

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ACCUPAQUE 300 mg J/ml-parenterale Röntgenkontrastmittellösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 647 mg Iohexol (Jodgehalt 300 mg).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,1 mg/ml Natriumcalciumedetat
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Accupaque parenterale Röntgenkontrastmittellösung ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche, sterile, wässrige Injektionslösung fertig zur Anwendung.

Die Osmolalitäts- und Viskositäts-Werte von Accupaque sind folgende:

Osmolalität * Osm / kg H ₂ O	Viskosität (mPa . s)	
37°C	20°C	37°C
0,64	11,6	6,1

* Methode: Dampfdruck-Osmometrie

Injektionslösung mit einem pH-Wert von 6,8 - 7,6.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Accupaque ist ein Röntgenkontrastmittel zur Anwendung an Erwachsenen, Frühgeborenen, Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen bei der

- Kardioangiographie,
- Arteriographie,
- Phlebographie,
- Urographie,
- CT-Kontrastverstärkung,
- Zervikal-Myelographie und Computertomographie der basalen Zisternen nach erfolgter subarachnoidaler Instillation,
- Arthrographie,
- Hysterosalpingographie,
- Sialographie,
- Untersuchungen des Gastrointestinaltrakts.

Sowie zur Anwendung bei Erwachsenen in der

kontrastverstärkten Mammographie (CEM) zur Beurteilung und Erkennung bekannter oder vermuteter Läsionen der Brust, als Ergänzung zur Mammographie (mit oder ohne Ultraschall) oder als Alternative zur Magnetresonanztomographie (MRT), wenn eine MRT kontraindiziert oder nicht verfügbar ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung hängt von der Art der Untersuchung, dem Alter, dem Gewicht, der Herzleistung und dem Allgemeinzustand des Patienten sowie der angewendeten Methode ab. Üblicherweise werden die gleiche Jodkonzentration und das gleiche Volumen wie bei anderen gängig eingesetzten, jodierten Röntgenkontrastmitteln verwendet.

Die Gesamtdosis von 1,5 g Jod pro kg Körpergewicht sollte pro Untersuchungstag nicht überschritten werden. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr vor und nach der Verabreichung sollte, wie auch bei anderen Kontrastmitteln, gewährleistet sein.

Die folgenden Dosierungen können als Richtlinie angesehen werden:

Richtlinien für die intravenöse Anwendung

Indikation	Konzentration	Volumen	Kommentar
Urographie			
Erwachsene:	300 mg J/ml oder 350 mg J/ml	40-80 ml 40-80 ml	80 ml können in ausgewählten Fällen überschritten werden.
Kinder < 7 kg:	300 mg J/ml	3 ml/kg	
Kinder und Jugendliche > 7 kg:	300 mg J/ml	2 ml/kg (max. 40 ml)	
Phlebographie (Bein)	300 mg J/ml	20-100 ml/Bein	
Digitale Subtraktions-Angiographie	300 mg J/ml oder 350 mg J/ml	20-60 ml/Inj. 20-60 ml/Inj.	
Kontrastverstärkte Mammographie (CEM)	300 mg J/ml oder 350 mg J/ml	1,5 ml/kg KG 1,3 ml/kg KG	
CT-Verstärkung			
Erwachsene:	300 mg J/ml oder 350 mg J/ml	100-200 ml 100-150 ml	Jod-Gesamtmenge üblicherweise 30-60g
Kinder und Jugendliche:	300 mg J/ml	1-3 ml/kg KG bis zu 40 ml	In einzelnen Fällen können bis zu 100 ml verabreicht werden.

Richtlinien für die intraarterielle Anwendung

Indikation	Konzentration	Volumen	Kommentar
Arteriographie			
Aortographie des Aortenbogens	300 mg J/ml	30-40 ml/Inj.	Das Volumen/Injektion hängt von der Injektionsstelle ab.
selektive cerebrale Aortographie	300 mg J/ml	5-10 ml/Inj.	
femoral	350 mg J/ml 300 mg J/ml oder 350 mg J/ml	40-60 ml/Inj. 30-50 ml/Inj.	
verschiedene	300 mg J/ml	abhängig von der Art d. Untersuchung	
Kardioangiographie			
<u>Erwachsene:</u> Injektion in den linken Ventrikel oder in die Aortenwurzel	350 mg J/ml	30-60 ml/Inj.	
selektive koronare Arteriographie	350 mg J/ml	4-8 ml/Inj.	
<u>Kinder und Jugendliche:</u>	300 mg J/ml oder 350 mg J/ml	abhängig von Alter, Gewicht u. Pathologie (max. 8 ml/kg)	
Digitale Subtraktions-Angiographie	300 mg J/ml	1-15 ml/Inj.	Abhängig von der Injektionsstelle können gelegentlich große Volumina bis zu 30 ml verwendet werden.

Richtlinien für die intrathekale Anwendung

Indikation	Konzentration	Volumen	Kommentar
Zervikale Myelographie (Lumbalinjektion)	300 mg J/ml	7-10 ml/Inj.	
Zervikale Myelographie (laterale zervikale Injektion)	300 mg J/ml	6- 8 ml	

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

Richtlinien für Körperhöhlen

Indikation	Konzentration	Volumen	Kommentar
Arthrographie	300 mg J/ml oder 350 mg J/ml	5-15 ml 5-10 ml	
Hysterosalpingographie	300 mg J/ml	15-25 ml	
Sialographie	300 mg J/ml	0,5- 2 ml	
<u>Gastrointestinale Untersuchungen</u>			
Zum Einnehmen			
<i>Erwachsene:</i>	350 mg J/ml	individuell	
<i>Kinder und Jugendliche:</i> Oesophagus	300 mg J/ml oder 350 mg J/ml	2- 4 ml kg KG 2- 4 ml kg KG	Max. Dosis 50 ml Max. Dosis 50 ml
<i>Frühgeburten:</i>	350 mg J/ml	2- 4 ml kg KG	
Rektale Anwendung <i>Kinder und Jugendliche:</i>	Mit Leitungswasser auf 100-150 mg J/ml verdünnen.	5-10 ml kg KG	Beispiel: Verdünnen von Accupaque 300 oder 350 mit Leitungswasser 1:1 oder 1:2.

Indikation	Konzentration	Volumen	Kommentar
CT-Kontrastverstärkung Zum Einnehmen <i>Erwachsene:</i>	Mit Leitungswasser auf ca. 6 mg J/ml verdünnen.	800-2000 ml d. verdünnten Lösung über gewisse Zeit	Beispiel: Verdünnen von Accupaque 300 oder 350 mit Leitungswasser 1: 50.
<i>Kinder und Jugendliche:</i>	Mit Leitungswasser auf ca. 6 mg J/ml verdünnen.	15-20 ml/kg KG der verdünnten Lösung	
Rektale Anwendung <i>Kinder und Jugendliche:</i>	Mit Leitungswasser auf ca. 6 mg J/ml verdünnen.	individuell	

Art der Anwendung:

Zur intravenösen, intraarteriellen und intrathekalen Anwendung, zum Einnehmen und zum Einbringen in Körperhöhlen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Manifeste Hyperthyreose
- Schwerwiegende Reaktionen auf Accupaque in der Anamnese.
- Accupaque 300 mg J/ml und 350 mg J/ml sind nicht geeignet für die Myelographie bei Kindern bis zu 14 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung nicht-ionischer monomerer Kontrastmittel im Allgemeinen:

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

Überempfindlichkeit

Allergie, Asthma oder unerwünschte **Reaktionen** auf jodierte Kontrastmittel in der Vergangenheit sind ein Hinweis für besondere Vorsicht. Vor jeder Anwendung von Kontrastmitteln muss daher eine detaillierte Anamnese erhoben werden. Bei Patienten mit allergischer Diathese und bei Patienten mit bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Indikation besonders streng zu stellen. Eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden oder Histamin H1- und H2-Antagonisten könnte bei Patienten mit Intoleranzrisiko in Erwägung gezogen werden. Diese können allerdings einen anaphylaktischen Schock unter Umständen nicht verhindern und können sogar die ersten Symptome maskieren. Bei Patienten mit Bronchialasthma ist insbesondere das Risiko des Auftretens von Bronchospasmen erhöht.

Das Risiko schwerwiegender Reaktionen im Zusammenhang mit der Anwendung von Accupaque wird als gering angesehen. Dennoch können jodierte Kontrastmittel schwerwiegende, lebensbedrohliche, tödliche **anaphylaktische** / anaphylaktoide Reaktionen oder andere **Überempfindlichkeitsreaktionen** bewirken. Unabhängig von Menge und Art der Verabreichung können Symptome wie Angioödem, Konjunktivitis, Husten, Juckreiz, Rhinitis, Niesen und Urtikaria Anzeichen einer schwerwiegenden behandlungsbedürftigen anaphylaktoiden Reaktion sein. Daher muss für den Fall, dass schwerwiegende Reaktionen auftreten, im Vorhinein für entsprechende Maßnahmen, wie die nötigen Medikamente, apparative Ausstattung, medizinische Erfahrung und geschultes Personal für Sofortmaßnahmen, gesorgt werden. Bei drohendem Schockzustand muss die Verabreichung des Kontrastmittels sofort unterbrochen und – falls notwendig – eine gezielte intravenöse Therapie eingeleitet werden. Es ist empfehlenswert, immer eine Verweilkanüle oder einen Katheter für einen schnellen intravenösen Zugang während des gesamten Röntgenvorganges einzusetzen.

Patienten, die β -Adrenozeptor-Blocker verwenden, insbesondere Asthmatiker, können eine niedrigere Schwelle für Bronchospasmen haben und weniger auf eine Behandlung mit Beta-Agonisten und Adrenalin ansprechen, was die Verwendung höherer Dosen erforderlich machen kann. Bei diesen Patienten können auch atypische Symptome einer Anaphylaxie auftreten, die als vagale Reaktion missinterpretiert werden können.

Überempfindlichkeitsreaktionen manifestieren sich gewöhnlich in Form von nicht schweren respiratorischen Symptomen oder Hautsymptomen, wie leichte 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, aber diese Fälle sind selten lebensbedrohlich und betreffen vor allem die Haut.

Beobachtungszeit:

Nach der Kontrastmittel-Verabreichung muss der Patient zumindest 30 Minuten lang unter Beobachtung stehen, da erfahrungsgemäß in dieser Zeit die Mehrzahl der schweren Zwischenfälle auftritt.

Störungen des Gerinnungssystems

Schwerwiegende, selten tödliche thromboembolische Ereignisse, die zu Myokardinfarkten und Schlaganfällen führten, wurden während angiokardiographischer Untersuchungen mit ionischen und nicht-ionischen Kontrastmitteln berichtet. Bei der Durchführung von Gefäßkathetereingriffen ist sorgfältig auf die angiographische Technik zu achten und der Katheter häufig zu spülen (z.B. mit heparinisierte Kochsalzlösung), um das Risiko von Thrombosen und Embolien aufgrund der Untersuchung zu minimieren.

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.

Die Untersuchung ist so kurz wie möglich zu halten.

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

In-vitro haben nicht-ionische Kontrastmittel einen schwächeren gerinnungshemmenden Effekt als ionische Kontrastmittel.

Hydratation

Es muss vor und nach der Kontrastmittelverabreichung für eine ausreichende **Hydratisierung** gesorgt werden. Gegebenenfalls sollte eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr erfolgen, bis die Ausscheidung des Kontrastmittels erfolgt ist. Dies gilt besonders für Patienten mit Dys- und Paraproteinämien wie multiplum Myelom, Diabetes mellitus, Nierenfunktionsstörung, Hyperurikämie, sowie für Säuglinge, Kleinkinder, ältere Patienten (**Säuglinge**: Alter < 1 Jahr; ältere Patienten ≥ 65 Jahre) und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand. Bei gefährdeten Patienten muss der Wasser- und Elektrolythaushalt kontrolliert und auf Symptome eines Abfalls des Serum-Calciumspiegels geachtet werden.

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

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Vorsicht ist ebenfalls geboten bei Patienten mit **schwerwiegenden Herzerkrankungen** / Herz-Kreislauf-Erkrankungen und **pulmonaler Hypertension**, da sie hämodynamische Veränderungen oder Arrhythmien entwickeln können. Dies gilt vor allem nach intrakoronarer, links- und rechtsventrikulärer Kontrastmittelapplikation (siehe auch Abschnitt 4.8).

Für kardiale Reaktionen besonders prädestiniert sind Patienten mit Herzinsuffizienz, schwerer koronarer Herzkrankheit, instabiler Angina pectoris, Erkrankungen der Herzklappen, vorausgegangenem Herzinfarkt, koronaren Bypassen und 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.

ZNS-Störungen

Patienten mit einer **akuten cerebralen Erkrankung**, einem Tumor oder einer **Epilepsieanamnese** sind für das Auftreten eines plötzlichen Anfalls prädisponiert und bedürfen besonderer Aufsicht. Auch **Alkoholiker** und **Drogenabhängige** weisen ein erhöhtes Risiko für Anfälle und neurologische Reaktionen auf.

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

Eine kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie kann sich durch Symptome und Anzeichen einer neurologischen Dysfunktion manifestieren (siehe Abschnitt 4.8). Die Symptome treten normalerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Verabreichung von Iohexol auf und klingen im Allgemeinen innerhalb von Tagen ab.

Faktoren, die die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke erhöhen, erleichtern den Übergang von Kontrastmitteln in das Gehirngewebe und können zu möglichen ZNS-Reaktionen führen, beispielsweise Enzephalopathie.

Vorsicht ist geboten bei intravasaler Applikation bei Patienten mit einem akuten Hirninfarkt oder akuten intrakraniellen Blutungen sowie bei Patienten mit Erkrankungen, die eine gestörte Blut-Hirn-Schranke zur Folge haben, und bei Patienten mit Hirnödemen, akuter Demyelinisation oder fortgeschrittener cerebraler Atherosklerose.

Bei Verdacht auf eine kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie muss die Verabreichung von Iohexol abgebrochen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Neurologische Symptome, die durch Metastasen, degenerative oder entzündliche Prozesse verursacht werden, können durch Kontrastmittelgabe verstärkt werden.

Patienten mit symptomatischen cerebrovaskulären Erkrankungen, vorausgegangenem Schlaganfall oder häufigen vorübergehenden ischämischen Anfällen weisen ein erhöhtes Risiko für kontrastmittelinduzierte neurologische Komplikationen nach intraarterieller Injektion auf. Durch intraarterielle Injektion von Kontrastmitteln können Vasospasmen und daraus folgende cerebrale ischämische Phänomene hervorgerufen werden.

Bei wenigen Patienten traten vorübergehender **Hörverlust** oder sogar Taubheit nach einer Myelographie auf, die auf einen Druckabfall der Spinalflüssigkeit durch die lumbale Punktion selbst zurückgeführt werden.

Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung von iodhaltigen Kontrastmitteln kann zu einer Erhöhung des Serum Kreatinin-Wertes und akuter Nierenschädigung führen. Um diesen Ereignissen nach einer Kontrastmittelverabreichung vorzubeugen, muss besondere Vorsicht bei Risikopatienten, nämlich solchen mit vorbestehender **Niereninsuffizienz** und **Diabetes mellitus**, geübt werden. Andere prädisponierende Faktoren sind: vorausgegangenes Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe, Nierenerkrankungen in der Anamnese, Alter über 60 Jahre, Dehydratation, fortgeschrittene Gefäßsklerose, dekompensierte Herzinsuffizienz, hohe Kontrastmitteldosen und Mehrfachinjektionen, direkte Kontrastmittelverabreichung in die Arteria renalis, Exposition mit weiteren Nephrotoxinen, schwere und chronische Hypertonie, Hyperurikämie, **Paraproteinämie** (Myelomatose, Waldenströms Makroglobulinämie, Plasmozytom) oder Dysproteinämie.

Vorbeugende Maßnahmen beinhalten:

- Identifikation von Hochrisikopatienten
- Gewährleistung einer ausreichenden Hydratisierung. Wenn nötig, durch Aufrechterhaltung einer i.v. Infusion vom Zeitpunkt vor der Untersuchung bis zum Zeitpunkt, an dem das Kontrastmittel durch die Nieren ausgeschieden ist.
- Vermeidung zusätzlicher Belastung für die Nieren in Form nephrotoxischer Medikamente, oraler cholecystographischer Mittel, arterieller Abklemmung, renaler arterieller Angioplastie oder größerer chirurgischer Eingriffe, bevor das Kontrastmittel ausgeschieden ist.
- Reduktion der Dosis auf ein Minimum.
- Aufschieben einer weiteren Kontrastmittel-Untersuchung, bis die Nierenfunktion wieder jener vor der Untersuchung entspricht.

Patienten mit **Hämodialyse** können Kontrastmittel für radiologische Untersuchungen erhalten, da diese mittels Dialyse eliminiert werden können. Eine Abstimmung des Zeitpunktes der Kontrastmittelinjektion mit dem Zeitpunkt der Hämodialyse ist nicht notwendig.

Patienten mit Diabetes, die Metformin erhalten:

Es besteht das Risiko einer Bildung von Lactatazidose bei der Anwendung von jodierten Kontrastmitteln bei diabetischen Patienten, die mit Metformin behandelt werden, besonders bei solchen mit beeinträchtigter Nierenfunktion. Um das Risiko einer Lactatazidose zu vermeiden, muss der Kreatinin-Spiegel bei Diabetes-Patienten, die mit **Metformin** behandelt werden vor der intravaskulären Anwendung eines jodierten Kontrastmittels bestimmt werden und folgende Vorsichtsmaßnahmen in Abhängigkeit der Risikofaktoren durchgeführt werden:

- (1) Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von ≥ 60 ml/min/1,73 m² (CKD 1 und 2) können weiterhin normal Metformin einnehmen
- (2) Patienten mit einer eGFR von 30-59 ml/min/1,73 m² (CKD 3)

- Patienten, die intravenöses Kontrastmittel mit einer eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² erhalten, können weiterhin normal Metformin einnehmen.
 - Bei intraarterieller Kontrastmittelgabe und wenn vor intravenöser Verabreichung die eGFR zwischen 30-44 ml/min/1,73 m² liegt, muss Metformin 48 Stunden vor Kontrastmittelgabe abgesetzt und – vorausgesetzt die Nierenfunktion hat sich nicht verschlechtert – erst 48 Stunden danach wieder aufgenommen werden.
- (3) Bei Patienten mit einer eGFR von < 30 ml/min/1,73 m² (CKD 4 und 5) oder mit einer gleichzeitigen Erkrankung, welche eine reduzierte Leberfunktion oder Hypoxie verursacht, ist Metformin kontraindiziert. Jodierte Kontrastmittel müssen vermieden werden
- (4) Bei Notfallpatienten, bei denen die Nierenfunktion entweder beeinträchtigt oder unbekannt ist, muss der Arzt die Risiken und Nutzen einer Untersuchung mit Kontrastmitteln abwägen. Metformin muss ab dem Zeitpunkt der Kontrastmittelverabreichung abgesetzt werden. Nach dem Verfahren muss der Patient auf Zeichen einer Laktatazidose beobachtet werden. Metformin sollte 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe wieder eingenommen werden, sofern Serum-Kreatinin/eGFR unverändert zum Ausgangsbefund vor Bildgebung geblieben sind

Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit sowohl schweren Nieren- als auch Leberfunktionsstörungen geboten, da diese eine signifikant verzögerte Kontrastmittel-Ausscheidung aufweisen können, die gegebenenfalls eine Hämodialyse erfordert.

Myasthenia gravis

Die Verabreichung jodierter Kontrastmittel kann die Symptome einer **Myasthenia gravis** verstärken.

Phäochromocytom

Patienten mit einem **Phäochromocytom**, an denen radiologische Untersuchungen mit Kontrastmittelgabe durchgeführt werden, müssen prophylaktisch Alpha-Blocker erhalten, um eine hypertensive Krise zu vermeiden.

Schilddrüsenfunktionsstörungen

Jodierte Kontrastmittel beeinflussen die Schilddrüsenfunktion aufgrund des in den Lösungen enthaltenen freien Jodids und des durch Deiodierung zusätzlich frei werdenden Jodids. 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; bei Patienten mit latenter Hyperthyreose (z. B. Patienten mit knotigen Strumen) und Patienten mit funktioneller Autonomie (häufig z. B. ältere Patienten, vor allem in Jodmangelgebieten) muss die Schilddrüsenfunktion bei Verdacht vor der Untersuchung geklärt werden.

Vor der Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels sollte sicher sein, dass bei dem Patienten keine Schilddrüsenszintigraphie oder Schilddrüsenfunktionstests oder eine Radiojodtherapie geplant sind, da jodhaltige Kontrastmittel unabhängig von der Art der Applikation mit Hormonbestimmungen und der Jodaufnahme durch die Schilddrüse bzw. Metastasen eines Schilddrüsenkarzinoms so lange interferieren, bis die Jodausscheidung im Urin wieder normalisiert ist. Siehe auch Abschnitt 4.5.

Schilddrüsenfunktionstests, die auf eine Hypothyreose oder transiente Suppression der Schilddrüsenfunktion hinweisen, wurden nach Verabreichung von jodierten Kontrastmitteln bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten, einschließlich Säuglingen, berichtet. Einige Patienten wurden wegen einer Hypothyreose behandelt. Siehe auch Abschnitt zu Kindern.

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.

Sichelzellenkrankheit

Bei homozygoten Sichelzellträgern können intravenös oder intraarteriell injizierte Kontrastmittel die Bildung von Sichelzellen hervorrufen.

Weitere Risikofaktoren

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

Schwere vaskuläre und neurologische Erkrankungen, insbesondere bei älteren Patienten, stellen ein Risiko für Kontrastmittelreaktionen dar.

Extravasation

Ein Extravasat des Kontrastmittels kann in seltenen Fällen zu lokalen Schmerzen, Ödemen und Erythemen führen, die sich üblicherweise ohne Folgeerscheinungen zurückbilden. Es wurden jedoch auch Entzündungserscheinungen und sogar Gewebnekrosen beobachtet. Eine Hochstellung und Kühlung der betroffenen Stelle wird als Routinemaßnahme empfohlen. Eine chirurgische Druckentlastung kann im Fall eines Kompartmentsyndroms nötig sein.

Kinder

Besondere Aufmerksamkeit gilt pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren, da eine auftretende Schilddrüsenunterfunktion im frühen Alter die Motorik, das Hören und die kognitive Entwicklung beeinträchtigen kann und möglicherweise eine vorübergehende T4-Ersatztherapie erforderlich ist.

Die Inzidenz einer Hypothyreose bei Patienten unter 3 Jahren, die jodhaltige Kontrastmittel erhielten, liegt bei 1,3% bis 15%, abhängig vom Alter des Patienten und der Dosierung des jodhaltigen Kontrastmittels und wurde bei Neu- und Frühgeborenen häufiger beobachtet.

Die Schilddrüsenfunktion sollte bei allen pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren, insbesondere bei Früh- und Neugeborenen, nach einer Exposition mit jodhaltigen Kontrastmitteln untersucht werden. Wenn eine Hypothyreose festgestellt wird, muss die Schilddrüsenfunktion entsprechend überwacht werden.

Besonders bei Säuglingen und Kleinkindern ist vor und nach der Verabreichung von Kontrastmitteln eine geeignete Hydratisierung sicherzustellen. Nephrotoxische Medikation ist auszusetzen. Die altersabhängig reduzierte glomeruläre Filtrationsrate bei Säuglingen kann zu einer verzögerten Ausscheidung des Kontrastmittels führen.

Junge Kinder (Alter < 1 Jahr) und besonders **Neugeborene** sind anfällig für Elektrolytstörungen und hämodynamische Veränderungen.

Intrathekale Anwendung:

Nach einer **Myelographie** muss der Patient Bettruhe einhalten und mit einem etwa um 20° angehobenen Kopfende eine Stunde lang verweilen. Danach kann sich der Patient vorsichtig bewegen, wobei ein Niederbeugen vermieden werden muss. Kopf und Oberkörper müssen die ersten sechs Stunden über angehoben bleiben, falls der Patient im Bett bleibt. Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine niedere Krampfschwelle besteht, müssen während dieser Zeit

beobachtet werden. Ambulante Patienten dürfen während der ersten 24 Stunden nicht völlig allein sein.

Arteriographie

In Abhängigkeit von der verwendeten Technik kann es zur Verletzung der Arterie, Vene, Aorta und benachbarter Organe, Pleurapunktionen, retroperitonealen Blutungen, Rückenmarksverletzungen und Symptomen einer Querschnittslähmung kommen.

Maßnahmen bei Kontrastmittelzwischenfällen:

Ursache und Symptomatik

Anaphylaxie: Mastzelldegranulation führt zur Histamin- und Mediatorfreisetzung, dadurch:

Larynxödem, Angioödem, Urtikaria, Bronchospasmus, Hypoxie, Vasodilatation, Blutdruckabfall, Schock, Herzrhythmusstörungen

Überwachung

Herzfrequenz und Rhythmus, Pulsoximetrie, Blutdruck (bei Schock kontinuierliche intraarterielle Messung)

Therapie

Medikamente und Instrumente der ersten Wahl, die für einen Notfall im Untersuchungsraum bereitgehalten werden sollten:

- Sauerstoff
- Adrenalin 1:1.000
- H1-Antihistaminikum zur Injektion
- Atropin
- Beta-2-Agonist Dosier-Inhalator
- Infusionsflüssigkeiten, Kochsalz- oder Ringerlösung
- Antikonvulsive Medikamente (Diazepam)
- Blutdruckmessgerät, Beatmungsmaske

Einfache Leitlinien für die Ersttherapie akuter unerwünschter Wirkungen durch Kontrastmittel:

Übelkeit/Erbrechen

Vorübergehend: Unterstützende Maßnahmen

Heftig, anhaltend: Geeignete Antiemetika erwägen

Urtikaria

Vereinzelt, vorübergehend: Unterstützende Maßnahmen einschließlich Überwachung

Vereinzelt, anhaltend: Adäquate intramuskuläre oder intravenöse Gabe eines H1-Antihistaminikum erwägen. Benommenheit und/oder Hypotonie können auftreten.

Ausgeprägt: Die intramuskuläre Gabe von Adrenalin 1:1.000 erwägen. Bei Erwachsenen 0,1-0,3 ml (0,1-0,3 mg), bei Kindern im Alter von 6-12 Jahren die halbe Erwachsenenendosis, bei Kindern unter sechs Jahren 25 % der Erwachsenenendosis. Bei Bedarf wiederholen.

Bronchospasmus

1. Sauerstoffmaske (6-10 l/min)
2. Beta-2-Agonist Dosier-Inhalator (2-3 tiefe Inhalationen)

3. Adrenalin 1:1.000

Bei normalem Blutdruck: 0,1-0,3ml (0,1-0,3 mg) intramuskulär (bei KHK und älteren Patienten eine geringere Dosis wählen).

Bei Kindern 0,01 mg/kg bis maximal 0,3 mg

Bei niedrigem Blutdruck: 0,5 ml (0,5 mg) intramuskulär.

Bei Kindern von 6-12 Jahren 0,3 ml (0,3 mg) i.m., unter sechs Jahren 0,15 ml (0,15 mg) i.m.

Larynxödem

1. Sauerstoffmaske (6-10 l/min)

2. Adrenalin (1:1.000) intramuskulär: Erwachsene 0,5 ml (0,5 mg), bei Bedarf wiederholen.

Kinder im Alter von 6-12 Jahren 0,3 ml (0,3 mg) i.m.; unter sechs Jahren 0,15 ml (0,15 mg) i.m.

Hypotonie

1. Alleinige Hypotonie

a. Beine des Patienten hochlagern

b. Sauerstoffmaske (6-10 l/min)

c. Infusion von Flüssigkeit: Zügig Kochsalz oder Ringerlactat

d. Bei Nichtansprechen: Adrenalin 1:1000, 0,5 ml (0,5 mg) i.m., falls nötig wiederholen.

Kindern im Alter von 6-12 Jahren 0,3 ml (0,3 mg) i.m.; unter sechs Jahren 0,15 ml (0,15 mg) i.m.

2. Vagale Reaktion (Hypotonie und Bradykardie)

a. Beine des Patienten hochlagern

b. Sauerstoffmaske (6-10 l/min)

c. Atropin 0,6-1,0 mg intravenös, bei Bedarf nach 3-5 Minuten wiederholen, maximale

Gesamtdosis 3 mg (0,04 mg/kg) bei Erwachsenen. Bei Kindern 0,02 mg/kg i.v. (max. 0,6 mg pro Injektion), bei Bedarf wiederholen bis maximal 2 mg Gesamtdosis.

d. Infusion von Flüssigkeit: Zügig Kochsalz oder Ringerlactat

Generalisierte anaphylaktoide Reaktion

1. Reanimationsteam verständigen

2. Falls erforderlich Atemwege absaugen

3. Bei Hypotonie Beine des Patienten hochlagern

4. Sauerstoffmaske (6-10 l/min)

5. Intramuskulär Adrenalin 1:1000, 0,5 ml (0,5 mg) i.m. bei Erwachsenen, falls nötig

wiederholen. Kindern im Alter von 6-12 Jahren 0,3 ml (0,3 mg) i.m.; unter sechs Jahren 0,15 ml (0,15 mg) i.m.

6. Infusion von Flüssigkeit (z. B. Kochsalz, Ringerlactat)

7. H1-Blocker, z. B. Diphenhydramin 25-50 mg i.v.

Bei Schock, Herzrhythmusstörungen und Adrenalinanwendung **Defibrillatorbereitschaft!**

Kontrastverstärkte Mammographie (CEM)

Bei kontrastverstärkter Mammographie werden Patienten einer höheren Dosis ionisierender Strahlung ausgesetzt als bei Standardmammographie. Die Strahlendosis hängt ab von der Brustdicke, dem Typ des Mammographiegeräts und den Systemeinstellungen des Geräts. Die gesamte CEM-Strahlungsdosis bleibt unter dem Schwellenwert, welcher in internationalen Richtlinien für die Mammographie festgelegt ist (unter 3 mGy).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von jodhaltigen Kontrastmitteln kann zu einer vorübergehenden Einschränkung der Nierenfunktion führen, wobei dies eine Lactatazidose bei Diabetikern, die **Metformin** einnehmen, hervorrufen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die weniger als zwei Wochen zuvor mit **Interleukin-2** und Interferonen behandelt wurden, werden mit einem erhöhten Risiko für verzögerte allergische Reaktionen in Zusammenhang gebracht (Erythem, grippeähnliche Symptome oder Hautreaktionen).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten, die die Krampfschwelle erniedrigen können (bestimmte Neuroleptika, Phenothiazinderivate, einschließlich Antihistaminika, trizyklische Antidepressiva; MAO-Hemmer, Analeptika, Antipsychotika, neuroleptisch wirkende Antiemetika), kann das Risiko von Kontrastmittel-induzierten Krampfanfällen erhöht sein. Es empfiehlt sich, diese Medikamente 48 Stunden vor der Untersuchung und bis 24 Stunden nach der Untersuchung abzusetzen. Eine bestehende antikonvulsive Medikation sollte beibehalten werden.

Die Behandlung mit Betablockern kann die Schwelle für Überempfindlichkeitsreaktionen herabsetzen sowie höhere Dosen an Beta-Agonisten für die Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen erforderlich machen.

Betablocker, vasoaktive Substanzen, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten können die kardiovaskulären Kompensationsmechanismen bei Blutdruckveränderungen vermindern.

Beeinflussung diagnostischer Tests

Alle jodierten Kontrastmittel können mit Tests, die die Schilddrüsenfunktion bestimmen, interferieren, da das Jod-Bindungsvermögen der Schilddrüse mehrere Wochen lang herabgesetzt sein kann.

Hohe Kontrastmittel-Konzentrationen im Serum und im Urin können Labortests für Bilirubin, Proteine oder anorganische Substanzen (z. B. Eisen, Kupfer, Calcium und Phosphat) beeinträchtigen. Diese Substanzen dürfen daher nicht am Tag der Kontrastmitteluntersuchung bestimmt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Accupaque während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen. Eine Bewertung von experimentellen Studien an Tieren weist nicht auf eine direkte oder indirekte schädliche Wirkung hinsichtlich der Reproduktion, der embryonalen oder fötalen Entwicklung, dem Verlauf der Geburt oder der peri- und postnatalen Entwicklung hin. Da wann immer möglich, die Bestrahlung mit Röntgenstrahlen während der Schwangerschaft vermieden werden muss, sind die Vorteile einer Röntgenuntersuchung, mit oder ohne Kontrastmittel, sorgfältig gegen die möglichen Risiken abzuwiegen. Accupaque darf während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, außer wenn der Vorteil das Risiko überwiegt und der Arzt die Anwendung als unbedingt nötig erachtet. Neben der Vermeidung von Strahlenexposition ist bei der Nutzen-Risiko Abwägung für die Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel auch die Jodempfindlichkeit der fetalen Schilddrüse zu beachten.

Bei Neugeborenen, die jodierte Kontrastmittel *in utero* ausgesetzt waren, muss die Schilddrüsenfunktion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4)

Stillzeit

Kontrastmittel werden beim Menschen in geringem Ausmaß in die Muttermilch ausgeschieden, und minimale Mengen werden im Darmtrakt absorbiert. Das Stillen kann normal fortgesetzt werden, wenn der Mutter jodierte Kontrastmittel gegeben werden. Die Menge von Iohexol in der Muttermilch, die 24 Stunden nach der Injektion ausgeschieden wurde, war in einer Studie 0,5% der gewichtsgemäßen Dosis. Die Menge von Iohexol, die in den ersten 24 Stunden nach der Injektion vom Baby eingenommen wurde, entspricht nur 0,2% der Dosis bei Kindern.

Fertilität

Klinische Daten zur Fertilität sind nicht bekannt. Siehe auch Abschnitt 5.3.

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

Es ist nicht ratsam, eine Stunde nach der letzten Injektion respektive innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer intrathekalen Untersuchung ein Auto zu lenken oder Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.4). Es ist jedoch eine individuelle Beurteilung vorzunehmen, wenn anhaltende post-myelographische Symptome auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Die aufgelisteten Häufigkeiten basieren auf der Klinischen Dokumentation und den veröffentlichten groß angelegten Studien und erfassen mehr als 200.000 Patienten.

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen werden wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Allgemeine Nebenwirkungen (gelten für alle Anwendungen jodierter Kontrastmittel):

Unten sind alle möglichen allgemeinen Nebenwirkungen in Verbindung mit radiographischen Untersuchungsmethoden, die die Anwendung nichtionischer monomerer Kontrastmittel beinhalten, aufgelistet. Nebenwirkungen, die spezifisch für eine Anwendungsart sind, lesen Sie bitte in den dafür spezifischen Abschnitten nach.

Schwerwiegende Reaktionen sowie Todesfälle werden nur sehr selten beobachtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten und treten üblicherweise als leichte Atem- oder Hautbeschwerden, wie Dyspnoe, Hautausschlag, Erythem, Urtikaria, Juckreiz und Angioödem in Erscheinung. Sie können entweder sofort nach der Injektion oder bis zu einige Tage später auftreten.

Überempfindlichkeitsreaktionen können unabhängig von der Dosis und der Art der Verabreichung auftreten, und leichte Symptome einer Überempfindlichkeit können die ersten Anzeichen einer schwerwiegenden Reaktion darstellen. Die Verabreichung des Kontrastmittels muss in diesem Fall sofort abgebrochen werden und, wenn nötig, eine geeignete Therapie über den Gefäßzugang eingeleitet werden. Patienten, die Beta-Blocker einnehmen, können atypische Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion aufweisen, die als vagale Reaktion fehlinterpretiert werden können.

Der vorübergehende Anstieg von S-Kreatinin ist nach jodiertem Kontrastmittel häufig, kontrastmittelinduzierte Nephropathie kann auftreten.

Jodismus oder „Jodidmumps“ ist eine sehr seltene Komplikation von jodierten Kontrastmitteln und führt zu einer Schwellung oder Empfindlichkeit der Speicheldrüsen bis ungefähr 10 Tage nach der Untersuchung.

Erkrankungen des Immunsystems:

- Selten: Überempfindlichkeit (kann lebensbedrohlich oder tödlich sein) (einschließlich Dyspnoe, Rash, Erytheme, Urtikaria, Pruritus, Hautreaktion, Konjunktivitis, Husten, Rhinitis, Niesen, Vaskulitis, Angioödem, Larynxödem, Laryngospasmus, Bronchospasmus oder nicht-kardiogenes Lungenödem). Überempfindlichkeitsreaktionen können sofort nach Injektion auftreten und Zeichen eines beginnenden Schockzustandes sein. Hautreaktionen infolge von Überempfindlichkeit können bis zu einige Tage nach der Injektion auftreten.
- Sehr selten: Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion (kann lebensbedrohlich oder tödlich sein)
- Nicht bekannt: Anaphylaktischer/anaphylaktoider Schock (kann lebensbedrohlich oder tödlich sein)

Erkrankungen des Nervensystems:

- Gelegentlich: Kopfschmerzen
- Sehr selten: Disgeusie (vorübergehender metallischer Geschmack), vasovagale Synkope

Herzerkrankungen:

- Selten: Bradykardie

Gefäßerkrankungen:

- Sehr selten: Hypertonie, Hypotonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

- Gelegentlich: Nausea
- Selten: Erbrechen, Bauchschmerzen
- Sehr selten: Diarrhoe
- Nicht bekannt: Vergrößerung der Speicheldrüsen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

- Häufig: Hitzegefühl
- Gelegentlich: Hyperhidrose, Kältegefühl, vasovagale Reaktionen
- Selten: Pyrexie
- Sehr selten: Zittern (Schüttelfrost)

Intravaskuläre Anwendung (intraarteriell und intravenös):

Lesen Sie bitte zuerst den Abschnitt mit der Überschrift "Allgemeine Nebenwirkungen". Im Anschluss werden Nebenwirkungen beschrieben, die nur während der intravaskulären Anwendung nichtionischer monomerer Kontrastmittel beschrieben werden.

Die Art der Nebenwirkungen, die speziell während der intraarteriellen Anwendung gesehen werden, hängt von der Injektionsstelle und der verabreichten Dosis ab. Selektive Arteriographien und andere Methoden, bei denen das Kontrastmittel ein spezielles Organ in hohen Konzentrationen erreicht, können von Komplikationen in diesem speziellen Organ begleitet sein.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Nicht bekannt: Thrombozytopenie

Endokrine Erkrankungen:

Nicht bekannt: Thyrotoxikose, vorübergehender Hypothyroidismus

Psychiatrische Erkrankungen:

Nicht bekannt: Verwirrtheit, Agitation, Unruhe, Angst, Desorientierung

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Schwindel, Paresen, Paralysen,

Sehr selten: Anfälle, Bewusstseinsstörung, Schlaganfall, Stupor, sensorische Störungen (einschließlich Hypoästhesie), Parästhesie, Tremor

Nicht bekannt: Amnesie, vorübergehende motorische Dysfunktion (einschließlich Sprechstörung, Aphasie, Dysarthrie kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie).

Augenerkrankungen:

Selten: Sehstörung (einschließlich Diplopie, verschwommenes Sehen), Photophobie

Nicht bekannt: Vorübergehende kortikale Blindheit

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Nicht bekannt: Vorübergehender Hörverlust

Herzkrankungen:

Selten: Herzrhythmusstörungen (einschließlich Bradykardie, Tachykardie)

Sehr selten: Myokardinfarkt, Brustschmerz

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

Gefäßkrankungen:

Sehr selten: Erröten

Nicht bekannt: Schock, Arterialspasmus, Thrombophlebitis, venöse Thrombose

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig: Transiente Veränderungen der Atemfrequenz, Atemnot

Selten: Husten, Atemstillstand

Sehr selten: Dyspnoe

Nicht bekannt: Schwere respiratorische Symptome und Zeichen, Lungenödem, Schocklunge, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Apnoe, Aspiration, Asthmaattacke

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Selten: Diarrhoe

Nicht bekannt: Verschlechterung einer Pankreatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria

Nicht bekannt: bullöse Dermatitis, Stevens-Johnson Syndrom, Erythema multiforme, toxische Epidermalnekrolyse, akute generalisierte exanthematöse Pustulose, Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Aufblühen einer Psoriasis, Erythem, Arzneimittlexanthem, Exfoliation der Haut

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Nicht bekannt: Arthralgie, Muskelschwäche, Krämpfe der Skelettmuskulatur, Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: akute Nierenschädigung

Nicht bekannt: erhöhter Kreatininspiegel im Blut

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Schmerz oder Unbehagen

Selten: Asthenische Zustände (einschließlich Unwohlsein, Müdigkeit)

Nicht bekannt: Reaktionen am Verabreichungsort

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Nicht bekannt: Jodismus

Intrathekale Anwendung

Lesen Sie bitte zuerst den Abschnitt mit der Überschrift "Allgemeine Nebenwirkungen". Im Anschluss werden Nebenwirkungen beschrieben, die nur während der intrathekalen Anwendung nichtionischer monomerer Kontrastmittel beschrieben werden.

Nebenwirkungen nach einer intrathekalen Anwendung können verzögert auftreten und einige Stunden oder sogar Tage nach der Untersuchung zu Tage treten. Die Häufigkeit ist mit jener der alleinigen Lumbalpunktion vergleichbar.

Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindel können größtenteils auf einen Druckabfall im subarachnoidalen Raum, bedingt durch ein Auslaufen an der Einstichstelle, zurückgeführt werden. Eine übermäßige Entnahme von Cerebrospinalflüssigkeit ist zu vermeiden, um den Druckabfall zu minimieren.

Psychiatrische Erkrankungen:

Nicht bekannt: Verwirrtheit, Angst, Agitation, Desorientierung

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen (können schwer sein und lang anhalten)

Gelegentlich: Aseptische Meningitis (einschließlich chemische Meningitis)

Selten: Anfälle, Schwindel

Nicht bekannt: Meningismus, Status epilepticus, motorische Dysfunktion (einschließlich Sprechstörung, Aphasie, Dysarthrie), Parästhesie, Hypoästhesie, sensorische Störung, Kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie

Augenerkrankungen:

Nicht bekannt: Vorübergehende kortikale Blindheit, Photophobie

Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths:

Nicht bekannt: Vorübergehender Hörverlust

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, Erbrechen

Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Selten: Nackenschmerzen, Rückenschmerzen
Nicht bekannt: Muskelspasmus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Selten: Schmerzen in den Extremitäten
Nicht bekannt: Beschwerden am Verabreichungsort

Anwendung in Körperhöhlen

Lesen Sie bitte zuerst den Abschnitt mit der Überschrift "Allgemein ". Im Anschluss werden Nebenwirkungen beschrieben, die nur während der Anwendung nichtionischer monomerer Kontrastmittel in Körperhöhlen beschrieben werden.

Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP):

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Pankreatitis, erhöhte Blutamylase

Orale Anwendung:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Diarrhoe
Häufig: Übelkeit, Erbrechen
Gelegentlich: Bauchschmerzen

Hysterosalpingographie (HSG):

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Unterbauchschmerzen

Arthrographie:

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Nicht bekannt: Arthritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Schmerzen

Herniographie:

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Nicht bekannt: Schmerzen nach dem Verfahren

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Thrombo-embolische Komplikationen wurden in Zusammenhang mit kontrastunterstützter Angiographie von Koronar-, Zerebral-, Renalartherien und peripheren Arterien berichtet. Das Kontrastmittel kann zu den Komplikationen beigetragen haben (siehe Abschnitt 4.4).

Komplikationen des Herzes betreffend einschließlich akutem Herzinfarkt wurden während oder nach der kontrastunterstützten Koronarangiographie berichtet. Ältere Patienten oder Patienten mit schwerer Erkrankung der Koronararterien, instabiler Angina pectoris und linksventrikulärer Dysfunktion hatten ein höheres Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

In sehr seltenen Fällen kann das Kontrastmittel die Blut-Hirn-Schranke passieren, was zu einer Aufnahme von Kontrastmittel in den zerebralen Kortex führt, was eine kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie verursachen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Die Symptome umfassen unter anderem Kopfschmerzen, Sehstörungen, kortikale Blindheit, Krampfanfälle, Verwirrtheit, Orientierungslosigkeit, Somnolenz, Bewusstlosigkeit, Koma, Koordinationsverlust, Hemiparese, Sprachstörungen, Aphasie, Amnesie und Hirnödem. Die Symptome treten normalerweise innerhalb von Minuten bis 24 Stunden nach der Verabreichung auf. In den meisten Fällen hielten die Reaktionen wenige Stunden bis zu 72 Stunden an.

Anaphylaktoide Reaktionen und anaphylaktischer Schock können zu ausgeprägter Hypertonie und den damit verbundenen Symptomen und Zeichen wie hypoxischer Enzephalopathie, Nieren- und Leberversagen führen (siehe Abschnitt 4.4).

In einigen Fällen hat eine Extravasation von Kontrastmittel lokale Schmerzen und Ödeme verursacht, die gewöhnlich vergingen ohne Folgen. Entzündung, Gewebnekrosen und Kompartmentsyndrom traten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder:

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

Besonders bei Säuglingen und Kleinkindern ist vor und nach der Verabreichung von Kontrastmitteln eine geeignete Hydratisierung sicherzustellen. Nephrotoxische Medikation ist auszusetzen. Die altersabhängig reduzierte glomeruläre Filtrationsrate bei Säuglingen kann zu einer verzögerten Ausscheidung von Kontrastmittel führen.

Besonders Säuglinge (Alter < 1 Jahr) sind anfällig für Elektrolytstörungen und hämodynamische Veränderungen.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Präklinische Daten weisen auf eine hohe Sicherheit von Accupaque hin, und es wurde keine obere Dosisgrenze für eine routinemäßige intravaskuläre Anwendung festgesetzt. Eine symptomatische Überdosierung ist bei nierengesunden Patienten unwahrscheinlich, außer der Patient erhielt eine Dosis von über 2000 mg J/kg Körpergewicht innerhalb eines begrenzten Zeitraumes. Die Dauer der Untersuchung ist für die Nierenverträglichkeit hoher Kontrastmitteldosen ($t_{1/2}$ ca. 2 Stunden) wichtig. Eine irrtümliche Überdosierung tritt am wahrscheinlichsten bei komplexen angiographischen Untersuchungen bei Kindern auf, im speziellen, wenn mehrere Injektionen mit Kontrastmittel in hoher Konzentration verabreicht werden.

Im Fall einer Überdosierung muss jegliches daraus resultierende Wasser- oder Elektrolyt-Ungleichgewicht korrigiert werden. Die Nierenfunktion sollte die darauf folgenden 3 Tage beobachtet werden. Wenn nötig, muss eine Hämodialyse durchgeführt werden, um das überschüssige Kontrastmittel auszuschleiden. Es gibt kein spezifisches Antidot, die Behandlung der Überdosis erfolgt symptomatisch.

Intrathekale Anwendung:

Bei einer Überdosierung kann es zu einer cerebralen und spinalen Symptomatik kommen (z. B. epileptische Anfälle, Myoklonien). Die Therapie besteht in der Sicherung aller vitalen Funktionen und einer symptomatischen Therapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: wasserlösliche nephrotrope niederosmolare Röntgenkontrastmittel, ATC-Code: V08AB02

Iohexol ist ein nicht-ionisches, monomeres, trijodiertes, wasserlösliches Röntgenkontrastmittel.

Für die meisten nach einer intravenösen Injektion von Iohexol an gesunden Probanden untersuchten hämodynamischen, klinisch-chemischen Parameter sowie für die Gerinnungsparameter wurde keine signifikante Abweichung von den Werten vor der Injektion gefunden. Die wenigen bei den Laborparametern beobachteten Veränderungen waren geringfügig und werden als klinisch nicht relevant angesehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Annähernd 100 % des intravenös injizierten Iohexol wird bei Patienten mit normaler Nierenfunktion innerhalb von 24 Stunden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die maximale Iohexol-Konzentration im Urin wird etwa 1 Stunde nach der Injektion erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion etwa 2 Stunden. Es wurden keine Metaboliten gefunden.

Die Proteinbindung von Accupaque ist gering (weniger als 2 %), sodass sie klinisch nicht relevant ist und daher vernachlässigt werden kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Iohexol weist bei Mäusen und Ratten nach einmaliger intravenöser Verabreichung eine sehr niedrige Toxizität auf. Tierstudien haben gezeigt, dass Iohexol eine sehr geringe Proteinbindung

hat und von den Nieren gut vertragen wird. Die kardiovaskuläre Toxizität und die Neurotoxizität sind niedrig. Die Eigenschaft, Histamin freizusetzen und die gerinnungshemmende Aktivität sind geringer ausgeprägt als bei ionischen Kontrastmitteln.

Eine Auswertung tierexperimenteller Studien gibt keine Hinweise für direkte oder indirekte schädigende Wirkungen in Hinblick auf die Reproduktion, die Entwicklung des Embryos oder Feten, den Verlauf der Schwangerschaft und die peri- und postnatale Entwicklung. Weiters konnte keine mutagene Wirkung nachgewiesen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol
Natriumcalciumedetat
5 M Salzsäurelösung zur pH-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Obwohl keine Inkompatibilitäten gefunden wurden, sollte Accupaque nicht direkt mit anderen Medikamenten gemischt werden. In solchen Fällen sollte eine separate Spritze verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Anbruchstabilität:

Nicht verwendete Lösungen verwerfen. Jedes Fläschchen nur bei einem Patienten bzw. nur in Verbindung mit einem Injektomaten verwenden. Nur zur einmaligen Entnahme.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei 2-30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und sekundären Röntgenstrahlen zu schützen.

Das in Durchstechflaschen und Infusionsflaschen verpackte Produkt kann bei 37°C bis zu drei Monate lang vor der Anwendung gelagert werden.

Das in Plastikampullen und Plastikflaschen verpackte Produkt kann bei 37°C bis zu einem Monat vor der Anwendung gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 x 10 ml, 10 x 20 ml in Durchstechflaschen

10 x 50 ml, 10 x 75 ml, 10 x 100 ml, 10 x 200 ml und 6 x 500 ml in Infusionsflaschen.

Beide Behältnisse sind aus farblosem hochbeständigem Borsilikatglas (Ph.Eur. Type I) hergestellt, mit einem Halobutyl-Gummistopfen (Ph.Eur. Type I, latexfrei) verschlossen und mit einer kombinierten "Schnipp-Abriss-Versiegelungs-Kappe aus Plastik" versiegelt.

10 x 10 ml, 10 x 20 ml, 10 x 50 ml in Plastikampullen (Polypropylen) mit einem Drehverschluss.
50 ml, 10 x 50 ml, 10 x 75 ml, 10 x 100 ml, 10 x 150 ml, 10 x 175 ml, 10 x 200 ml und 6 x 500 ml in Plastikflaschen (Polypropylen) mit Gummistopfen (latexfrei) und Schraubverschluss.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wie alle parenteralen Produkte sollte Accupaque vor der Anwendung visuell auf Partikel, Verfärbung und Unversehrtheit des Behältnisses untersucht werden.

Das Produkt sollte unmittelbar vor der Verwendung in die Spritze aufgezogen werden. Die Durchstechflaschen sind nur für eine einmalige Anwendung vorgesehen, und nicht benötigte Mengen müssen verworfen werden.

Öffnungshinweise für die Plastikflasche:

Den Abziehring langsam nach oben und hinten biegen und dann in Pfeilrichtung abziehen.

Öffnungshinweise für die Plastikampulle:

1. Vor dem Öffnen Flüssigkeit aus dem Ampullenhals entfernen. Dies kann durch eine einmalige ruckartige Bewegung nach unten erfolgen oder indem Luft in den Hals gepresst wird.
2. Die Spitze abdrehen.
3. Die Spritze mit der Öffnung nach unten direkt am Ampullenhals ansetzen.
4. Bei mit der Öffnung nach unten gestellter Ampulle, Kolben der Spritze ziehen, um das Kontrastmittel zu entnehmen.
5. Drehen, sodass sich die Spritze über der Ampulle befindet und abtrennen.

Hinweise für die Großflasche zu 500 ml:

Das Kontrastmittel darf nur in Verbindung mit einem Injektomaten verwendet werden. Der Schlauchteil vom Injektomaten zum Patienten (Patientenschlauch) muss nach jeder Untersuchung ausgewechselt werden, da eine Kontamination mit Blut nicht ausgeschlossen werden kann.

Reste der in der Flasche verbleibenden Kontrastmittellösung sowie Anschlusschläuche und alle Einmalartikel des Injektorsystems sind am Ende des Untersuchungstages zu verwerfen. Ergänzende Vorgaben des jeweiligen Geräteherstellers sind unbedingt zu beachten.

Hinweise für die Infusionsflasche zu 200 ml und die Plastikflasche zu 200 ml:

Bei Verwendung bei mehr als einem Patienten darf das Kontrastmittel nur in Verbindung mit einem Injektomaten verwendet werden. Der Schlauchteil vom Injektomaten zum Patienten (Patientenschlauch) muss nach jeder Untersuchung ausgewechselt werden, da eine Kontamination mit Blut nicht ausgeschlossen werden kann.

Reste der in der Flasche verbleibenden Kontrastmittellösung sowie Anschlusschläuche und alle Einmalartikel des Injektorsystems sind am Ende des Untersuchungstages zu verwerfen. Ergänzende Vorgaben des jeweiligen Geräteherstellers sind unbedingt zu beachten.

Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GE Healthcare Handels GmbH, Europlaza, Gebäude E, Technologiestraße 10, 1120 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-23028

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Mai 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Jänner 2013

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

NR, apothekenpflichtig.