

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iohexol-Uropharm® 300 mg Iod/ml,
Injektions-/Infusionslösung
Wirkstoff: Iohexol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Iohexol-Uropharm® 300 mg Iod/ml:
1 ml (entsprechend 1,34 g) Lösung zur Injektion oder Infusion enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil:
647 mg Iohexol (entsprechend 300 mg gebundenem Iod/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Iohexol-Uropharm® 300 mg 300 mg/ml Iod/ml

Iohexolkonzentration [mg/ml] 647 mg/ml
Iohexolgehalt [g] in

Durchstechflasche zu 50 ml	32,4
Durchstechflasche zu 75 ml	48,5
Durchstechflasche zu 100 ml	64,7
Durchstechflasche zu 200 ml	129,4
Durchstechflasche zu 500 ml	323,5
Iod konzentration [mg/ml]	300 mg/ml
Iod gehalt [g] in	
Durchstechflasche zu 50 ml	15
Durchstechflasche zu 75 ml	22,5
Durchstechflasche zu 100 ml	30
Durchstechflasche zu 200 ml	60
Durchstechflasche zu 500 ml	150

Physikochemische bzw. physikalische Eigenschaften:

Iohexol-Uropharm® 300 mg Iod/ml	300 mg Iod/ml
pH	6,8–7,7
Viskosität [mPa · s bzw. cP]	
bei 20 °C	10,4–12,8
bei 37 °C	5,4–6,8
Osmotischer Druck bei 37 °C [MPa]	2,03
[atm]	20,07
Osmolalität bei 37 °C [Osm/kg H ₂ O]	0,575–0,705
Osmolarität bei 37 °C [Osm/l Lsg.]	0,44
Molekulargewicht [g/mol]	821,14

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- bzw. Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Iohexol-Uropharm® 300 mg Iod/ml wird angewendet bei Erwachsenen und Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen zur

- Urographie,
- Kontrastverstärkung bei der Computertomographie,
- Angiographie, Angiokardiographie, digitalen Subtraktionsangiographie,
- Darstellung von Körperhöhlen wie Arthrographie, Hysterosalpingographie, Fistulographie (Ausnahme: Myelographie, Ventrikulographie, Zisternographie).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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

Die Dosis richtet sich u. a. nach Alter, Gewicht, Herz- und Nierenfunktion, Allgemeinzustand, 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 Tabelle 1.

Die Gesamtdosis von 1,5 g Iod pro kg Körpergewicht sollte pro Untersuchungstag nicht überschritten werden. Dies entspricht bei Iohexol-Uropharm® 300 mg Iod/ml einem Volumen von 5 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.

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.

Art der Anwendung

Zur Injektion, Infusion und intrakavitären Anwendung.

Tabelle 1: Tabellarische Übersicht zur Anwendung der Iohexol-Lösung in der Röntgendiagnostik mittels Injektion oder Infusion:

Anwendungsgebiet	Konzentration gebundenen Iods [mg/ml]	Volumen [ml]	
		Blattfilm-Angiographie	Digitale Subtraktionsangiographie
Zerebrale Angiographie			
Aortenbogen	300	50–80	25–40
A. carotis communis	300	10–12	6– 8
A. carotis externa	300	4– 8	4– 6
A. vertebralis	300	4– 8	4– 6
Thorakale Angiographie			
Aorta	300	50–70	30–50
Abdominale Angiographie			
Aorta	300	50–80	25–35
A. coeliaca	300	25–35	15–20
A. mesenterica superior	300	30–40	15–20
A. mesenterica inferior	300	15–25	8–12
A. splenica	300	15–30	8–15
A. hepatica	300	20–40	10–20
A. renalis	300	8–15	5– 8
Extremitätenangiographie			
<i>obere Extremität</i>			
Arteriographie	300	10– 20	10–15
Phlebographie	300	15– 30	8–15
<i>untere Extremität</i>			
Becken-Bein-Arterio-Arteriographie	300	70–150	40–80
A. femoralis	300	20– 30	10–15
Phlebographie	300	30– 60	30–40
Computertomographie			
Kopf	Erwachsene	300	1,0–2,0 ml/kg Körpergewicht
	Kinder	300	2,0 ml/kg Körpergewicht
Ganzkörper	Erwachsene	300	1,0–2,5 ml/kg Körpergewicht
	Kinder	300	1,0–3,0 ml/kg Körpergewicht
Intravenöse Urographie			
Erwachsene	300	1,0 ml/kg Körpergewicht	
Neugeborene < 5 kg	300	4,0 ml/kg Körpergewicht	
Säuglinge 5 < 10 kg	300	3,0 ml/kg Körpergewicht	
Kleinkinder 10 < 30 kg	300	2,0 ml/kg Körpergewicht	
Schulkinder > 30 kg	300	1,5 ml/kg Körpergewicht	
Körperhöhlen			
Arthrographie	300	2–15	
Hysterosalpingographie	300	5–20	
Fistulographie	300	1–10	

4.3 Gegenanzeigen

Iohexol-Uropharm® 300 mg Iod/ml darf nicht angewendet werden bei

- manifester Hyperthyreose,
- 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.

Bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, können atypische Symptome einer Anaphylaxie auftreten, die als vagale Reaktion missinterpretiert werden können.

Eine Kontrastmittelextravasation kann in seltenen Fällen zu lokalen Schmerzen und Ödemen führen, die in der Regel folgenlos abklingen. Entzündungen und Gewebnekrosen 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.

• 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, Diabetes mellitus, multiplem Myelom, Hyperurikämie sowie bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern und älteren Patienten.

• Neugeborene und Säuglinge

Insbesondere Säuglinge unter 1 Jahr und Neugeborene sind anfällig für Störungen im Elektrolythaushalt und hämodynamische Veränderungen. Vorsicht ist deshalb geboten hinsichtlich der Kontrastmitteldosis, der Ausführung der Untersuchung sowie des Patientenstatus. Frühgeborene, Neugeborene, Kleinkinder und Kinder sollten sehr sorgfältig überwacht werden, da es nach der Gabe des Kontrastmittels zu einer vorübergehenden Hypothyreose kommen kann. Frühgeborene reagieren besonders empfindlich auf Iod, daher ist es ratsam die Schilddrüsenfunktion zu beobachten.

Nephrotoxische Medikamente sollten ausgesetzt werden. Die altersabhängig geringere glomeruläre Filtrationsrate bei Säuglingen kann auch zu einer verzögerten Kontrastmittelausscheidung führen.

- Allergoide bzw. anaphylaktoide Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen)
Wie bei allen iodierten Röntgenkontrastmitteln können auch nach Anwendung von Iohexol-Uropharm® 300 mg Iod/ml dosisunabhängige pseudoallergische (allergoide) Reaktionen unterschiedlichen 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 Spätreaktionen (nach Stunden oder Tagen) auftreten.

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

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

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

• Vorbereitung auf Notfälle

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

• Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen weisen ein höheres Risiko auf für schwerwiegende Veränderungen der kardialen Hämodynamik und Elektrophysiologie (Reizbil-

dung und Reizleitung). Dies gilt vor allem nach intrakoronarer, linksventrikulärer und rechtsventrikulärer Kontrastmittelapplikation (siehe auch Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

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 kontrastmittelinduzierte Nephropathie, eine Verschlechterung der Nierenfunktion oder ein akutes Nierenversagen verursachen.

Daher sollte besondere Sorgfalt angewendet werden, insbesondere bei Patienten mit Nierenerkrankungen in der Anamnese, vorzeitigem Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe, bestehender Niereninsuffizienz, 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. Plasmozytom, Makroglobulinämie).

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

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

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

Patienten mit Diabetes mellitus, die Metformin einnehmen:

Bei der Gabe von iodierten Kontrastmitteln besteht bei Patienten mit Diabetes mellitus (insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung), die mit Metformin behandelt werden, die Gefahr, eine Laktatazidose zu entwickeln; daher sollte der Serumkreatininspiegel vor der intravasalen Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln bestimmt und

folgende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden.

Normale Serumkreatininwerte/normale Nierenfunktion:

Die Behandlung mit Metformin soll spätestens zum Zeitpunkt der intravasculären Applikation des Kontrastmittels unterbrochen werden. Sie kann bei Vorliegen einer normalen Nierenfunktion/normaler Serumkreatininwerte 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe wieder aufgenommen werden.

Abnorme Serumkreatininwerte/eingeschränkte Nierenfunktion:

Die Kontrastmitteluntersuchung soll erst 48 Stunden nach Absetzen von Metformin durchgeführt werden. Die Therapie mit Metformin sollte erst 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe wieder begonnen werden, wenn sich die Nierenfunktion/ Serumkreatininwerte gegenüber dem Ausgangsbefund nicht verschlechtert haben.

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.

- **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.

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

und die Untersuchung so kurz wie möglich zu halten.

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

- **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**
Vorsicht ist geboten bei intravasculärer Applikation bei Patienten mit akutem Hirninfarkt oder akuten intrakraniellen Blutungen sowie bei Patienten mit Erkrankungen, die eine gestörte Blut-Hirn-Schranke zur Folge haben, bei Patienten mit zerebralen Ödemen oder akuter Demyelinisation. Insbesondere akute zerebrale Pathologien, intrakranielle Tumore oder Metastasen sowie Epilepsie in der Anamnese können zu einem erhöhten Vorkommen von Krampfanfällen nach Kontrastmittelgabe führen. Durch zerebrovasculäre Erkrankungen, intrakranielle Tumore oder 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 zerebrovasculären Erkrankungen, kurz zurückliegendem Schlaganfall oder häufigen vorübergehenden ischämischen Anfällen weisen ein erhöhtes Risiko für kontrastmittelinduzierte neurologische Komplikationen auf.

- **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 ist auch wegen einer möglicherweise erniedrigten Reizschwelle Vorsicht geboten.

- **Weitere Risikofaktoren**
Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand ist Vorsicht geboten. Bei Patienten mit Plasmozytom oder Paraproteinämie kann eine Niereninsuffizienz nach Kontrastmittelgabe auftreten. Eine ausreichende Hydratation ist obligatorisch.

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

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

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

Schwere vaskuläre und neurologische Erkrankungen, die insbesondere bei älteren Patienten vorkommen können, stellen ein

Risiko für das Auftreten von Kontrastmittelreaktionen dar.

Es besteht ein mögliches Risiko für vorübergehende 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung **bestimmter Neuroleptika oder trizyklischer Antidepressiva** kann die zerebrale Krampfschwelle herabsetzen und dadurch das Risiko kontrastmittelbedingter Krampfanfälle erhöhen.

Bei Patienten, die mit **Betablockern** behandelt werden, können 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.

In der Literatur wird berichtet, dass bekannte Kontrastmittelreaktionen wie z.B. Erythem, Fieber bzw. grippeartige Symptome nach Gabe von Röntgenkontrastmitteln bei Patienten, die weniger als zwei Wochen zuvor 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 Warnhinweise).

- **Beeinflussung diagnostischer Tests**
Nach intravasculärer Gabe iodhaltiger Kontrastmittel ist die Fähigkeit des Schilddrüsengewebes zur Aufnahme von Radioisotopen für die Schilddrüsendiagnostik bis zu zwei Wochen vermindert, in Einzelfällen auch länger.

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 Laborparameter sollten daher nicht am Tag der Kontrastmitteluntersuchung bestimmt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Iohexol-Uropharm® 300 mg Iod/ml während der Schwangerschaft ist nicht erwiesen.

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben jedoch keine Hinweise auf eine fruchtschädigende 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.

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 ein Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.4). Es ist jedoch eine individuelle Beurteilung vorzunehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein (betrifft alle Anwendungsarten von iodierten Kontrastmitteln)

Nachfolgend werden mögliche allgemeine Nebenwirkungen aufgelistet, die im Zusammenhang mit radiographischen Verfahren auftreten können, einschließlich der Anwendung von nichtionischen monomeren Kontrastmitteln. Bezüglich der Nebenwirkungen, die spezifisch für die Art der Anwendung sind, wird auf die hierfür spezifischen Abschnitte verwiesen.

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

Überempfindlichkeitsreaktionen können unabhängig von der Dosis und der Art der Verabreichung auftreten, und leichte Symptome 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.

In sehr seltenen Fällen kann es zum Anschwellen und zu einer Druckempfindlichkeit der Speicheldrüsen kommen (Iodidmumps); diese Symptome können ungefähr bis zu 10 Tage nach der Kontrastmitteluntersuchung andauern.

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Konjunktivitis, Niesen

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Dyspnoe, Ausschlag, Erytheme, Urtikaria, Pruritus, Hautreaktion, Vaskulitis, Angioödem, Larynxödem, Laryngospasmus, Rhinitis, Husten, Bronchospasmus oder nicht-kardiogenes Lungenödem). Sie können entweder sofort nach der Injektion oder bis zu einige Tage später auftreten.

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

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen

Sehr selten: Dysgeusie (vorübergehender metallischer Geschmack)

Nicht bekannt: vasovagale Synkope

Herzerkrankungen

Selten: Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Hypertonie, Hypotonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit

Selten: Erbrechen

Sehr selten: Diarrhoe, Abdominalschmerz/abdominale Beschwerden

Nicht bekannt: Vergrößerung der Speicheldrüse

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Wärmegefühl

Gelegentlich: Kältegefühl

Selten: Fieber

Sehr selten: Schüttelfrost

Intravasale Anwendung (intraarteriell und intravenös)

Bitte lesen Sie zuerst den Abschnitt „Allgemein“. Nachfolgend werden nur Nebenwirkungen mit Häufigkeitsangabe auf-

geführt, die für die intravasale Anwendung von nichtionischen monomeren Kontrastmitteln zutreffen.

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 Nebenwirkungen bei intraarterieller Anwendung ist abhängig vom Injektionsort und der verabreichten 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 Immunsystems

Nicht bekannt: schwere bullöse, pustulöse oder exfoliative Hautreaktionen

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt: Hyperthyreose, transiente Hypothyreose, thyreotoxische Krise

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Verwirrheitszustand

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Schwindelgefühl

Sehr selten: Konvulsion, veränderter Bewusstseinszustand, Enzephalopathie, Störungen der Sinnesempfindungen (einschließlich Hypoästhesie), Parästhesie, Tremor

Nicht bekannt: transiente motorische Funktionsstörung (einschließlich Sprachstörungen, Aphasie, Dysarthrie), transienter Gedächtnisverlust, Orientierungsstörung

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: transiente Rindenblindheit

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: transiente Taubheit

Herzerkrankungen

Selten: Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, Tachykardie)

Nicht bekannt: schwere Herzkomplikationen (einschließlich Herzstillstand, Herz- und Atemstillstand), Koronararterienspasmus, Brustkorbschmerz

Gefäßerkrankungen

Selten: Thrombophlebitis, venöse Thrombosen

Sehr selten: Hitzegefühl

Nicht bekannt: Schock, Arterienspasmus

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: vorübergehende Änderungen der Atemfrequenz

Selten: Husten

Sehr selten: Dyspnoe, nicht-kardiogenes Lungenödem

Nicht bekannt: schwere klinische Zeichen und Symptome der Atemwege, Bronchospasmus, Laryngospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Selten: Diarrhoe

Nicht bekannt: Verschlechterung einer Pankreatitis, akute Pankreatitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
Nicht bekannt: Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Selten: Nierenfunktionsbeeinträchtigung einschließlich akutem Nierenversagen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Wärmegefühl

Gelegentlich: Schmerz und Beschwerden

Selten: Schwächezustände (einschließlich Unwohlsein und Ermüdung)

Nicht bekannt: Reaktionen am Verabreichungsort, Rückenschmerzen

Anwendung in Körperhöhlen

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 der Regel 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 Warnhinweise).

Bei der Darstellung von Körperhöhlen hängen die Symptome von der untersuchten Region ab und sind in den meisten Fällen eher durch die Untersuchungstechnik hervorgerufen.

Die Füllung von Körperhöhlen mit Kontrastmittel kann durch volumenbedingte Dehnung Schmerzen verursachen.

Vasovagale Reaktionen wie z.B. Schweißausbruch, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen können gelegentlich auftreten.

– Hysterosalpingographie (HSG):

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Unterbauchschmerz

– Arthrographie:

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Arthritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Schmerz

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

• Anaphylaktoider 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. Anaphylaktoide Reaktionen in Form eines Schocks sind gekennzeichnet durch massiven Blutdruckabfall, Tachykardie, Dyspnoe, Zyanose, Blässe, Kältschweißigkeit, Bewusstseinsstrübung oder -verlust und Atem- und Kreislaufstillstand. In seltenen Fällen wurde ein Blutdruckabfall berichtet, der auch verbunden sein mit einer Bradykardie (vasovagale Reaktion), aus der sich im weiteren Verlauf meist eine Tachykardie entwickelt.

• Herz-Kreislauf-Reaktionen

Klinisch relevante Störungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Herzrhythmus oder Herzfunktion und Herzstillstand sind selten. In seltenen Fällen wurde von ernsthaften thromboembolischen Ereignissen bei katheterangiographischen Untersuchungen berichtet, die einen Herzinfarkt zur Folge hatten.

• Zerebrovaskuläre Reaktionen

Bei der zerebralen Angiographie sowie sonstigen Verfahren, bei denen das Kontrastmittel in hoher Konzentration mit dem arteriellen Blut ins Gehirn gelangt, kann es gelegentlich zu vorübergehenden neurologischen Komplikationen wie Schwindel und Kopfschmerzen kommen. Agitiertheit, Verwirrung, Amnesie, Sprach-, Seh- und Hörstörungen, epileptische Anfälle, Zittern, Paresen, Paralyse, Dysästhesien, Photophobie, vorübergehende Blindheit, Koma und Somnolenz traten selten auf. Nach intravenöser Kontrastmittelgabe treten neurologische Komplikationen deutlich weniger auf.

Von schweren, vereinzelt sogar fatalen thromboembolischen Ereignissen, die einen Schlaganfall zur Folge hatten, wurde selten berichtet.

• Weitere Angaben siehe auch Abschnitt 4.4 Warnhinweise

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 über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Präklinische Daten weisen auf eine hohe Sicherheit von Iohexol-Uropharm® 300 mg Iod/ml hin. Es wurde keine obere Dosisgrenze für eine routinemäßige intravasculäre Anwendung ermittelt. Eine symptomatische Überdosierung ist bei nierengesunden Patienten unwahrscheinlich, außer der Patient hat eine Dosis von über 2 g Iod/kg Körpergewicht innerhalb eines begrenzten Zeitraumes erhalten. Die Dauer der Untersuchung ist für die Nierenverträglichkeit hoher Kontrastmitteldosen (mittlere Elimi-

nationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) ca. 2 Stunden) wichtig. Eine irrtümliche Überdosierung tritt am ehesten bei komplexen angiographischen Untersuchungen bei Kindern auf, insbesondere wenn mehrere Injektionen von 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 Infusionen 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Monomere nichtionische Röntgenkontrastmittel

ATC Code: V08A B02

Iohexol, die kontrastgebende Substanz in den Iohexol-Uropharm® 300 mg Iod/ml Anwendungsformen ist ein triiodiertes, nicht-ionisches, wasserlösliches Röntgenkontrastmittel mit einem Molekulargewicht von 821,14 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 Iohexol-Uropharm® 300 mg Iod/ml 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.

• Biotransformation

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

• Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion beträgt ca. 2–3 Stunden, unabhängig von der verabreichten Dosis. Iohexol-Uropharm® 300 mg Iod/ml wird hauptsächlich durch glomeruläre Filtration eliminiert. Innerhalb von 24 Stunden waren 87 %, innerhalb von 6 Tagen 91 % der injizierten Dosis eliminiert. Die Gesamtkläranze betrug 86 ml/min bei einer Dosis von 300 mg Iod/kg Körpergewicht.

• Besonderheiten

Bei terminaler Niereninsuffizienz können nichtionische Kontrastmittel durch Dialyse eliminiert werden.

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

An Ratten und Kaninchen konnten bei lokalen Verträglichkeitsprüfungen nach einmaliger intravenöser, intraarterieller, intramuskulärer, subkutaner oder peritonealer Applikation keine oder nur geringe Reaktionen (z. B. Schmerz) beobachtet werden. Schädigungen von Blutgefäßen oder Schleimhäuten am Menschen, teilweise belegt durch klinische Studien, werden nicht erwartet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Salzsäure 10 % (zur Einstellung des pH-Werts)
Trometamol
Natriumcalciumedetat x H₂O
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.
Die in einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Kontrastmittellösung ist zu verworfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Licht und Röntgenstrahlen schützen.
Nicht über 25 °C lagern.
Iohexol-Uropharm® 300 mg Iod/ml vorschriftsmäßig und für Kinder unzugänglich aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Iohexol-Uropharm® 300 mg Iod/ml
Lösung zur Injektion oder Infusion steht in folgenden Packungsgrößen zur Verfügung:
10 Durchstechflaschen mit je 50 ml
10 Durchstechflaschen mit je 75 ml
10 Durchstechflaschen mit je 100 ml
10 Durchstechflaschen mit je 200 ml
5 Durchstechflaschen mit je 500 ml

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 auf-

gezogen 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 mit Kontrastmittel ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Alle nicht verwendeten Reste sind zu verworfen. Um zu verhindern, dass größere Mengen Mikropartikel vom Stopfen in die Lösung gelangen, darf der Gummistopfen nicht mehr als einmal durchstochen 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).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Uropharm AG
Erfurtstr. 64
53125 Bonn
Tel. 0228 91800-09
FAX 0228 91800-10

8. ZULASSUNGSNUMMER

57835.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. September 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Oktober 2009

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt