



# ACCUPAQUE™ 240, - 300, - 350

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Siehe auch nebenstehende Tabellen

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung oder Lösung zum Einnehmen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

ACCUPAQUE™ ist bei Erwachsenen und Kindern zugelassen.

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

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

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

### 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.

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

\* PP: Polypropylen

Physikochemische bzw. physikalische Eigenschaften:

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

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.

Die Dosis richtet sich u.a. nach Alter, Gewicht, Herz- und Nierenfunktion, Allgemeinzustand, klinischer Fragestellung, Untersuchungsmethode und Untersuchungsregion.

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

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

PAQUE™ 350 einem Volumen von 4,3 ml pro kg Körpergewicht.

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

Intravasale Kontrastmittelgaben sind möglichst am liegenden Patienten vorzunehmen.

Diätempfehlungen:

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

Vortesten:

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

# ACCUPAQUE™ 240, - 300, - 350


**Art der Anwendung:**

ACCUPAQUE™ 240:

Zur intraarteriellen, intravenösen, intrakavitären oder intrathekalen Anwendung.

ACCUPAQUE™ 300, ACCUPAQUE™ 350:

Zur intraarteriellen, intravenösen oder intrakavitären Anwendung sowie zum Einnehmen.

**Intravaskuläre Anwendungen**

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

**Die Gesamtdosis von 1,5 g Iod pro kg Körpergewicht soll am Tag der Untersuchung nicht überschritten werden.**
**Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)**

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



# ACCUPAQUE™ 240, - 300, - 350

## Weitere intravaskuläre Anwendungen

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

## Intrathekale Anwendungen

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

Diazepam- oder Analgetikagabe kann bei Myelographie bei Bedarf erfolgen.

### Untersuchung

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

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

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

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

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

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

## In Körperhöhlen

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



## In Körperhöhlen (orale Anwendung)

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

## 4.3 Gegenanzeigen

ACCUPAQUE™ darf nicht angewendet werden bei

- manifester Hyperthyreose,
- schwerwiegenden Reaktionen bei früherer Anwendung von ACCUPAQUE™,
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Iohexol oder einem der sonstigen Bestandteile von ACCUPAQUE™.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Beobachtungszeitraum

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

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

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

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

## ● Hydratation

Eine ausreichende Hydratation sollte vor und nach Anwendung des Kontrastmittels sichergestellt sein; gegebenenfalls sollte eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr erfolgen, bis die Ausscheidung des Kontrastmittels erfolgt ist.

Dies gilt insbesondere für Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung, Diabetes mellitus, multiplern Myelom, Hyperurikämie sowie bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern und älteren Patienten.

## ● Neugeborene und Säuglinge

Insbesondere Säuglinge unter 1 Jahr und Neugeborene sind anfällig für Störungen im Elektrolythaushalt und hämodynamische Veränderungen.

Vorsicht ist deshalb geboten hinsichtlich der Kontrastmitteldosis, der Ausführung der Untersuchung sowie des Patientenstatus. Frühgeborene, Neugeborene, Kleinkinder und Kinder sollten sehr sorgfältig überwacht werden, da es nach der Gabe des Kontrastmittels zu einer vorübergehenden Hypothyreose kommen kann. Besonders Frühgeborene reagieren leicht auf Iod, daher ist es ratsam, die Schilddrüsenfunktion zu beobachten.

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

## ● Allergoide bzw. anaphylaktoide Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen)

Wie bei allen iodierten Röntgenkontrastmitteln können auch nach Anwendung von ACCUPAQUE™ 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 Gesichtsoedem. 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 ausführ-

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

## ● Vorbereitung auf Notfälle

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

## ● Herz-Kreislauf-Erkrankungen

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

Die Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln kann eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie, eine Verschlechterung der Nierenfunktion oder ein akutes Nierenversagen verursachen.

Daher sollte besondere Sorgfalt angewendet werden, insbesondere bei Patienten mit Nierenerkrankungen in der Anamnese, vorzeitigem Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe, bestehender Niereninsuffizienz, diabetischer Nephropathie, Alter über 60 Jahre, Dehydratation, fortgeschrittener Gefäßsklerose, dekompensierter Herzinsuffizienz, hohen Kontrastmitteldosen und Mehrfachinjektionen, direkter Kontrastmittelverabreichung in die Arteria renalis, Exposition mit weiteren Nephrotoxinen, schwerer und chronischer Hypertonie, Hyperurikämie und Paraproteinämie (z.B. Plasmozytom, Makroglobulinämie). Als präventive Maßnahmen werden empfohlen: Identifizierung von Hochrisikopatienten, Sicherstellen einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr vor und auch nach Kontrastmittelgabe, vorzugsweise durch intravasale Infusion, sowie Vermeidung aller zusätzlichen Belastungen der Niere (nephrotoxische Medikamente, orale Kontrastmittel zur Gallenblasendarstellung, Verwendung von Arterienklemmen, renale arterielle Angioplastie, große Operationen, etc.) bis das Kontrastmittel durch die Nieren ausgeschieden wurde, Reduktion der Dosis auf das unbedingt Notwendige.

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

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

Patienten mit Diabetes mellitus, die Metformin einnehmen:

Bei der Gabe von iodierten Kontrastmitteln besteht bei Patienten mit Diabetes mellitus (insbesondere bei Patienten mit diabetischer Nephropathie), die mit Metformin behandelt werden, die Gefahr eine Laktatazidose zu entwickeln, daher sollte der Serumkreatininspiegel vor der intravasculären Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln bestimmt werden.

Normale Serumkreatininwerte/normale Nierenfunktion:

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

Abnorme Serumkreatininwerte/eingeschränkte Nierenfunktion:

Die Kontrastmitteluntersuchung soll erst 48 Stunden nach Absetzen von Metformin

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

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

- Schilddrüsenfunktionsstörungen

Iodierte Röntgenkontrastmittel beeinflussen die Schilddrüsenfunktion aufgrund des in den Lösungen enthaltenen freien Iodids und des nach Applikation intrakorporal durch Deiodierung zusätzlich frei werdenden Iodids. Bei prädisponierten Patienten kann dadurch eine Hyperthyreose oder sogar eine thyreotoxische Krise induziert werden. In dieser Hinsicht gefährdet sind Patienten mit manifester, aber noch nicht erkannter Hyperthyreose, Patienten mit latenter Hyperthyreose (häufig Patienten mit knotigen Strumen) und Patienten mit funktioneller Autonomie (häufig ältere Patienten, vor allem in Iodmangelgebieten). Ist eine Verabreichung iodierter Kontrastmittel bei potentiell gefährdeten Patienten vorgesehen, so muss vor der Untersuchung die Schilddrüsenfunktion geklärt und eine Hyperthyreose oder Autonomie ausgeschlossen werden.

- Störungen des Gerinnungssystems

Katheterangiographische Kontrastmitteluntersuchungen sind mit dem Risiko verbunden, Thromboembolien zu induzieren. 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).

- Angstzustände

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

- ZNS-Störungen

Vorsicht ist geboten bei intravasculärer Applikation bei Patienten mit akutem Hirninfarkt

oder akuten intrakraniellen Blutungen sowie bei Patienten mit Erkrankungen, die eine gestörte Blut-Hirn-Schranke zur Folge haben, bei Patienten mit zerebralen Ödemen oder akuter Demyelinisation. Insbesondere akute zerebrale Pathologien, intrakranielle Tumore oder Metastasen sowie Epilepsie in der Anamnese können zu einem erhöhten Vorkommen von Krampfanfällen nach Kontrastmittelgabe führen. Durch 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 schlechtem Allgemeinzustand ist Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit Plasmozytom oder Paraproteinämie kann eine Niereninsuffizienz nach Kontrastmittelgabe auftreten. Eine ausreichende Hydratation ist obligatorisch.

Bei Patienten mit Phäochromozytom kann sich eine schwere, gelegentlich unkontrollierbare, hypertensive Krise nach intravasculärer Kontrastmittelgabe entwickeln. Für Phäochromozytom-Patienten empfiehlt sich daher die vorherige Behandlung mit Alpha-2-Blockern.

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 intrathekale Anwendung gilt zusätzlich:

Ein besonders sorgfältiges Abwägen der Indikation zur Myelographie ist notwendig bei Patienten, bei denen eine herabgesetzte Krampfschwelle vorliegt, z. B. Epileptiker und Alkoholiker, Drogenabhängige sowie Pa-



tienten, die bestimmte Medikamente wie Neuroleptika und Antidepressiva einnehmen, da in diesen Fällen neurologische Störungen begünstigt werden können. Sollte eine Myelographie erforderlich sein, ist bei solchen Patienten eine sorgfältige postradiologische Überwachung über 8 Stunden notwendig.

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

Nach jeder Untersuchung des Gehirn-Rückenmarkkanals – insbesondere höherer Abschnitte – sollte das Kontrastmittel soweit wie möglich in den Lendenbereich des Wirbelkanals abgeleitet werden. Das geschieht durch einige Minuten andauerndes aufrechtes Sitzen. Dann erfolgt die Umlagerung des Patienten ins Bett langsam mit angehobenem Kopf; der Patient bleibt hierbei völlig passiv. Um einen postpunktionellen Liquorverlust möglichst zu verhindern, soll der Patient im Allgemeinen 24 Stunden mit angehobenem Kopf unter Überwachung ruhig im Bett liegen, in den ersten Stunden bei waagerechter Lage des Rumpfes, das Kopfende um 30° erhöht. Eine strikte Bettruhe ist nicht erforderlich, aber Bücken sollte vermieden werden. Beim Auftreten von Kopfschmerzen, starkem Erbrechen, Fieber oder einer ähnlichen Störung des Wohlbefindens ist unverzüglich der Arzt zu benachrichtigen und eine entsprechende Therapie einzuleiten. Das gilt insbesondere auch für Krampfanfälle und Verwirrheitssyndrome. Solche schwerwiegenden Komplikationen sind allerdings nicht zu erwarten, wenn die Myelographie lege artis durchgeführt und die hier gegebenen Richtlinien zur Dosierung und zur postmyelographischen Nachsorge beachtet werden.

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

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Anwendung von Medikamenten, die die Krampfschwelle erniedrigen können (Phenothiazinderivate, einschließlich Antihistaminika, trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Analeptika, Antipsychotika, neuroleptisch wirkende Antiemetika), kann es zu Wechselwirkungen kommen. Es empfiehlt sich, diese Medikamente 48 Stunden vor der Untersuchung und bis 24 Stunden nach der Untersuchung abzusetzen. Eine bestehende antikonvulsive Medikation sollte beibehalten werden.

Bei Patienten, die mit **Betablockern** behandelt werden, (siehe auch Abschnitt 4.4) können Überempfindlichkeitsreaktionen in verstärkter Form auftreten, insbesondere wenn Bronchialasthma vorliegt. Darüber hinaus ist in Betracht zu ziehen, dass Patienten, die Betablocker erhalten, auf die Standardbehandlung gegen Überempfindlichkeitsreaktionen mit Beta-Agonisten möglicherweise nicht ansprechen.

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

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

#### • Beeinflussung diagnostischer Tests

Nach intravasaler Gabe iodhaltiger Kontrastmittel ist die Fähigkeit des Schilddrüsengewebes zur Aufnahme von Radioisotopen für die Schilddrüsendiagnostik bis zu zwei Wochen vermindert, in Einzelfällen auch länger.

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

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft:

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

Tierstudien zur Reproduktionstoxizität ergaben jedoch keine Hinweise auf eine fruchtschädigende Wirkung, einen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf oder die peri- und postnatale Entwicklung. Da während einer Schwangerschaft eine Strahlenexposition ohnehin möglichst vermieden werden soll, muss schon deshalb der Nutzen einer Röntgenuntersuchung – ob mit oder ohne Kontrastmittel – sorgfältig abgewogen werden. Neben der Vermeidung einer Strahlenexposition ist bei der Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel auch die Iodempfindlichkeit der fetalen Schilddrüse zu berücksichtigen.

##### Stillzeit:

Nach Gabe iodhaltiger Kontrastmittel kann das Stillen normal fortgesetzt werden. Iohexol geht nur geringfügig in die Muttermilch über, und nur minimale Mengen werden intestinal resorbiert. Die Iohexol-Menge in der Muttermilch, die in den 24 Stunden nach der Injektion ausgeschieden wurde, betrug in einer Studie 0,5% der ursprünglichen Dosis bei gewichtsadaptierter Gabe. Die Iohexol-Menge, die in den ersten 24 Stunden nach der Injektion vom Kind aufgenommen wurde, entspricht nur 0,2% der Dosis

bei Kindern. Eine schädliche Wirkung für den gestillten Säugling ist daher unwahrscheinlich.

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen können unabhängig von der Dosis und der Art der Verabreichung auftreten, und leichte Symptome einer Überempfindlichkeit können die ersten Anzeichen einer schwerwiegenden anaphylaktoiden Reaktion/Schock darstellen. Die Verabreichung des Kontrastmittels muss in diesem Fall sofort abgebrochen werden und, wenn nötig, eine geeignete Therapie über einen Gefäßzugang eingeleitet werden.

Der vorübergehende Anstieg von Serumkreatinin ist nach der Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln häufig, eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie kann auftreten.

Die aufgelisteten Häufigkeiten basieren auf der klinischen Dokumentation und veröffentlichten Studien mit hoher Patientenzahl und erfassen mehr als 90.000 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 ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### 4.8.1 Intravasale Anwendung (intraarteriell und intravenös):

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

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

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



Bei selektiven Arteriographien und anderen Methoden, bei denen das Kontrastmittel ein bestimmtes Organ in hohen Konzentrationen erreicht, kann es zu Komplikationen in diesem speziellen Organ kommen.

- **Allgemeinsymptome**

Allgemeines Wärmegefühl wurde häufig, Kopfschmerz wurde selten beobachtet. Unwohlsein und Schmerz wurden gelegentlich berichtet. Schweißausbruch, Kältegefühl sowie vasovagale Reaktionen wurden sehr selten beobachtet. Vasovagale Synkopen können auftreten.

In seltenen Fällen sind Veränderungen der Körpertemperatur (Fieber) möglich. In sehr seltenen Fällen wurde Schüttelfrost beobachtet.

Selten können asthenische Zustände (einschließlich Unwohlsein, Ermüdungserscheinung) auftreten.

- **Allergoide bzw. anaphylaktoide Reaktionen**

Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Dyspnoe, Ausschlag, Erytheme, Urtikaria, Pruritus, Hautreaktion, Vaskulitis, Angioödem, Rhinitis, Husten, Larynxödem, Laryngospasmus, Bronchospasmus oder nicht-kardiogenes Lungenödem) wurden selten beobachtet. Konjunktivitis und Niesen wurden häufig berichtet.

In seltenen Fällen können Spätreaktionen (nach Stunden oder Tagen) auftreten.

### **Anaphylaktoider Schock**

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

- **Herz-Kreislauf-Reaktionen**

Klinisch relevante Störungen von Herzfrequenz, Herzrhythmus oder Herzfunktion wurden selten beobachtet. Klinisch relevante Störungen des Blutdrucks traten sehr selten auf. Schwerwiegende kardiale Komplikationen einschließlich Herzstillstand wurden berichtet.

Nach der Injektion in Koronar-, Zerebral- oder Nierenarterien können arterielle Spasmen auftreten, die zu vorübergehender Ischämie führen.

- **Reaktionen des respiratorischen Systems**

Vorübergehende Änderungen der Atemfrequenz wurden häufig beobachtet, Husten wurde selten, Kurzatmigkeit, Atemnot, Larynxödem oder nicht kardiogenes Lungenödem wurden sehr selten beobachtet. Schwere respiratorische Symptome und

Zeichen, sowie Bronchospasmus, Laryngospasmus und Atemstillstand wurden berichtet.

- **Nierenfunktionsstörungen**

In seltenen Fällen wurden Nierenfunktionsstörungen oder akutes Nierenversagen berichtet, insbesondere bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion (siehe auch Abschnitt 4.4).

- **Reaktionen des Gastrointestinaltrakts**

Übelkeit wurde gelegentlich gesehen, Erbrechen und Diarrhö wurden selten, Geschmacksstörungen und abdominale Beschwerden wurden sehr selten beobachtet. Verschlechterung einer Pankreatitis und akute Pankreatitis wurden beobachtet.

- **Hautreaktionen**

Angioödeme, Erythem, Urtikaria oder Juckreiz wurden selten beobachtet. Eine Flush-Reaktion wurde sehr selten beobachtet. Toxische (bullöse, pustulöse und exfoliative) Hautreaktionen wurden berichtet.

- **Lokale Reaktionen**

Lokale Schmerzen können vor allem in der peripheren Angiographie auftreten. Reaktionen an der Injektionsstelle können auftreten.

Eine Kontrastmittelextravasation kann zu lokalen Schmerzen und Ödemen führen, die in der Regel folgenlos abklingen. Es wurden Fälle von Entzündungen, Gewebnekrosen und Kompartmentsyndrom beobachtet.

Thrombophlebitis und venöse Thrombosen sind selten.

Arthralgie und Rückenschmerzen wurden berichtet.

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

- **Zerebrovaskuläre Reaktionen**

Bei der zerebralen Angiographie sowie sonstigen Verfahren, bei denen das Kontrastmittel in hoher Konzentration mit dem arteriellen Blut ins Gehirn gelangt, wurden vorübergehende neurologische Komplikationen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Agitiertheit, Photophobie, Koma oder Somnolenz selten beobachtet. Enzephalopathie, Bewusstseinsstörung, (epileptische) Anfälle, Zittern, sensorische Störungen (einschließlich Hypo-, Para- oder Dysästhesien) wurden sehr selten beobachtet. Paresen, Paralyse, vorübergehende Blindheit, vorübergehender Hörverlust, Verwirrung, Desorientierung, vorübergehende Amnesie, Dysarthrie, Sprach-, Seh- und Hörstörungen traten auf.

Nach intravenöser Kontrastmittelgabe treten neurologische Komplikationen deutlich weniger auf.

- **Schilddrüsenfunktionsstörungen**

Bei manifester Schilddrüsenüberfunktion kann die Applikation von ACCUPAQUE™ zur Entgleisung der Stoffwechsellage bis hin zur thyreotoxischen Krise führen (siehe auch Abschnitt 4.4). Eine vorübergehende Schilddrüsenunterfunktion ist möglich.

- Störungen des Gerinnungssystems  
siehe Abschnitt 4.4.

### **4.8.2 Intrathekale Anwendung**

Für die intrathekale Anwendung gilt zusätzlich:

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

Selten können Nackenschmerzen und Rückenschmerzen auftreten. Kopfschmerzen wurden sehr häufig beobachtet, Übelkeit oder Erbrechen waren häufig. Die Symptome können größtenteils auf einen Druckabfall im subarachnoidalen Raum zurückgeführt werden, bedingt durch Leckage an der Punktionsstelle. Bei einigen dieser Patienten kann es zu Verwirrtheit oder zu starken, über mehrere Tage andauernden Kopfschmerzen kommen. In sehr seltenen Fällen kann es zu vorübergehendem Gehörverlust oder sogar Taubheit kommen. Eine übermäßige Entnahme von Zerebrospinalflüssigkeit sollte daher vermieden werden, um den Druckabfall zu minimieren.

Geringe lokale Schmerzen, Parästhesien oder Schmerzen im Bereich der Nervenwurzeln können an der Injektionsstelle auftreten. In seltenen Fällen sind Schmerzen der unteren Extremitäten beschrieben, Krämpfe können auftreten.

Meningiale Reizungen, die mit Photophobie und Zeichen von Meningismus einhergehen, wurden berichtet. Eine klinisch manifeste Meningitis tritt gelegentlich auf. Eine infektiöse Meningitis muss hierbei differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden. In seltenen Fällen ist das Auftreten von vorübergehenden zerebralen Dysfunktionen möglich. Diese können sich selten in Form von Krampfanfällen oder Benommenheit äußern; Enzephalopathie, Verwirrtheit, vorübergehende motorische oder sensible Funktionsstörungen und Hypoästhesie sind berichtet worden, welche in wenigen Fällen zu EEG-Veränderungen führen. Vorübergehende Blindheit kann auftreten.

Orthostatische Dysregulationen mit Blutdruckabfall und Schwindel sind möglich, insbesondere wenn die Kontrastmittelinjektion und die Myelographie am sitzenden Patienten vorgenommen werden.

Spinale Funktionsstörungen (z.B. Myoklonien, radikuläre Schmerzen, Sensibilitätsstörungen), psychoorganische Syndrome sowie Krämpfe epileptiformer Symptomatik sind sehr selten.

### **4.8.3 Anwendung in Körperhöhlen**

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



geschlossen 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.

Bei der ERCP treten häufig Pankreatitis und eine Erhöhung der Blutamylase auf.

Fälle von Arthritis wurden nach intraartikulärer Gabe berichtet.

Nach oraler Gabe werden Diarrhö sehr häufig, Übelkeit und Erbrechen häufig und Bauchschmerzen gelegentlich beobachtet.

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

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

#### 4.9 Überdosierung

Präklinische Daten weisen auf eine hohe Sicherheit von ACCUPAQUE™ hin. Es wurde keine obere Dosisgrenze für eine routinemäßige intravasculäre Anwendung ermittelt. Eine symptomatische Überdosierung ist bei nierengesunden Patienten unwahrscheinlich, außer der Patient erhielt eine Dosis von über 2 g Iod/kg Körpergewicht innerhalb eines begrenzten Zeitraumes. Die Dauer der Untersuchung ist für die Nierenverträglichkeit hoher Kontrastmitteldosen (mittlere Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) ca. 2 Stunden) wichtig. Eine irrtümliche Überdosierung tritt am ehesten bei komplexen angiographischen Untersuchungen bei Kindern auf, besonders, wenn mehrere Injektionen mit Kontrastmittel in hoher Konzentration verabreicht werden.

Eine Überdosierung kann Auswirkungen auf das Lungen- und Herz-Kreislauf-System haben und dadurch zu lebensbedrohlichen unerwünschten Wirkungen führen. Das Ziel der Behandlung einer Überdosierung wird daher die Aufrechterhaltung aller lebenswichtigen Funktionen und die sofortige Einleitung einer symptomatischen Therapie sein. Bei versehentlicher Überdosierung ist der Wasser- und Elektrolythaushalt durch Infusionen auszugleichen. Die Nierenfunktion muss mindestens über die nächsten drei Tage kontrolliert werden. Falls erforderlich, kann der überwiegende Teil des Kontrastmittels durch Hämodialyse aus dem Organismus eliminiert werden. Es gibt kein spezifisches Antidot.

#### Intrathekale Anwendung:

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

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
Monomere nichtionische Röntgenkontrastmittel  
ATC Code: V08A B02

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

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### • Verteilung

Nach intravasculärer Applikation wird ACCUPAQUE™ sehr schnell im Extrazellulärraum verteilt, die Halbwertszeit beträgt  $9 \pm 9$  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

ACCUPAQUE™ wird hauptsächlich durch glomeruläre Filtration eliminiert. In einer Studie mit 20 männlichen Probanden (Alter 18–49 Jahre) mit normaler Nierenfunktion betrug die mittlere Eliminationshalbwertszeit 121 Minuten (108–126), unabhängig von der verabreichten Dosis. Innerhalb von 24 Stunden waren 100% (99–101) unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

In einer Studie mit 10 Probanden (Alter  $70 \pm 16$  Jahre) mit altersbedingt reduzierter Nierenfunktion (Gesamtclearance  $86 \pm 29$  ml/min) waren innerhalb von 24 Stunden 87%, innerhalb von 6 Tagen 91% der injizierten Dosis von 300 mg Iod/kg Körpergewicht eliminiert.

##### • Besonderheiten

Bei terminaler Niereninsuffizienz können nichtionische Kontrastmittel durch Dialyse eliminiert werden.

##### • Applikation im Rahmen einer ERCP

Im Rahmen einer ERCP können signifikante Mengen des Kontrastmittels resorbiert werden. Quantitative Daten zu Iohexol sind nicht verfügbar. Zu möglichen systemischen Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4 sowie Abschnitt 4.8.

##### • Intrathekale Applikation

Iohexol wird schnell aus dem lumbalen Subarachnoidalraum in die epiduralen Venen ausgeschieden. Maximale Serumkonzentrationen wurden bei 6 Patienten nach 2,2 (1,7 bis 2,7) Stunden nach Applikation beobachtet.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

##### • Systemische Toxizität

Die Toxizität von Iohexol ist gering. Tierexperimentelle Untersuchungen zur systemischen Verträglichkeit nach einmaliger und wiederholter täglicher intravenöser Verabreichung ergaben keine Befunde, die gegen die in der Regel einmalige diagnostische Anwendung am Menschen sprechen.

##### • Reproduktionstoxizität, Genotoxizität

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

##### • Lokale Verträglichkeit

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

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

#### 6.2 Inkompatibilitäten

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

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dem Verfalldatum liegt eine Haltbarkeitsdauer von 3 Jahren zugrunde.

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

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

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

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

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Umkarton vor Licht sowie vor Röntgenstrahlung geschützt aufbewahren.

Für ACCUPAQUE™ in Durchstechflaschen (Polypropylen) (50–500 ml) und Durchstechflaschen (Glas) sind keine besonderen Lagerungsbedingungen hinsichtlich Temperatur erforderlich.

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

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

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Kunststoff-Flaschen:

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







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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

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

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

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

Erfahrungsgemäß wird auf Körpertemperatur erwärmtes Kontrastmittel besser vertragen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

Korrespondenzadresse:

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

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

ACCUPAQUE™ 240:  
3004004.00.00

ACCUPAQUE™ 300:  
3004002.00.00

ACCUPAQUE™ 350:  
3004003.00.00

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

26.10.2005

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2012

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin