

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

lohexagita 350 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil 755 mg lohexol, entsprechend 350 mg Iod.

1 Durchstechflasche mit 50 ml enthält 37.750 mg lohexol, entsprechend 17.500 mg Iod.

1 Durchstechflasche mit 75 ml enthält 56.625 mg lohexol, entsprechend 26.250 mg Iod.

1 Durchstechflasche mit 100 ml enthält 75.500 mg lohexol, entsprechend 35.000 mg Iod.

1 Durchstechflasche mit 200 ml enthält 151.000 mg lohexol, entsprechend 70.000 mg Iod.

1 Durchstechflasche mit 500 ml enthält 377.500 mg lohexol, entsprechend 175.000 mg Iod.

Sonstiger Bestandteil:  
0.0123 mg Natrium pro 100 ml.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung/Infusionslösung

Klare, farblose bis schwach gelbe Lösung.

Physikochemische/physikalische Eigenschaften:

pH	6,8 – 7,7
Viskosität [mPa · s bzw. cP] bei 37 °C	10,60
Osmotischer Druck bei 37 °C	
[MPa]	2,37
[atm]	23,40
Osmolalität bei 37 °C	
[Osm/kg H <sub>2</sub> O]	0,78
Osmolarität bei 37 °C	
[Osm/l Lsg.]	0,50
Molekulargewicht [g/mol]	821,1

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

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

#### 4.2 Dosierung,

##### Art und Dauer der Anwendung

##### Dosierung

Die geeignete Iodkonzentration und das erforderliche Volumen sind im Einzelfall

Anwendungsgebiet	Konzentration gebundenen Iods [mg/ml]	Volumen [ml]	
		Blattfilm-Angiographie	Digitale Subtraktionsangiographie
Zerebrale Angiographie			
Aortenbogen	350	40–60	25–30
Thorakale Angiographie			
Aorta	350	50–60	30–40
Abdominale Angiographie			
Aorta	350	50–60	20–35
Extremitätenangiographie			
untere Extremität			
Becken-Bein-Arteriographie	350	60–120	40–70
Computertomographie			
Kopf Erwachsene	350	1,0–1,5 ml/kg Körpergewicht Nach Körpergewicht und Alter 1,0–2,0 ml/kg Körpergewicht Nach Körpergewicht und Alter	
Kopf Kinder			
Ganzkörper Erwachsene	350		
Ganzkörper Kinder			
Angiokardiographie			
Ventrikel	350	40–60	20–30
A. coronaria sinistra	350	6–10	4–6
A. coronaria dextra	350	4–8	4–5
Kinder	350	Max. 8 ml/kg KG (abh. v. Alter, Gewicht u. Pathologie)	
Intravenöse Urographie			
Erwachsene	350	1,0 ml/kg Körpergewicht	
Neugeborene < 5 kg	350	4,0 ml/kg Körpergewicht	
Säuglinge 5 < 10 kg	350	3,0 ml/kg Körpergewicht	
Kleinkinder 10 < 30 kg	350	2,0 ml/kg Körpergewicht	
Schulkinder > 30 kg	350	1,5 ml/kg Körpergewicht	
Körperhöhlen			
Arthrographie	350	2–15	
Hysterosalpingographie	350	5–20	
Fistulographie	350	1–10	

vom Arzt festzulegen. Vorschläge für die Wahl der Konzentration und des Volumens siehe Tabelle oben.

Die Dosierung für Kinder, soweit nicht anders angegeben, richtet sich nach dem Alter und dem Körpergewicht und wird vom behandelnden Arzt bestimmt.

Die Gesamtdosis von 1500 mg Iod pro kg Körpergewicht sollte pro Untersuchungstag nicht überschritten werden. Dies entspricht bei lohexagita 350 mg/ml einem Volumen von 4,3 ml pro kg Körpergewicht.

#### Intravenöse Ausscheidungsurographie:

Bei der intravenösen Urographie ist zu beachten, dass die physiologische Konzentrationsschwäche des noch unreifen Nephrons kindlicher Nieren relativ hohe Kontrastmitteldosen erfordert:

Innerhalb von 1 bis 2 Minuten:

	Minuten nach Applikationsbeginn
Parenchym	3–5
Nierenbecken-Kelch-System und Ureteren	8–15

Kontrastarme Darstellungen können Spätaufnahmen erforderlich machen.

Für jüngere Patienten ist eher der jeweils frühere, für ältere der spätere Zeitpunkt zu wählen. Bei Kleinkindern und Säuglingen empfiehlt sich die erste Aufnahme bereits nach etwa 5 Minuten (Applikationszeit: 2 bis 3 Minuten).

#### Computertomographie (CT):

lohexagita 350 mg/ml kann als intravenöse Schnellinjektion, falls vorhanden mittels Hochdruckinjektor, injiziert werden. Eine langsame manuelle Injektion ist ebenfalls möglich, insbesondere zur Kontrastverstärkung im ZNS; hier ist eine Wartezeit von 5 bis 10 Minuten vor Aufnahmebeginn erforderlich.

Bei der Spiral-CT, insbesondere bei der multi-slice Technik, wird eine Vielzahl an Informationen während des Luftanhaltens erfasst. Um den Effekt der intravenösen Bolusinjektion in der zu untersuchenden Region zu optimieren (zeitlich unterschiedliche Anreicherung in den einzelnen pathologisch veränderten Geweben), wird die Verwendung eines automatischen Hochdruck-

# lohexagita 350 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung

injektors sowie die Gabe als Bolus empfohlen.

Bei der CT sind die erforderlichen Kontrastmittelmengen und die Applikationsgeschwindigkeiten abhängig von den zu untersuchenden Organen, der diagnostischen Fragestellung, insbesondere aber auch von dem verfügbaren Gerät (z. B. Scan- und Bildaufbauzeiten). Bei langsamer arbeitenden Apparaten ist die Infusion vorzuziehen, für die schnellen Scanner die Bolusinjektion.

Soll das Arzneimittel mit einem automatischen Applikationssystem gegeben werden, muss die Eignung des Applikationssystems für die beabsichtigte Anwendung vom Medizinproduktehersteller belegt sein. Die Anwendungshinweise der Medizinprodukte sind unbedingt zu beachten. Bei Säuglingen und Kleinkindern verbietet sich der Einsatz eines automatischen Applikationssystems.

In der kranialen CT werden zur Kontrastverstärkung von Tumoren und anderen Läsionen 1 bis max. 1.5 ml/kg Körpergewicht gleichmäßig im Allgemeinen in 2–6 Minuten intravenös injiziert oder infundiert.

Scanbeginn:

	Minuten nach Applikationsende
Arteriovenöse Gefäßmissbildungen, Aneurismen u.a. gefäßeigene pathologische Prozesse	Sofort bis spätestens 5
Gefäßreiche Tumoren	bis 5 oder geringfügig später
Gefäßarme Läsionen	10–15

Die Zeitdifferenzen ergeben sich aus dem Blutspiegelmaximum des Kontrastmittels sofort nach der Verabfolgung sowie der zeitlich unterschiedlichen Anreicherung in den einzelnen pathologisch veränderten Geweben.

Für langsame Scanner wird eine zweiphasige Gabe von 100 ml (50 ml in etwa 3 Minuten, den Rest in etwa 7 Minuten) empfohlen, womit ein relativ konstanter Blutspiegel, wenn auch nicht von gleicher maximaler Höhe, zu erreichen ist. Scanbeginn nach dem Ende der ersten Applikationsphase.

Bei der Ganzkörper-CT sind die erforderlichen Kontrastmittelmengen und die Applikationsgeschwindigkeiten abhängig von den zu untersuchenden Organen, der diagnostischen Fragestellung, insbesondere aber auch von dem verfügbaren Gerät (z. B. Scan- und Bildaufbauzeiten). Bei langsamer arbeitenden Apparaten ist die Infusion vorzuziehen, für die schnellen Scanner die Bolusinjektion.

## Angiographie:

Die Gesamtdosis von 1,5 g Iod pro kg Körpergewicht (entspr. 4,3 ml lohexagita 350 mg/ml pro kg Körpergewicht) sollte pro Untersuchungstag nicht überschritten werden.

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

zustand, klinischer Fragestellung, Untersuchungsmethode und Untersuchungsregion.

## Digitale Subtraktionsangiographie (DSA):

Für kontrastreiche Darstellungen großer Gefäße wird empfohlen, 20–60 ml lohexagita als Bolus i.v. zu injizieren (Flussrate: 8–12 ml/s via V. cubitalis; 10–20 ml/s per Katheter in die V. cava). Die Kontaktzeit des Kontrastmittels mit der Venenwand lässt sich durch unmittelbar anschließende Bolusinjektion von 20–40 ml physiologischer Kochsalzlösung verringern.

Bei der intraarteriellen DSA kommt man im Gegensatz zur intravenösen mit kleineren Volumina und Iodkonzentrationen aus. Je selektiver angiographiert wird, umso niedriger kann die Kontrastmitteldosis sein. Diese Methode empfiehlt sich deshalb für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die gebräuchlichen Werte der konventionellen Angiographie für Boluskonzentration, -volumen und Flussrate können für die intraarterielle DSA unterschritten werden.

Die geeignete Iodkonzentration und das erforderliche Volumen sind im Einzelfall vom Arzt festzulegen.

## Art der Anwendung

Intravenöse, intraarterielle und intrakavitären Anwendung.

lohexagita ist ein Diagnostikum, das bei den vorgesehenen Anwendungsgebieten einmalig angewendet wird. Mehrfachinjektionen oder Wiederholungsuntersuchungen sind möglich.

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.

Ein Behältnis darf nicht für mehrere Patienten verwendet werden.

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).

Die Dosierung ist abhängig von der Art der Untersuchung, dem Alter, dem Gewicht, der Herzfunktion und dem Allgemeinzustand des Patienten sowie von der angewandten Technik. Üblicherweise werden die gleichen Iodkonzentrationen und Volumina verwendet wie bei anderen nichtionischen iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln. Es sollte die niedrigste Dosierung die zum Erzielen des gewünschten Untersuchungsergebnisses ausreicht, gewählt werden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion, bei Herz-Kreislauf-Insuffizienz sowie bei schlechtem Allgemeinzustand muss die Kontrastmitteldosis so gering wie möglich gehalten werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei diesen Patienten ist es ratsam, die Nieren-

funktion über mindestens drei Tage nach der Untersuchung zu beobachten. Besondere Vorsicht ist erforderlich bei Patienten mit gleichzeitiger Leber- und Niereninsuffizienz, da hier das Risiko einer Retention des Kontrastmittels erhöht ist.

Das Kontrastmittel sollte vor der Anwendung auf Körpertemperatur erwärmt werden, da erfahrungsgemäß erwärmte Kontrastmittel besser vertragen werden.

Grundsätzlich soll ein Kontrastmittel erst unmittelbar vor der Anwendung aufgezogen werden. Um das mit der Untersuchung verbundene Thromboembolierisiko so gering wie möglich zu halten, ist die Kontaktzeit zwischen Blut und Kontrastmittel in Spritzen und Kathetern so gering wie möglich zu halten. Ebenso ist auf eine sorgfältige angiographische Technik sowie das häufige Spülen der verwendeten Katheter mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) (ggf. mit Heparinzusatz) zu achten.

Die Kontrastmittelgabe sollte am liegenden Patienten erfolgen. Eine sofortige Umlagerung muss möglich sein. Für eine eventuelle Notfallbehandlung sollte der Patient vor Untersuchungsbeginn einen gesicherten venösen Zugang erhalten. Wie für alle iodhaltigen Röntgenkontrastmittel gilt auch für lohexagita, dass es bei allen diagnostischen Verfahren nur dort eingesetzt werden darf, wo Geräte zur Wiederbelebung und Arzneimittel zur Notfallbehandlung verfügbar sind.

Nach Untersuchungsende muss der Patient noch mindestens 30 Minuten unter Beobachtung bleiben, weil erfahrungsgemäß die Mehrzahl aller schweren Zwischenfälle innerhalb dieser Zeit auftreten. Alle Ärzte sowie das Pflegepersonal müssen über Nebenwirkungen sowie allgemeine und medikamentöse Sofortmaßnahmen unterrichtet sein.

## Diätempfehlungen:

Der Patient sollte in den letzten zwei Stunden vor der Untersuchung nichts mehr essen, um das Risiko einer Aspiration zu vermeiden, da Übelkeit und Erbrechen bekannte mögliche Nebenwirkungen sind.

## 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 tödlichen Überempfindlichkeitsreaktionen geführt hat.

## 4.3 Gegenanzeigen

lohexagita darf nicht angewendet werden bei

- **manifeste Hyperthyreose,**
- **Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile,**
- **Hautreaktionen vom Sofort- oder Spättyp auf eine Injektion von Iohexol in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8).**

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die folgenden Hinweise gelten vor allem für die intravenöse und intraarterielle Kontrastmittelgabe. Die Untersuchung von Körperhöhlen ist in der Regel mit deutlich we-

niger Kontrastmittelbedingten Risiken verbunden.

Eine strenge Indikationsstellung und besondere Vorsicht sind erforderlich bei Patienten mit

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

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

Versehentliche paravasale Injektion kann zu lokaler Schwellung, Schmerz und Erythemen führen. Diese Erscheinungen klingen jedoch in der Regel ohne Komplikationen wieder ab. Hochlegen der betroffenen Extremität und kalte Kompressen haben sich als vorteilhaft erwiesen.

#### 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, Dys- und Paraproteinämie, Diabetes mellitus, Hyperurikämie sowie bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, älteren Patienten und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand. Bei gefährdeten Patienten sollte der Wasser- und Elektrolythaushalt kontrolliert und auf Symptome eines Abfalls des Serum-Kalziumspiegels geachtet werden. Wegen des Risikos einer Diuretika-induzierten Dehydratation ist zunächst ein Wasser- und Elektrolytersatz erforderlich, um das Risiko für ein akutes Nierenversagen zu vermindern.

#### 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 sollten sehr sorgfältig überwacht werden, da es nach der Gabe des Kontrastmittels zu einer vorübergehenden Hypothyreose kommen kann. Bei Neugeborenen, insbesondere bei Frühgeborenen, ist es wegen des durch das Iodüberangebot bestehenden Risikos einer Hypothyreose empfehlenswert, 7–10 Tage und einen Monat nach der Gabe eines

iodhaltigen Kontrastmittels Schilddrüsenfunktionstests (in der Regel TSH und T4) durchzuführen.

#### Allergoide bzw. anaphylaktoide Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen)

Nach Anwendung von Iohexagita können 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, die allerdings einen anaphylaktischen Schock unter Umständen nicht verhindern können.

#### Vorbereitung auf Notfälle

Unabhängig von Menge und Art der Anwendung können Symptome wie Angioödem, Konjunktivitis, Husten, Juckreiz, Rhinitis, Niesen und Urtikaria 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 Verweilkatheter oder einen Katheter (für schnellen intravenösen Zugang) einzusetzen.

Der Patient soll nach Applikationsende noch mindestens ½ Stunde überwacht werden, weil erfahrungsgemäß die Mehrzahl aller schweren Zwischenfälle innerhalb dieser Zeit auftritt.

#### Herz-Kreislauf-Erkrankungen

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

In seltenen Fällen kann es zu einem vorübergehenden Nierenversagen kommen. Als prädisponierende Faktoren gelten: Nierenerkrankungen in der Anamnese, vormaliges Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe, bestehende Niereninsuffizienz, diabetische Nephropathie, Alter über 60 Jahre, Dehydratation, fortgeschrittene Gefäßsklerose, dekompensierte Herzinsuffizienz, hohe Kontrastmitteldosen und Mehrfachinjektionen, direkte Kontrastmittelgabe in die Arteria renalis, Exposition mit weiteren Nephrotoxinen, schwere und chronische Hypertonie, Hyperurikämie und Paraproteinämie (z.B. Plasmozytom, Makroglobulinämie). Als präventive Maßnahmen werden empfohlen: Sicherstellen einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr vor und auch nach Kontrastmittelgabe, vorzugsweise durch intravasale Infusion bis das Kontrastmittel durch die Nieren ausgeschieden wurde, Vermeidung aller zusätzlichen Belastungen der Niere (nephrotoxische Arzneimittel, renale arterielle Angioplastie, große Operationen etc.), Reduktion der Dosis auf das unbedingt Notwendige. Eine erneute Untersuchung mit Kontrastmittel sollte erst dann durchgeführt werden, wenn die Nierenfunktion wieder das Ausgangsniveau erreicht hat.

Dialysepflichtige Patienten können iodhaltige Kontrastmittel für radiologische Untersuchungen erhalten, da diese mittels Dialyse eliminiert werden können. Eine Hämodialyse sollte unmittelbar nach der radiologischen Untersuchung durchgeführt werden.

#### Diabetes mellitus

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Metformin behandelt werden, sollte zur Vermeidung einer Laktatazidose der Serumkreatininspiegel vor der intravasculären Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln bestimmt werden.

Normale Serumkreatininwerte/Nierenfunktion: Die Behandlung mit Metformin soll spätestens zum Zeitpunkt der intravasculären

ren Applikation des Kontrastmittels unterbrochen werden. Sie kann bei Vorliegen einer normalen Nierenfunktion/normaler Serumkreatininwerte 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe wieder aufgenommen werden.

Bei Notfall-Patienten, bei denen die Nierenfunktion eingeschränkt oder nicht bekannt ist, soll der Arzt Risiko und Nutzen der Kontrastmitteluntersuchung abwägen und Vorsichtsmaßnahmen treffen: Absetzen der Metformintherapie, Hydratation des Patienten, Monitoring der Werte für Nierenfunktion, Serumlaktat sowie pH und Beobachtung des Patienten auf klinische Anzeichen einer Laktatazidose.

#### **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 Anwendung iodierter Kontrastmittel bei potentiell gefährdeten Patienten vorgesehen, so muss vor der Untersuchung die Schilddrüsenfunktion geklärt und eine Hyperthyreose oder Autonomie ausgeschlossen werden.

Vor der Gabe eines iodhaltigen Kontrastmittels sollte sicher sein, dass bei dem Patienten keine Schilddrüsenszintigraphie oder Schilddrüsenfunktionstests oder eine Radioiodtherapie geplant sind, da iodhaltige Kontrastmittel unabhängig von der Art der Applikation mit Hormonbestimmungen und der Iodaufnahme durch die Schilddrüse bzw. Metastasen eines Schilddrüsenkarzinoms so lange interferieren, bis die Iodausscheidung im Urin wieder normalisiert ist. Nach der Injektion eines iodhaltigen Kontrastmittels besteht auch das Risiko einer Hypothyreose. Das Risiko einer Hypothyreose besteht auch bei Neugeborenen, wenn diese oder deren Mütter ein iodhaltiges Kontrastmittel erhalten haben.

#### **Störungen des Gerinnungssystems**

Katheterangiographische Kontrastmitteluntersuchungen sind mit dem Risiko verbunden, Thromboembolien zu induzieren. Nicht-ionische 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 Spü-

len 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 gegeben werden.

#### **ZNS-Störungen**

Vorsicht ist geboten bei intravasaler Applikation bei Patienten mit akutem Hirninfarkt oder akuten intrakraniellen Blutungen sowie bei Patienten mit Erkrankungen, die eine gestörte Blut-Hirn-Schranke zur Folge haben, bei Patienten mit zerebralen Ödemen oder akuter Demyelinisation. 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. Durch intraarterielle Injektion von Kontrastmitteln können Vasospasmen und daraus folgende zerebrale ischämische Phänomene hervorgerufen werden. Patienten mit symptomatischen zerebrovaskulären Erkrankungen, kurz zurückliegendem Schlaganfall oder häufigen vorübergehenden ischämischen Anfällen weisen ein erhöhtes Risiko für kontrastmittelinduzierte neurologische Komplikationen auf.

#### **Alkoholismus/Drogenabhängigkeit**

Akuter oder chronischer Alkoholismus kann die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke erhöhen und damit möglicherweise kontrastmittelbedingte ZNS-Reaktionen verursachen.

#### **Weitere Risikofaktoren**

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 intravasaler 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.

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.

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

#### **Zerebralarteriographie**

Bei Patienten mit fortgeschrittener Atherosklerose, schwerer Hypertonie, Herzdekompensation, Senilität und vorausgegangener Zerebralthrombose oder -embolie und Migräne ist besondere Vorsicht angezeigt. Es können hier verstärkt Herz-Kreislauf-Reaktionen wie Bradykardie und Blutdruckanstieg oder -abfall auftreten.

#### **Periphere Arteriographie**

In der Arterie, in die injiziert werden soll, sollte Pulsation vorhanden sein. Bei Thrombangiitis obliterans oder ascendierenden Infektionen in Verbindung mit schweren Ischämien sollte die Angiographie nur mit besonderer Vorsicht, wenn überhaupt, durchgeführt werden.

#### **Aortographie**

Bei der Aortographie kann es in Abhängigkeit von der verwendeten Technik zur Verletzung der Aorta und benachbarter Organe, Pleurapunktionen, Retroperitonealblutungen, Rückenmarksverletzungen und Symptomen einer Querschnittslähmung kommen.

#### **Koronararteriographie und Ventrikulographie**

Bei der Koronararteriographie und linksseitigen Ventrikulographie können Herzdekompensation, schwere Arrhythmien, Ischämie und Herzinfarkt auftreten.

Es ist unbedingt erforderlich, dass die Untersuchung von spezialisiertem Personal durchgeführt wird und dass EKG-Geräte und ausreichende Möglichkeiten zur Reanimation und Kardioversion zur Verfügung stehen. Eine Überwachung des EKG und der Vitalfunktionen sollte während der gesamten Untersuchung routinemäßig stattfinden.

#### **Rechtsventrikuläre Angiokardiographie bei Kindern**

Besondere Vorsicht gilt bei zyanotischen Neugeborenen mit pulmonaler Hypertonie und kardialer Dysfunktion.

#### **Supraaortale Angiographie**

Bei der supraaortalen Angiographie ist besonderes Augenmerk auf die Einführung des Katheters zu legen. Hoher Druck der Injektionspumpe kann einen Niereninfarkt, Rückenmarksverletzungen, retroperitoneale Blutungen, Darminfarkte und -nekrosen zur Folge haben. Nach Beendigung der Angiographie soll die Nierenfunktion bestimmt werden. Bei Frauen sollen Angiographien möglichst nur während der präovulatorischen Phase des Zyklus durchgeführt werden.

#### **Phlebographie**

Bei Patienten mit Verdacht auf Thrombosen, Phlebitis, schwere Ischämie, lokale Infektionen oder einen Totalverschluss des Venensystems, ist besondere Vorsicht geboten. Um Extravasation während der Injektion zu vermeiden, wird eine Röntgendurchleuchtung empfohlen.

#### Wichtige Warnhinweise zu bestimmten sonstigen Bestandteilen:

lohexagita enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 100 ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 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, höhere Dosen von Beta-Agonisten benötigen können, weil sie möglicherweise nicht auf Standarddosierungen von Beta-Agonisten ansprechen, die zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen verwendet werden.

Bei Patienten, die zur gleichen Zeit mit Interferonen oder Interleukinen behandelt werden, können bekannte Kontrastmittelreaktionen wie z. B. Erythem, Fieber bzw. grippeartige Symptome häufiger und vor allem verzögert auftreten. 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).

Betablocker, vasoaktive Substanzen, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten: Diese Substanzen vermindern die kardiovaskulären Kompensationsmechanismen bei Blutdruckveränderungen. Daher muss der Arzt vor der Gabe eines iodhaltigen Kontrastmittels über deren Einnahme informiert und Vorkehrungen zur Wiederbelebung getroffen sein.

Arzneimittel, die die Krampfschwelle erniedrigen, (z.B. Phenothiazinderivate, Analeptika, trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Neuroleptika) können insbesondere bei Patienten mit Epilepsie oder fokalen Hirnschäden die Auslösung eines Krampfanfalls begünstigen. Soweit ärztlich vertretbar, sollte bei diesen Patienten die Therapie mit solchen Arzneimitteln 48 Stunden vor und bis 24 Stunden nach einer zerebralen Angiographie ausgesetzt werden.

#### Beeinflussung diagnostischer Tests:

Iodsubstituierte Röntgenkontrastmittel können die Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse für Radioisotope zur Diagnose und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen für 2–6 Wochen vermindern. Wenn eine Nierenzintigraphie mit einem Radiopharmakon mit tubulärer Sekretion geplant ist, sollte diese möglichst vor der Injektion des Kontrastmittels erfolgen.

Kontrastmittel können mit Tests zur Bestimmung von Bilirubin, Proteinen oder anorganischen Substanzen (z.B. Eisen, Kupfer, Calcium, Phosphat) interferieren. Diese Substanzen sollten nach der Gabe des Kontrast-

mittels nicht an demselben Tag bestimmt werden.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Unbedenklichkeit der Anwendung von lohexagita während der Schwangerschaft ist nicht erwiesen. Tierstudien zur Reproduktionstoxizität ergaben jedoch keine Hinweise auf eine fruchtschädigende Wirkung. 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.

Iodhaltige Kontrastmittel werden zu einem geringen Umfang in der Muttermilch ausgeschieden. Um ein eventuelles Iodüberangebot des gestillten Säuglings zu vermeiden (Gefahr einer Blockierung der thyreoidalen Hormonsynthese), wird empfohlen, aus Sicherheitsgründen das Stillen für 2 Tage zu unterbrechen und die abgepumpte Muttermilch zu verwerfen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten für unerwünschte Wirkungen werden mit den folgenden Angaben definiert:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### Intravasale Anwendung

Bei Anwendung iodierter 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 Anwendung deutlich häufiger und auch schwerwiegender als nach Anwendung in

Körperhöhlen (intraduktaler und intrakavitärer Gabe).

Siehe Tabelle auf Seite 6

#### Anaphylaktoider Schock

Schwere lebensbedrohliche Reaktionen (es wurden auch Todesfälle berichtet), die eine Notfallbehandlung erfordern, sind selten 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, Kaltschweißigkeit, Bewusstseinsstrübung oder -verlust und Atem- und Kreislaufstillstand. Der Blutdruckabfall kann auch verbunden sein mit einer Bradykardie (vasovagale Reaktion), aus der sich im weiteren Verlauf meist eine Tachykardie entwickelt.

*Störungen des Gerinnungssystems siehe Abschnitt 4.4.*

#### 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 Kontrastmittelgabe beschrieben werden. Derartige Reaktionen sind jedoch sehr selten, meist leicht und treten 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).

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.

#### 4.9 Überdosierung

Tritt eine unerwünschte Reaktion auf, ist die Applikation des Kontrastmittels sofort zu beenden. Die Therapie richtet sich nach dem klinischen Bild. Neben den allgemeinen Maßnahmen einer Reanimation kann der Einsatz von Arzneimitteln angezeigt sein, z. B. zur Allgemeinbehandlung (Antihistaminika, Kortikosteroide, Sauerstoffgabe), zur Behandlung von kardiovaskulären Symptomen (Vasopressoren, Volumenersatz, Elektrolyte), zur Behandlung von Konvulsionen (Diazepam), zur Behandlung einer tetanischen Krise (Calciumgluconat). Die Nierenfunktion sollte nach einer Überdosierung mindestens drei Tage überwacht werden. Es ist zu beachten, dass bei Patienten die gleichzeitig  $\beta$ -Rezeptorenblocker erhalten, Adrenalin und Volumensubstitution eine geringere Wirkung haben.

Falls erforderlich, kann der überwiegende Teil des Kontrastmittels durch Hämodialyse aus dem Organismus eliminiert werden.

System- organklassen	Unerwünschte Wirkungen
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Häufig:	Allergoide und/oder anaphylaktoide Reaktionen Angioödem, Konjunktivitis, Husten, Pruritus, Rhinitis, Niesen und Urtikaria (Diese Reaktionen, die mit einer zeitlichen Verzögerung und unabhängig von Anwendungsmenge und -weg auftreten können, können Zeichen eines beginnenden Schockzustands sein.)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Nicht bekannt:	Bei manifester Hyperthyreose Entgleisung der Stoffwechsellaage bis hin zur thyreotoxischen Krise
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Selten:	Zerebrale Angiographie und andere Untersuchungen, bei denen das Kontrastmittel in hohen Dosen die Blut-Hirn-Schranke passiert; Agitiertheit, Verwirrung, Amnesie, Sprach-, Seh- und Hörstörungen, epileptische Anfälle, Zittern, Paresen, Paralysen, Dysästhesien, Photophobie, vorübergehende Blindheit, Koma und Somnolenz
Gelegentlich:	Thromboembolien mit nachfolgendem Schlaganfall Schwindel und Kopfschmerzen
<b>Herzerkrankungen</b>	
Selten:	Klinisch relevante Störungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Herzrhythmus oder Herzfunktion und Herzstillstand
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Selten:	Während Herzkatheteruntersuchungen wurden thromboembolische Ereignisse berichtet, die zum Herzinfarkt führten
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig:	Transiente Veränderungen der Atemfrequenz, Kurzatmigkeit und Atemnot sowie Husten
Selten:	Bronchospasmus, Laryngospasmus, Larynxödem, Lungenödem oder Atemstillstand
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig:	Übelkeit und Erbrechen
Selten:	Abdominelle Beschwerden, Diarrhoe Schwellung der Speicheldrüsen (Iodidmumps)
Gelegentlich:	Geschmacksstörungen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig:	Ödeme, Flush, Urtikaria, Juckreiz, Erythem
Sehr selten:	Toxische Hautreaktionen in Form eines mukokutanen Syndroms (z. B. Stevens-Johnson oder Lyell Syndrom). Ein ursächlicher Zusammenhang wurde bisher nicht nachgewiesen.
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Selten:	Nierenfunktionsstörungen bis zu akutem Nierenversagen, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig:	Allgemeine Erkrankungen Allgemeines Wärmegefühl, Kopfschmerzen
Selten:	Fieber
Gelegentlich:	Unwohlsein, Schweißausbruch, Kältegefühl, vasovagale Reaktionen
	<u>Beschwerden am Verabreichungsort:</u>
Selten:	Thrombophlebitis und venöse Thrombosen
Sehr selten:	Entzündungen und Gewebnekrosen
Nicht bekannt:	Lokale Schmerzen (vor allem in der peripheren Angiographie) Extravasation, lokale Schmerzen und Ödeme

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### Pharmakotherapeutische Gruppe:

Röntgenkontrastmittel, iodhaltig; wasserlösliche, nephrotrope, niederosmolare Röntgenkontrastmittel.

ATC Code:  
V08A B02

Iohexol, die kontrastgebende Substanz in den Iohexagita Anwendungsformen ist ein triiodiertes, nichtionisches, 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 intravasaler Anwendung wird Iohexol sehr schnell im Extrazellulärraum verteilt, die Halbwertszeit beträgt  $9 \pm 9$  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

Die Eliminationshalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion beträgt ca. 2–3 Stunden, unabhängig von der angewendeten Dosis. Iohexol wird hauptsächlich durch glomeruläre Filtration eliminiert. Innerhalb von 24 Stunden waren 87%, innerhalb von 6 Tagen 91% der injizierten Dosis eliminiert. Die Gesamtklearance 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 Anwendung 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 Anwendung 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 (Ph.Eur.),  
Wasser für Injektionszwecke.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Über 24 Stunden bei 25 °C konnte die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch belegt werden. Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Anwendung verantwortlich; diese sollten 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, der Anbruch fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Zum Schutz vor Licht und Röntgenstrahlen in der Originalverpackung aufbewahren.  
 Vor Röntgenstrahlen schützen.  
 Nicht über 25 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflaschen: farblos, aus Typ II Glas  
 Stopfen: Gummistopfen aus Chlorobutyl  
 Packungsgrößen:  
 1, 10 und 30 Durchstechflaschen mit je 50 ml,  
 1, 10 und 30 Durchstechflaschen mit je 75 ml,  
 1, 10 und 30 Durchstechflaschen mit je 100 ml,  
 1, 10 und 20 Durchstechflaschen mit je 200 ml,  
 1 und 6 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**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Agfa HealthCare Imaging Agents GmbH  
 Am Coloneum 4  
 50829 Köln  
 Deutschland  
 Tel: +49 221 5717-660  
 Fax: +49 221 5717-1051  
 E-mail: imagingagents@agfa.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

57106.02.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

14.09.2004

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2012

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS**

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service
------------------

Postfach 11 01 71

10831 Berlin