

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iopamidol-ratiopharm® 300 mg/ml
Injektionslösung bzw. Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält in wässriger Lösung
612,4 mg Iopamidol.
Iodgehalt: 300 mg/ml

Sonstiger Bestandteil:
Natriumcalciumedetat (Ph. Eur.)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung bzw. Infusionslösung

pH-Wert:	6,5–7,5
Osmolalität (37 °C):	636 mosm/kg
Osmolarität (37 °C):	478 mosm/l
Osmotischer Druck (37 °C):	1,59 MPa
Viskosität (20 °C):	6,1 mPa · s
	(37 °C): 5,25 mPa · s

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Diese Arzneimittel ist ein nichtionisches iodhaltiges Röntgenkontrastmittel.

Arteriographie, Angiokardiographie, Phlebographie, digitale Subtraktionsangiographie (DSA), Kontrastverstärkung bei Computertomographie (CT), Ausscheidungsurographie.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

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.

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.

Die folgenden Dosierungsempfehlungen beruhen auf den allgemeinen Erfahrungen mit nichtionischen Röntgenkontrastmitteln sowie auf den mit Iopamidol durchgeführten klinischen Studien.

Die Gesamtdosis von 1,5 g Iod pro kg Körpergewicht sollte pro Untersuchungstag nicht überschritten werden. Dies entspricht bei *Iopamidol-ratiopharm® 300 mg/ml* einem Volumen von 5,0 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 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.

Diättempfehlungen

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 schwerwiegenden, teils fatalen Überempfindlichkeitsreaktionen geführt hat.

Darstellung der Nieren und Harnwege (intravenöse Urographie)

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

Computertomographie (CT)

Iopamidol-ratiopharm® 300 mg/ml sollte als intravenöse Schnellinjektion, falls vorhanden mittels Hochdruckinjektor, verabreicht werden. Für langsame Scanner wird empfohlen die Hälfte der Dosis als Bolus, die restliche Dosis innerhalb von 2–6 Minuten zu verabreichen, womit ein relativ konstanter Blutspiegel, wenn auch nicht von gleicher maximaler Höhe, zu erreichen ist. Scanbeginn ist nach dem Ende der ersten Applikationsphase.

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 Hochdruckinjektors sowie die Verabfolgung des 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.

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 Iodkonzentration der jeweils eingesetzten Iopamidol-Lösung zur konventionellen Angiographie nicht ausreicht. Diese Methode empfiehlt sich deshalb für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Siehe Tabelle auf Seite 2

Die Dosierung für Kinder, soweit nicht anders angegeben, richtet sich nach dem Alter und dem Körpergewicht und wird vom behandelnden Arzt bestimmt. Bei der Ausscheidungsurographie halten manche Untersucher geringere Dosen von *Iopamidol-ratiopharm® 300 mg/ml* für ausreichend: 3 ml/kg KG (1. Lebensjahr), 2 ml/kg KG (2. Lebensjahr) und 1,5 ml/kg KG (3. Lebensjahr) bzw. im Allgemeinen 10–25 ml *Iopamidol-ratiopharm® 300 mg/ml*.

Art und Dauer der Anwendung

Zur intravenösen und intraarteriellen Injektion und Infusion.

Iopamidol-ratiopharm® 300 mg/ml ist ein Diagnostikum, das bei den vorgesehenen Anwendungsgebieten einmalig verwendet wird. Mehrfachinjektionen oder Wiederholungsuntersuchungen sind möglich.

Grundsätzlich soll ein Kontrastmittel erst unmittelbar vor der Anwendung aufgezogen werden. Die in einem Untersuchungsang nicht verbrauchte Kontrastmittellösung ist zu verwerfen.

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. Bei Säuglingen und Kleinkindern verbietet sich der Einsatz eines automatischen Applikationssystems.

4.3 Gegenanzeigen

Iopamidol-ratiopharm® 300 mg/ml darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Iopamidol oder einen der sonstigen Bestandteile
- manifester Hyperthyreose

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von *Iopamidol-ratiopharm® 300 mg/ml* sollte nur bei präziser klinischer Indikation erfolgen, wobei eventuelle Risikofaktoren des zu untersuchenden Patienten zu berücksichtigen sind.

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, multiplen Myelom, Hyperurikämie sowie bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern und älteren Patienten.

Allergoide bzw. Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen iodierten Röntgenkontrastmitteln können auch nach Anwendung von *Iopamidol-ratiopharm® 300 mg/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 Gesichtssedeme. 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

Anwendungsgebiet	Volumen (ml)	
	Blattfilmangiographie	Digitale Subtraktionsangiographie
Arteriographie		
zerebral, vom Aortenbogen	40–60 ml	20–30 ml
zerebral, selektiv	4–12 ml	3–8 ml
Aorta	40–70 ml	25–35 ml
Bein-Becken-Arteriographie	70–150 ml	40–80 ml
obere oder untere Extremität	20–30 ml	10–15 ml
A. pulmonalis	25 ml (max. 170 ml)	10 ml
A. renalis	8–15 ml	5–8 ml
andere, selektiv	15–40 ml	8–20 ml
Das Volumen der Einzelinjektion hängt jeweils von der zu untersuchenden Gefäßregion ab.		
Angiokardiographie		
Ventrikulographie	Erw.: 40–60 ml Kinder: 3–5 ml/kg	20–30 ml
Koronarangiographie	4–10 ml/Arterie	4–5 ml/Arterie
Phlebographie		
obere Extremität, einschließlich V. cava superior	20–30 ml	
aszendierende Bein-Becken-Phlebographie	50–100 ml	
intravenöse digitale Subtraktionsangiographie (i.v. DSA)		Flussrate
allgemein	30–50 ml	cubital 8–12 ml/sec V. cava 10–20 ml/sec
Ausscheidungsurographie		
	Erwachsene:	50–75 ml (bis max. 100 ml)
	Kinder:	
	0–1. Monat	4–5–(6) ml/kg
	1.–3. Monat	4 ml/kg
	3.–6. Monat	3,5–4 ml/kg
	6.–12. Monat	3–3,5 ml/kg
	1–2 Jahre	2,5–3 ml/kg
	2–5 Jahre	2,5 ml/kg
	5–7 Jahre	2–2,5 ml/kg
	7–12 Jahre	1,5–2 ml/kg
Computertomographie (CT)		
Kopf	100 ml	
Ganzkörper	100–150 ml	
Die maximale Dosierung für 300 mg Iod/ml beträgt 2 ml/kg Körpergewicht.		

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 all-

ergoide 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 Verweilkannüle oder einen Katheter (für schnellen intravenösen Zugang) einzusetzen.

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

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 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).

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.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann es aufgrund eingeschränkter physiologischer Funktionen insbesondere bei hohen Kontrastmitteldosen zu Nebenwirkungen wie Myocardischämie, Herzrhythmusstörungen sowie akuten Nierenfunktionsstörungen kommen.

Allgemeinzustand

Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand ist Vorsicht geboten.

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.

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 potenziell gefährdeten Patienten vorgesehen, so muss vor der Untersuchung die Schilddrüsenfunktion abgeklärt und eine Hyperthyreose oder Autonomie ausgeschlossen werden.

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 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 reversiblen Nierenversagen kommen. Als prädisponierende Faktoren gelten: Nierenerkrankungen in der Anamnese, vorausgegangenes Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe, bestehende Niereninsuffizienz, diabetische Nephropathie, Alter über 60 Jahre, Dehydratation, fortgeschrittene Gefäßsklerose, dekompensierte Herzinsuffizienz, hohe Kontrastmitteldosen und Mehrfachinjektionen, direkte Kontrastmittelverabreichung in die A. 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, ggf. durch intravasale Infusion, Vermeidung aller zusätzlichen Belastungen der Niere (nephrotoxische Medikamente, 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 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 kann 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.

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 Demyelinisierung. 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. Bei Alkoholikern und Drogensüchtigen ist auch wegen einer möglicherweise erniedrigten Reizschwelle Vorsicht geboten.

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, gelegent-

lich unkontrollierbare hypertensive Krise nach intravasculärer Kontrastmittelgabe entwickeln. Für Phäochromozytom-Patienten empfiehlt sich daher die vorherige Behandlung mit α -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 aufsteigenden Infektionen in Verbindung mit schweren Ischämien sollte die Angiographie nur mit besonderer Vorsicht, wenn überhaupt, durchgeführt werden.
- **Abdominalarteriographie und 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. Im Vergleich zu hochosmolalen Kontrastmitteln treten elektrokardiographische und hämodynamische Veränderungen mit **Iopamidol-ratiopharm® 300 mg/ml** in geringerer Häufigkeit und Intensität auf. 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.

- 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.

Iopamidol-ratiopharm® 300 mg/ml enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten, die mit β -Blockern behandelt werden, können Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Blutdruckabfall, Bradykardie und Bronchospasmus in verstärkter Form auftreten, insbesondere wenn Bronchialasthma vorliegt. Darüber hinaus ist in Betracht zu ziehen, dass Patienten, die β -Blocker erhalten, auf die Standardbehandlung gegen Überempfindlichkeitsreaktionen mit β -Agonisten möglicherweise nicht ansprechen.

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.

Bei Patienten, die mit Interferonen und Interleukinen behandelt wurden, können bekannte Kontrastmittelreaktionen wie z. B. Erythem, Fieber bzw. grippeartige Symptome häufiger und vor allem verzögert auftreten. Eine Ursache ist hierfür bisher nicht bekannt.

Die gleichzeitige Anwendung von Antidiabetika vom Biguanid-Typ kann bei vorbestehender diabetischer Nephropathie in Einzelfällen zu einer Laktatazidose führen (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinflussung diagnostischer Test

Iodsubstituierte Röntgenkontrastmittel können die Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse für Radioisotope zur Diagnose und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen für 2–6 Wochen vermindern.

Bitte beachten Sie, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können!

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Unbedenklichkeit der Anwendung von Iopamidol-ratiopharm® 300 mg/ml während der Schwangerschaft ist bei Menschen bisher nicht erwiesen. Da während der Schwangerschaft eine Strahlenbelastung ohnehin möglichst vermieden werden soll, muss der Nutzen einer jeden 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 Röntgenkontrastmittel werden in geringem Umfang in der Muttermilch ausgeschieden. Um ein eventuelles Iodidüberangebot 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

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der intravasalen Anwendung sind gewöhnlich leicht bis mittelschwer und vorübergehend. Es wurden aber auch schwere und lebensbedrohliche Reaktionen bis hin zu Todesfällen beobachtet.

Die am häufigsten berichteten Reaktionen sind Übelkeit, Erbrechen, Urtikaria, Juckreiz und Dyspnoe.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<i>sehr häufig</i>	$\geq 10\%$
<i>häufig</i>	$< 10\%$, aber $\geq 1\%$
<i>gelegentlich</i>	$< 1\%$, aber $\geq 0,1\%$
<i>selten</i>	$< 0,1\%$, aber $\geq 0,01\%$
<i>sehr selten</i>	$< 0,01\%$
<i>nicht bekannt</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Immunsystems

Allergoide bzw. Überempfindlichkeitsreaktionen

Häufig: Angioödem, Konjunktivitis, Husten, Juckreiz, Rhinitis, Niesen und Urtikaria. Diese Reaktionen, die unabhängig von Menge und Art der Verabreichung auftreten können, können Vorboten eines beginnenden Schockzustandes sein.

Selten: schwere lebensbedrohliche Reaktionen (es wurden auch Todesfälle berichtet), die eine Notfallbehandlung erfordern. Betreffen Vitalfunktionen des kardiovaskulären Systems, meist in Verbindung mit respiratorischen und zentralnervösen Reaktionen. Anaphylaktoide Reaktionen in Form eines Schocks sind gekennzeichnet durch massiven Blutdruckabfall, Tachykardie, Dyspnoe, Unruhe, Zyanose, Blässe, Kaltschweißigkeit, Bewusstseinsstörung oder -verlust und Atem- sowie Kreislaufstillstand. Der Blutdruckabfall kann auch verbunden sein mit einer Bradykardie (vasovagale Reak-

tion), aus der sich im weiteren Verlauf meist eine Tachykardie entwickelt.

Endokrine Erkrankungen

Sehr selten: Anschwellen der Speicheldrüsen (Iodidmumps)
Bei manifester Schilddrüsenüberfunktion kann die Applikation von Iopamidol-ratiopharm® 300 mg/ml zur Entgleisung der Stoffwechsellage bis hin zur thyreotoxischen Krise führen (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Agitiertheit, Verwirrung, Amnesie, Sprach-, Seh- und Hörstörungen, epileptische Anfälle, Zittern, Paresen, Paralysen, Dysästhesien, Photophobie, vorübergehende Blindheit, Koma und Somnolenz

Bei der zerebralen Angiographie sowie sonstigen Verfahren, bei denen das Kontrastmittel in hoher Konzentration mit dem arteriellen Blut ins Gehirn gelangt, können vorübergehende neurologische Komplikationen wie Schwindel und Kopfschmerzen auftreten. Nach intravenöser Kontrastmitteldosis treten neurologische Komplikationen deutlich weniger auf.

Herzerkrankungen

Sehr selten: klinisch relevante Störungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Herzrhythmus oder Herzfunktion und Herzstillstand

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Thrombophlebitis und venöse Thrombosen ernsthafte thromboembolische Ereignisse bei katheterangiographischen Untersuchungen, die einen Herzinfarkt zur Folge hatten schwere, vereinzelt sogar fatale thromboembolische Ereignisse, die einen Schlaganfall zur Folge hatten Störungen des Gerinnselsystems (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: vorübergehende Änderungen der Atemfrequenz, Kurzatmigkeit und Atemnot sowie Husten
Selten: Bronchospasmus, Laryngospasmus und Larynxödem
Sehr selten: Lungenödem oder Atemstillstand

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit und Erbrechen
Gelegentlich: Geschmacksstörungen
Selten: abdominale Beschwerden und Diarrhoe

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Ödeme, Flush, Urtikaria, Exanthem, Juckreiz und Erythem
Sehr selten: toxische Hautreaktionen in Form eines mukokutanen

Syndroms (z. B. Stevens-Johnson- oder Lyell-Syndrom). Ein kausaler Zusammenhang wurde bisher nicht nachgewiesen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Nierenfunktionsstörungen bis hin zum akuten Nierenversagen, insbesondere bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: allgemeines Wärmegefühl und Kopfschmerzen, Unwohlsein, Schweißausbruch, Kältegefühl sowie vasovagale Reaktionen, Veränderungen der Körpertemperatur (Fieber), Entzündungen und Gewebsektosen. Lokale Reaktionen können vor allem bei der peripheren Angiographie auftreten. Eine Kontrastmittel extravasation kann zu lokalen Schmerzen und Ödemen führen, die in der Regel folgenlos abklingen.

4.9 Überdosierung

Bei versehentlicher Überdosierung oder bei erheblich eingeschränkter Nierenfunktion lässt sich Iopamidol durch extrakorporale Dialyse aus dem Organismus entfernen.

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 Medikamenten angezeigt sein. Hierbei ist zu beachten, dass bei Patienten die gleichzeitig β -Rezeptorenblocker erhalten, Adrenalin und Volumensubstitution bekanntlich eine geringere Wirkung haben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtionisches iodhaltiges Röntgenkontrastmittel
ATC-Code: V08AB04

Die in Iopamidol stabil gebundenen Iodatome absorbieren Röntgenstrahlen. Auf dieser Absorption beruht die kontrastgebende Wirkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

• Verteilung

Nach intravasaler Applikation wird Iopamidol sehr schnell im Extrazellulärraum verteilt, die Halbwertszeit beträgt 3 Minuten.

Die Plasmaproteinbindung bei einer Konzentration von 1,2 mg Iod/ml Plasma beträgt $0,9 \pm 0,2\%$. Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Iopamidol die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, jedoch in sehr geringem Ausmaß die Plazentaschranke. 5 Minuten nach intravenöser Bolusinjektion von Iopamidol in der Konzentration von 300 mg/ml wurden $28 \pm 6\%$ der Dosis im Plasma-Gesamt-

volumen nachgewiesen, unabhängig von der Dosishöhe.

• Metabolismus

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

• Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion beträgt ca. 2 Stunden, unabhängig von der verabreichten Dosis. Bei den für diagnostische Zwecke empfohlenen Dosen erfolgt die Filtration von Iopamidol nahezu vollständig glomerulär. Circa 18 % der Dosis werden innerhalb von 30 Minuten nach Injektion renal ausgeschieden, ca. 60 % innerhalb von 3 Stunden nach Injektion und 92 % innerhalb von 24 Stunden nach Injektion. Ca. 2 % der Dosis werden nach 6 Tagen mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Gesamt-Clearance lag bei 110 ml/min bei der niedrigeren Dosis (mit 150 mg Iod/ml) bzw. bei 103 ml/min bei der höheren Dosis (mit 370 mg Iod/ml).

• Besonderheiten

Bei terminaler Niereninsuffizienz können nichtionische Kontrastmittel durch Dialyse eliminiert werden. Die Ausscheidung bei gestörter Leberfunktion ist nicht eingeschränkt, da nur 1,5 % der Dosis nach 3 Tagen mit dem Stuhl ausgeschieden werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

• Toxizität

Die Toxizität von Iopamidol 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.

• Reproduktionstoxikologie

Untersuchungen von Iopamidol ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Dosierungen oberhalb von 1,5 g Iod/kg/Tag zeigten embryotoxische Wirkungen bei Ratten und verminderten die Zahl der lebenden Feten und die Fetengewichte. Verminderte Fetengewichte wurden auch bei Kaninchen bei einer Dosis von 2 g Iod/kg/Tag beobachtet.

• Mutagenes Potenzial

In einer Reihe von In-vitro- und In-vivo-Tests wirkte Iopamidol nicht mutagen.

• Lokale Verträglichkeit

Die lokale Verträglichkeit von Iopamidol (370 mg Iod/ml) wurde bei Ratten nach intramuskulärer Injektion in die Aorta überprüft. Im Vergleich zu ionischen Kontrastmitteln erwies sich die Verträglichkeit von Iopamidol als gleich gut oder besser.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol, Natriumcalciumedetat (Ph. Eur.), Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure zur pH-Einstellung.

6.2 Inkompatibilitäten

Andere Pharmaka dürfen mit *Iopamidol-ratiopharm® 300 mg/ml* nicht gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch:

Nicht verbrauchter Inhalt ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Vor Röntgenstrahlen geschützt aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Injektionsflaschen: Weißglas der Glasart I (Ph. Eur.)/Stopfen aus Brombutylkautschuk (Ph. Eur.)/Kappe aus Aluminium mit Kunststoff Flip-off-Deckel

Infusionsflaschen: Weißglas der Glasart II (Ph. Eur.)/Stopfen aus Brombutylkautschuk (Ph. Eur.)/Kappe aus Aluminium mit Kunststoff Flip-off-Deckel

5 Durchstechflaschen mit je 10 ml Injektions- bzw. Infusionslösung

5 und 10 Durchstechflaschen mit je 20 ml Injektions- bzw. Infusionslösung

10 Durchstechflaschen mit je 50 ml Injektions- bzw. Infusionslösung

10 Durchstechflaschen mit je 75 ml Injektions- bzw. Infusionslösung

10 Durchstechflaschen mit je 100 ml Injektions- bzw. Infusionslösung

1, 5 und 10 Durchstechflaschen mit je 200 ml Injektions- bzw. Infusionslösung

1, 5 und 10 Durchstechflaschen mit 500 ml Injektions- bzw. Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Restlösungen dürfen nicht über den normalen Hausmüll entsorgt werden. Bitte nehmen Sie eine Sondermüll-Entsorgung vor.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

38139.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Juli 2000

Datum der Verlängerung der Zulassung:
2. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig