralen Nervensystems:

Selten: Benommenheit, Parese, Paralyse

Sehr selten: Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Schlaganfall, Stupor, sensorische Veränderungen (einschließlich Minderempfindlichkeit für Reize (Hypoästhesie)), Fehlempfindungen, Tremor

Nicht bekannt: Amnesie, vorübergehende motorische Störungen (einschließlich Sprachstörungen, Aphasie, Dysarthrie), Kontrast-Enzephalopathie

Augenerkrankungen:

Selten: Sehstörung (einschließlich Doppeltsehen, verschwommenes Sehen), Lichtempfindlichkeit

Nicht bekannt: vorübergehende kortikale Blindheit

Erkrankungen des Ohrs und des Gleichgewichtssinns:

Nicht bekannt: vorübergehender Hörverlust

Nach intravenöser Kontrastmittelgabe treten neurologische Komplikationen deutlich weniger auf.

Herzerkrankungen:

Selten: Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, Tachykardie)

Sehr selten: Klinisch relevante Störungen des Blutdrucks, Myokardinfarkt, Brustschmerzen

Nicht bekannt: schwerwiegende kardiale Komplikationen (einschließlich Herzstillstand, Herz- und Atemstillstand), Herzversagen, Koronarspasmen, Zyanose

Gefäßerkrankungen:

Sehr selten: Rötung

Nicht bekannt: Schock, arterielle Spasmen (mit vorübergehender Ischämie), Thrombophlebitis, venöse Thrombosen

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- und des Mediastinums:

Häufig: Vorübergehende Änderungen der Atemfrequenz, Atemnot

Selten: Husten, Atemstillstand

Sehr selten: Kurzatmigkeit, Dyspnoe, Larynxödem, nicht kardiogenes Lungenödem

Nicht bekannt: Schwere respiratorische Symptome und Zeichen, Lungenödem, akutes Atemnot-Syndrom, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Atemstillstand, Aspiration und Asthmaanfall

Gastrointestinale Erkrankungen:

Gelegentlich: Übelkeit

Selten: Diarrhö, Erbrechen

Sehr selten: abdominale Beschwerden

Nicht bekannt: Verschlechterung einer Bauchspeicheldrüsenentzündung

Muskuloskeletale Erkrankungen und Erkrankungen des Bindegewebes:

Nicht bekannt: Gelenkschmerz, Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Muskuloskeletale Spasmen

Erkrankungen der Niere und des Harntrakts:

Gelegentlich: Akute Nierenschädigung
Nicht bekannt: Erhöhter Blutkreatininspiegel

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria

Nicht bekannt: Bullöse Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrose, Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Ausschlag mit Eosinophilie und einhergehenden systemischen Symptomen, Aufblühen von Psoriasis, Hautrötung, Hautabschuppung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Unwohlsein und Schmerz
Selten: Kopfschmerz, asthenische Zustände (einschließlich Unwohlsein, Müdigkeit), Veränderung der Körpertemperatur (Fieber)

Sehr selten: Schweißausbruch, Kältegefühl sowie vasovagale Reaktionen, Schüttelfrost

Nicht bekannt: Beschwerden am Verabreichungsort

Verletzung, Vergiftung und Komplikationen bei der Anwendung:

Nicht bekannt: Iodvergiftung

Intrathekale Anwendung

Bitte lesen Sie zunächst den Abschnitt „Allgemein“. Untenstehend sind nur die Nebenwirkungen mit Häufigkeit beschrieben, die bei der intrathekalen Anwendung von nicht-ionischen, monomeren Kontrastmitteln auftreten.

Für die intrathekale Anwendung gilt zusätzlich:

Unerwünschte Wirkungen nach intrathekaler Anwendung können verzögert einige Stunden bzw. Tage nach der Untersuchung auftreten. Die Häufigkeiten sind mit denen einer alleinigen Lumbalpunktion vergleichbar.

Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl können größtenteils auf einen Druckabfall im subarachnoidalen Raum zurückgeführt werden, bedingt durch Leckage an der Punktionsstelle. Eine übermäßige Entnahme von Zerebrospinalflüssigkeit sollte daher vermieden werden, um den Druckabfall zu minimieren.

Psychiatrische Erkrankungen:

Nicht bekannt: Verwirrtheit, Angst, Unruhe, Desorientiertheit

Erkrankungen des zentralen Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen (möglicherweise stark und länger anhaltend)

Gelegentlich: Aseptische Meningitis (einschließlich chemischer Meningitis)

Selten: Krampfanfälle, Schwindelgefühle

Nicht bekannt: Meningismus, Status epilepticus, Kontrast-Enzephalopathie, motorische Funktionsstörungen (einschließlich Sprachstörung, Aphasie, Dysarthrie), Missempfinden, Hypoästhesie, Empfindungsstörungen

Augenerkrankungen:

Nicht bekannt: Vorübergehende kortikale Blindheit, Lichtempfindlichkeit

Erkrankungen des Ohrs und des Gleichgewichtssinns:

Nicht bekannt: Vorübergehende Taubheit

Gastrointestinale Erkrankungen:

Häufig: Übelkeit, Erbrechen

Muskuloskeletale Erkrankungen und Erkrankungen des Bindegewebes:

Selten: Nackenschmerzen, Rückenschmerzen

Nicht bekannt: Muskelspasmen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Selten: Schmerzen in den Extremitäten

Nicht bekannt: Beschwerden am Verabreichungsort, geringe lokale Schmerzen, Parästhesien oder Schmerzen im Bereich der Nervenwurzeln an der Injektionsstelle

HerzKreislaufkrankungen:

Nicht bekannt: Orthostatische Dysregulation mit Blutdruckabfall und Schwindel

Anwendung in Körperhöhlen

Bitte lesen Sie zunächst den Abschnitt „Allgemein“. Untenstehend sind nur die Nebenwirkungen mit Häufigkeit beschrieben, die bei der Anwendung von nicht-ionischen, monomeren Kontrastmitteln in Körperhöhlen auftreten.

Da auch nach intraduktaler und intrakavitärer Applikation eine geringe Menge an Kontrastmittel in das Blutgefäß übertreten kann, können bei dieser Applikationsart allergische Reaktionen auftreten, wie sie auch bei intravasaler Kontrastmittelverabreichung beschrieben werden. Derartige Reaktionen wurden jedoch sehr selten beobachtet, waren meist leicht und traten in Form von Hautreaktionen (Urtikaria, Erythem, Exanthem, Pruritus) auf. Jedoch kann die Möglichkeit einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion bis hin zum Schock nicht ausgeschlossen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei der Darstellung von Körperhöhlen hängen die Symptome von der untersuchten Region ab und sind in den meisten Fällen

eher durch die Untersuchungstechnik hervorgerufen.

Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP):

Gastrointestinale Erkrankungen:

Häufig: Pankreatitis, Erhöhung der Blutamylase

Hysterosalpingographie (HSG):

Gastrointestinale Erkrankungen:

Sehr häufig: Unterbauchschmerzen

Arthrographie:

Muskuloskeletale Erkrankungen und Erkrankungen des Bindegewebes:

Nicht bekannt: Arthritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Schmerzen

Gelegentlich: Vasovagale Reaktionen wie z. B. Schweißausbruch, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen

Orale Gabe:

Gastrointestinale Erkrankungen:

Sehr häufig: Diarrhö

Häufig: Übelkeit, Erbrechen

Gelegentlich: Bauchschmerzen

Herniographie:

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Nicht bekannt: Schmerzen nach der Anwendung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Thromboembolische Komplikationen wurden in Verbindung mit kontrastverstärkter Angiographie an koronaren, zerebralen, renalen und peripheren Arterien berichtet. Das Kontrastmittel könnte zu den Komplikationen beigetragen haben (siehe Abschnitt 4.4).

Komplikationen am Herzen, einschließlich akuten Myokardinfarkts, wurden während oder nach kontrastmittelverstärkter koronarer Angiographie berichtet. Ältere Patienten oder Patienten mit schweren Erkrankungen koronarer Arterien, instabiler Angina pectoris und linksventrikulärer Dysfunktionen hatten ein höheres Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

In sehr seltenen Fällen kann das Kontrastmittel die Blut-Hirn-Schranke überwinden, was zu einer Aufnahme des Kontrastmittels in den zerebralen Kortex führt und eine Kontrast-Enzephalopathie auslösen kann (siehe Abschnitt 4.4). Die Symptome können Kopfschmerzen, Sehstörung, kortikale Blindheit, Krampfanfälle, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Schläfrigkeit, Bewusstlosigkeit, Koma, Koordinationsverlust, Hemiparese, Sprachstörungen, Aphasie, Amnesie und Hirnödeme einschließen. Die Symptome treten gewöhnlich innerhalb weniger Minuten bis zu 24 Stunden nach der Verabreichung auf. In der Mehrheit der berichteten Fälle dauerte die Reaktion von einigen Stunden bis zu 72 Stunden.

Anaphylaktoide Reaktionen und anaphylaktoider Schock können zu starkem Blutdruckabfall und damit verbundenen Symptomen und zu Anzeichen wie hypoxische

Enzephalopathie, Nieren- und Leberversagen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Extravasation des Kontrastmittels verursacht in einigen Fällen lokale Schmerzen und Ödeme, die normalerweise ohne Folgen wieder abklagen. Entzündung, Gewebnekrose und Kompartmentsyndrom traten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder

Vorübergehende Hypothyreose wurde bei Frühgeborenen, Neugeborenen und anderen Kindern nach Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln berichtet. Frühgeborene sind besonders empfindlich gegenüber dem Effekt von Iod. Vorübergehende Hypothyreose bei einem gestillten Frühgeborenen wurde berichtet. Der stillenden Mutter wurde wiederholt ACCUPAQUE™ verabreicht (siehe Abschnitt 4.4).

Besonders bei Säuglingen und Kleinkindern sollte eine ausreichende Hydratation vor und nach der Kontrastmittelgabe sichergestellt werden. Nephrotoxische Medikamente sollten eingesetzt werden. Die altersabhängige reduzierte glomeruläre Filtrationsrate bei Säuglingen kann ebenfalls zu einer verzögerten Ausscheidung des Kontrastmittels 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 ACCUPAQUE™ hin. Es wurde keine obere Dosisgrenze für eine routinemäßige intravasculäre Anwendung ermittelt. Eine symptomatische Überdosierung ist bei nierengesunden Patienten unwahrscheinlich, außer der Patient erhielt eine Dosis von über 2 g Iod/kg Körpergewicht innerhalb eines begrenzten Zeitraumes. Die Dauer der Untersuchung ist für die Nierenverträglichkeit hoher Kontrastmitteldosen (mittlere Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ ca. 2 Stunden) wichtig. Eine irrtümliche Überdosierung tritt am ehesten bei komplexen angiographischen Untersuchungen bei Kindern auf, besonders, wenn mehrere Injektionen mit Kontrastmittel in hoher Konzentration verabreicht werden.

Eine Überdosierung kann Auswirkungen auf das Lungen- und Herz-Kreislauf-System haben und dadurch zu lebensbedrohlichen unerwünschten Wirkungen führen. Das Ziel der Behandlung einer Überdosierung wird daher die Aufrechterhaltung aller lebenswichtigen Funktionen und die sofortige Einleitung einer symptomatischen Therapie sein.

Bei versehentlicher Überdosierung ist der Wasser- und Elektrolythaushalt durch In-

sionen auszugleichen. Die Nierenfunktion muss mindestens über die nächsten drei Tage kontrolliert werden. Falls erforderlich, kann der überwiegende Teil des Kontrastmittels durch Hämodialyse aus dem Organismus eliminiert werden. 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: Monomere nichtionische Röntgenkontrastmittel

ATC Code: V08A B02

Iohexol, die kontrastgebende Substanz in den ACCUPAQUE™-Anwendungsformen ist ein triiodiertes, nichtionisches, wasserlösliches Röntgenkontrastmittel mit einem Molekulargewicht von 821,1 g/mol. Der Kontrasteffekt wird durch das im Molekül stabil gebundene Iod erreicht, das Röntgenstrahlen absorbiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

- Verteilung

Nach intravasculärer Applikation wird ACCUPAQUE™ sehr schnell im Extrazellulärraum verteilt, die Halbwertszeit beträgt 9 ± 9 Minuten.

Die Plasmaproteinbindung bei einer Konzentration von 1,2 mg Iod/ml Plasma beträgt $1,5 \pm 0,3\%$. Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Iohexol die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, jedoch in sehr geringem Ausmaß die Plazentaschranke.

- Metabolismus

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

- Elimination

ACCUPAQUE™ 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. Innerhalb von 24 Stunden waren 100 % (99–101) unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

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 bis 2,7) Stunden nach Applikation beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

- Systemische Toxizität

Die Toxizität von Iohexol ist gering. 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.

- Reproduktionstoxizität, Genotoxizität

Untersuchungen von Iohexol ergaben keine Hinweise auf eine embryotoxische, teratogene oder mutagene Wirkung.

- Lokale Verträglichkeit

Bei der lokalen Verträglichkeitsprüfung im Tierversuch wurden bei den verschiedenen Applikationswegen nur geringgradige lokale Reaktionen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcalciumedetat als Stabilisator, Trometamol, Salzsäure 36 % zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Wegen der Gefahr von Unverträglichkeiten sollten Kontrastmittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dem Verfalldatum liegt eine Haltbarkeitsdauer von 3 Jahren zugrunde.

Ausnahme: ACCUPAQUE™ in Flaschen (Polypropylen) zu 10 ml: 2,5 Jahre.

Die Dauer der Haltbarkeit bei 37 °C beträgt für Durchstechflaschen (Glas) und Durchstechflaschen (Polypropylen) (50–500 ml) max. 1 Monat und für Flaschen (Polypropylen) (10–20 ml) max. 1 Woche (siehe auch Abschnitt 6.4).

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden, es sei denn, die Art des Öffnens schließt das Risiko mikrobieller Kontamination aus.

Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Umkarton vor Licht, sowie vor Röntgenstrahlung geschützt aufbewahren.

Für ACCUPAQUE™ in Durchstechflaschen (Polypropylen) (50–500 ml) und Durch-

stechflaschen (Glas) sind keine besonderen Lagerungsbedingungen hinsichtlich Temperatur erforderlich.

ACCUPAQUE™ in Flaschen (Polypropylen) (10–20 ml) nicht über 30 °C lagern.

ACCUPAQUE™ in Flaschen (Polypropylen) (10–20 ml) kann bei 37 °C bis zu einer Woche, in Durchstechflaschen (Polypropylen) (50–500 ml) und Durchstechflaschen (Glas) bis zu einem Monat aufbewahrt werden. Nach dieser Frist ist es unabhängig von dem auf dem Behältnis und dem Umkarton angegebenen Haltbarkeitsdatum zu verwerfen. Das Datum des Beginns der Temperierung ist in dem hierfür vorgesehenen Beschriftungsfeld zu vermerken.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Glas:

farbloses Borosilikatglas (Ph. Eur., Typ 1), verschlossen mit Halobutyl-Gummistopfen (Ph. Eur., Typ 1) und versiegelt mit Aluminiumkapseln mit Schutzkappen aus Polypropylen.

Kunststoff-Flaschen:

Flaschen (Polypropylen) mit Abbruch-Drehverschluss (10 und 20 ml)

Durchstechflaschen (Polypropylen) mit Gummistopfen (Halobutyl-Gummistopfen, Ph. Eur., Typ 1) und Originalitäts-Drehverschluss (50, 75, 100, 150, 175, 200 und 500 ml)

Packungsgrößen:

ACCUPAQUE™ 240

6 Durchstechflaschen (Glas) zu 20 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Glas) zu 10 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Glas) zu 20 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Glas) zu 50 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)

1 Flasche (Polypropylen) zu

10 ml Injektionslösung

1 Flasche (Polypropylen) zu

20 ml Injektionslösung

10 Flaschen (Polypropylen) zu

10 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Flaschen (Polypropylen) zu

20 ml Injektionslösung (zusätzlich auch als Klinikpackung)

ACCUPAQUE™ 300

1 Durchstechflasche (Glas) zu

75 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen

1 Durchstechflasche (Glas) zu

500 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen

6 Durchstechflaschen (Glas) zu

20 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

6 Durchstechflaschen (Glas) zu

200 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

6 Durchstechflaschen (Glas) zu 500 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Glas) zu 10 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Glas) zu 20 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Glas) zu 40 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Glas) zu 50 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Glas) zu 75 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Glas) zu 100 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Glas) zu 200 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

25 Durchstechflaschen (Glas) zu 20 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

1 Durchstechflasche (Polypropylen) zu 75 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen

1 Durchstechflasche (Polypropylen) zu 100 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen

1 Durchstechflasche (Polypropylen) zu 150 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen

1 Durchstechflasche (Polypropylen) zu 175 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen

1 Durchstechflasche (Polypropylen) zu 200 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen

1 Durchstechflasche (Polypropylen) zu 500 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen

6 Durchstechflaschen (Polypropylen) zu 500 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Flaschen (Polypropylen) zu

10 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Flaschen (Polypropylen) zu

20 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Polypropylen) zu 50 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Polypropylen) zu 75 ml Injektionslösung oder Lösung zum

Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Polypropylen) zu 100 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Polypropylen) zu 150 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Polypropylen) zu 175 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Polypropylen) zu 200 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

ACCUPAQUE™ 350

1 Durchstechflasche (Glas) zu

500 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen

6 Durchstechflaschen (Glas) zu

20 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

6 Durchstechflaschen (Glas) zu

200 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

6 Durchstechflaschen (Glas) zu

500 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Glas) zu

40 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Glas) zu

50 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Glas) zu

75 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Glas) zu

100 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Glas) zu

200 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

25 Durchstechflaschen (Glas) zu

20 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

1 Durchstechflasche (Polypropylen) zu

75 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen

1 Durchstechflasche (Polypropylen) zu

100 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen

1 Durchstechflasche (Polypropylen) zu

150 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen

1 Durchstechflasche (Polypropylen) zu

175 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen

1 Durchstechflasche (Polypropylen) zu

200 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen

1 Durchstechflasche (Polypropylen) zu 500 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen

6 Durchstechflaschen (Polypropylen) zu 500 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Flaschen (Polypropylen) zu 20 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Polypropylen) zu 50 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Polypropylen) zu 75 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Polypropylen) zu 100 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Polypropylen) zu 150 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Polypropylen) zu 175 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

10 Durchstechflaschen (Polypropylen) zu 200 ml Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen (zusätzlich auch als Klinikpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Kontrastmittellösung darf erst unmittelbar vor der Untersuchung in die Spritze aufgezogen bzw. die Infusionsflasche an das Infusionsgerät angeschlossen werden.

Bei starker Verfärbung, Vorhandensein von Partikeln oder Beschädigung des Behältnisses dürfen Kontrastmittel nicht verwendet werden.

Jede Durchstechflasche/Flasche mit Kontrastmittel ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Alle nicht verwendeten Reste sind zu verwerfen.

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

Um zu verhindern, dass größere Mengen Mikropartikel vom Stopfen in die Lösung gelangen, darf der Gummistopfen nicht mehr als einmal durchstoßen werden. Zum Durchstechen des Stopfens und Aufziehen des Kontrastmittels wird die Verwendung von Kanülen mit langem Anschliff und einem Durchmesser von maximal 18 G empfohlen (spezielle Entnahmekanülen mit Seitenöffnung, z. B. Nocore-Admix-Kanülen, sind besonders geeignet).

Erfahrungsgemäß wird auf Körpertemperatur erwärmtes Kontrastmittel besser übertragen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Korrespondenzadresse:
GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG
Oskar-Schlemmer-Str. 11
80807 München
Telefon: (089) 962 81-0
Fax: (089) 962 81-444

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

ACCUPAQUE™ 240:
3004004.00.00

ACCUPAQUE™ 300:
3004002.00.00

ACCUPAQUE™ 350:
3004003.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26.10.2005

10. STAND DER INFORMATION

April 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

© 2024 GE HealthCare.
ACCUPAQUE™ ist eine Marke von GE HealthCare.
GE ist eine Marke von General Electric Company, die unter Markenlizenz verwendet wird.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

