VISIPAQUE 270 mg J/ml-parenterale Röntgenkontrastmittellösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml enthält 550 mg Iodixanol (Jodgehalt 270 mg).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 0,1 mg/ml Natriumcalciumedetat¸ 1,87 mg/ml Natriumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

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

Reine wässrige Lösungen von Iodixanol besitzen in allen klinisch relevanten Konzentrationen eine niedrigere Osmolalität als Vollblut und entsprechende Stärken nicht-ionischer monomerer Kontrastmittel. Visipaque ist durch den Zusatz von Elektrolyten isoton zu den normalen Körperflüssigkeiten. Visipaque besitzt folgende Osmolalitäts- und Viskositätswerte:

Osmolalität *) mOs/kg H_2O	Viskosität (mPa.s)		pH
37° C	20° C	37° C	
290	11,3	5,8	6,8 – 7,6

*) Methode: Dampfdruckosmometrie

Visipaque liegt in gebrauchsfertigen Injektionslösungen unterschiedlicher Konzentration (270, 320 mg J/ml) in blutisotoner Form vor.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Visipaque ist ein Röntgenkontrastmittel für die Anwendung an Erwachsenen, Frühgeborenen, Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen bei der

- Kardioangiographie
- Zerebralangiographie (konventionell)
- peripheren Arteriographie (konventionell)
- abdominalen Angiographie (i.a. DSA), Urographie
- Venographie
- CT-Kontrastverbesserung
- lumbalen, thorakalen und zervikalen Myelographie
- Arthrographie
- Hysterosalpingographie (HSG)
- Untersuchungen des Gastrointestinaltrakts.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung kann, abhängig von der Art der Untersuchung, von Alter, Gewicht, Herzfunktion und Allgemeinzustand des Patienten und der verwendeten Untersuchungstechnik variieren. Üblicherweise werden dieselbe Jodkonzentration bzw. -volumen wie bei anderen derzeit verwendeten jodierten Röntgenkontrastmitteln angewendet, jedoch wurden in einigen Studien adäquate diagnostische Informationen mit Iodixanol-Injektionen mit etwas niedrigerer Jodkonzentration erhalten. Es sollte, wie auch bei anderen Kontrastmitteln, eine adäquate Hydratation vor und nach Anwendung sichergestellt werden.

Folgende Dosierung kann als Richtlinie dienen Die intraarteriell verabreichten Dosierungen für Einfachinjektionen können wiederholt werden.

Indikation	***Konzentration mg J/ml***	***Volumen als Injektion***
Intra-arterielle Anwendung		
Arteriographie:		
Selektive zerebrale Angiographie	270/320 (1)	5 – 10 ml
Aortographie	270/320	40 – 60 ml
Periphere Arteriographie	270/320	30 – 60 ml
Selektive viscerale DSA	270	10 – 40 ml
Angiokardiographie:		
Linker Ventrikel und Aortenwurzelinjektion	320	30 – 60 ml
Selektive koronare Arteriographie	320	4 – 8 ml
Kinder und Jugendliche	270/320	Abhängig von Alter, Gewicht und Pathologie (empfohlene maximale Gesamtdosis 10 mg/kg)

Intravenöse Anwendung		
Urographie Erwachsene Kinder <7 kg Kinder >7 kg	 270/320 270/320 270/320	 40 – 80 ml (2) 2 – 4 ml/kg 2 – 3 ml/kg
Venographie	270	50 – 150 ml/Bein
CT-Kontrastverbesserung		
Kopf (Erwachsene)	270/320	50 – 150 ml
Körper (Erwachsene)	270/320	75 – 150 ml
Kinder und Jugendliche (Kopf und Körper)	270/320	2 –3 ml/kg bis zu 50 ml (in wenigen Fällen können bis zu 150 ml verabreicht werden)
Intrathekale Anwendung		
Lumbal- und Thoraxmyelographie (lumbale Injektion)	270 oder 320	10 – 12 ml (3) 10 ml (3)
Zervikalmyelographie	270 oder 320	10 – 12 ml (3) 10 ml (3)
Anwendung in Körperhöhlen		Die Dosierung muss individuell angepasst werden, um eine optimale Visualisierung zu ermöglichen.
Arthrographie	270	1 – 15 ml
Hysterosalpingographie (HSG)	270	5 – 10 ml Die empfohlene Dosierung kann um das Vielfache überschritten; z.B. verursacht durch einen Rückfluss in die Vagina (bis zu 40 ml wurden untersucht)
Gastrointestinale Untersuchungen		
Zum Einnehmen		
Erwachsene: Durchfluss	320	80 – 200 ml wurden untersucht
Oesophagus	320	10 – 200 ml
Magen	320	20 – 200 ml wurden untersucht
Kinder und Jugendliche (ab 2 Monate)	270/320	5 ml/kg bzw. 10 – 240 ml wurden untersucht
Rektal		
Kinder und Jugendliche:	270/320	30 – 400 ml wurden untersucht

(1) beide Stärken sind dokumentiert, jedoch 270 mg J/ml wird in den meisten Fällen empfohlen.
(2) in ausgewählten Fällen können 80 ml überschritten werden.
(3) um mögliche unerwünschte Reaktionen zu minimieren sollte eine Gesamtdosis von 3,2 g Jod nicht überschritten werden.

Art der Anwendung:
Das Produkt ist zur intravenösen, intraarteriellen und intrathekalen Anwendung, zum Einnehmen sowie zur Anwendung in Körperhöhlen geeignet.
Intravasale Kontrastmittelgaben sind möglichst am liegenden Patienten vorzunehmen, der nach Applikationsende noch mindestens 1/2 Stunde überwacht werden soll, weil erfahrungsgemäß die Mehrzahl aller schweren Zwischenfälle innerhalb dieser Zeit auftreten.
Kontrastmittel die vor der Applikation auf Körpertemperatur erwärmt werden, sind besser verträglich und lassen sich aufgrund der geringeren Viskosität leichter injizieren.
Der Patient sollte in den letzten zwei Stunden vor der Untersuchung nichts mehr essen.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Manifeste Hyperthyreose.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung nicht-ionischer monomerer Kontrastmittel im Allgemeinen:
Allergie, Asthma oder unerwünschte Reaktionen auf jodierte Kontrastmittel in der Vergangenheit sind ein

Hinweis für besondere Vorsicht. Bei Patienten mit Bronchialasthma ist insbesondere das Risiko des Auftretens von Bronchospasmen erhöht. Eine Vorbehandlung mit Corticosteroiden oder Histamin H_1- und H_2-Antagonisten könnte in solchen Fällen in Erwägung gezogen werden.
Das Risiko schwerwiegender Reaktionen im Zusammenhang mit der Anwendung von Visipaque wird als gering angesehen. Dennoch können jodierte Kontrastmittel anaphylaktische Reaktionen oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen bewirken. Daher sollte für den Fall, dass schwerwiegende Reaktionen auftreten, im Vorhinein für entsprechende Maßnahmen, wie die nötigen Medikamente und die verfügbare Ausstattung für Sofortmaßnahmen, gesorgt werden. Es ist empfehlenswert, immer eine Verweilkanüle oder einen Katheter für einen schnellen intravenösen Zugang während des gesamten Röntgenvorganges einzusetzen.
Nicht-ionische Kontrastmittel haben, im Vergleich zu ionischen Kontrastmitteln, eine geringere Wirkung auf das Gerinnungssystem in vitro. Beim Setzen eines Gefäßkatheters sollte peinlichst genau auf die angiographische Technik geachtet werden und der Katheter häufig durchgespült werden (z.B. mit heparinisierter Salzlösung), um das Risiko von Thrombosen und Embolien aufgrund der Untersuchung zu minimieren. Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit Homocysteinurie (Risiko der Induktion von Thromboembolien).
Es sollte 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 multiplem Myelom, Diabetes mellitus, Nierenfunktionsstörung sowie für Säuglinge, Kleinkinder und ältere Patienten. Säuglinge (Alter <1 Jahr).
Besonders Neugeborene sind anfällig für Elektrolytstörungen und hämodynamische Veränderungen.
Vorsicht ist ebenfalls geboten bei Patienten mit schwerwiegenden Herzerkrankungen und pulmonaler Hypertension, da sie hämodynamische Veränderungen oder Arrhythmien entwickeln können. Dies gilt vor allem nach intrakoronarer, links- und rechtsventrikulärer Kontrastmittelapplikation. Bei älteren Patienten und bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen treten Reaktionen mit ischämischen EKG-Veränderungen und Arrhythmien häufiger auf.
Patienten mit einer akuten cerebralen Erkrankung, einem Tumor oder einer Epilepsieanamnese sind für das Auftreten eines plötzlichen Anfalls prädisponiert und bedürfen besonderer Aufsicht. Vorsicht ist geboten bei intravasaler Applikation bei Patienten mit einem akuten Hirninfarkt oder akuten intrakraniellen Blutungen sowie bei Patienten mit Erkrankungen, die einen gestörte Blut- Hirnschranke zur Folge haben, bei Patienten mit zerebralen Ödemen oder akuter Demyelinisation. Auch Alkoholiker und Drogenabhängige weisen ein erhöhtes Risiko für Anfälle und neurologische Reaktionen auf. Bei wenigen Patienten trat ein vorübergehender Hörverlust oder sogar Taubheit nach einer Myelographie auf, die auf einen Druckabfall der Spinalflüssigkeit durch die lumbale Punktion selbst zurückgeführt werden.
Um einem akuten Nierenversagen nach einer Kontrastmittelverabreichung vorzubeugen, sollte besondere Vorsicht bei Risikopatienten, nämlich solchen mit vorbestehender Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus, geübt werden.
Patienten, die an Paraproteinämie (Myelomatose und Waldenströms Makroglobulinämie) leiden, sind diesbezüglich ebenfalls gefährdet.
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.
- Aufschieben einer weiteren Kontrastmittel-Untersuchung, bis die Nierenfunktion wieder jener vor der Untersuchung entspricht.

Um eine Lactatazidose zu vermeiden sollte der Kreatinin-Spiegel bei Diabetes-Patienten, die mit Metformin behandelt werden, vor der intravaskulären Anwendung eines jodierten Kontrastmittels bestimmt werden.
Normales Serum-Kreatinin/Normale Nierenfunktion:
Die Anwendung von Metformin sollte zum Zeitpunkt der Anwendung des Kontrastmediums abgesetzt werden und nicht früher als 48 Stunden oder bis die Nierenfunktion/Serum-Kreatinin normalisiert ist, wieder aufgenommen werden.
Abnormales Serum-Kreatinin/Eingeschränkte Nierenfunktion:
Metformin sollte abgesetzt und die Anwendung des Kontrastmittels 48 Stunden verschoben werden. Metformin sollte erst dann wieder verabreicht werden bis die Nierenfunktion/Serum-Kreatinin unverändert bleibt beziehungsweise sich gegenüber dem Ausgangsbefund nicht verschlechtert hat.
Notfallsituationen (Nierenfunktion abnormal oder unbekannt):
Der behandelnde Arzt sollte eine Nutzen/Risiko-Abwägung der Kontrastmittelanwendung vornehmen und Vorsichtsmaßnahmen sollten gesetzt werden: Metformin sollte abgesetzt werden, der Patient hydriert werden, die Nierenfunktion und der Patient auf Zeichen einer Lactatazidose beobachtet werden.
Vorübergehende Störungen der Leberfunktion sind möglich. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit sowohl schweren Nieren- als auch Leberfunktionsstörungen geboten, da diese eine signifikant verzögerte Kontrast-

mittel-Ausscheidung aufweisen können, die gegebenenfalls eine Hämodialyse erfordert.
Patienten mit Hämodialyse können Kontrastmittel für radiologische Untersuchungen erhalten. Eine Abstimmung des Zeitpunktes der Kontrastmittelinjektion mit dem Zeitpunkt der Hämodialyse ist nicht notwendig.
Die Verabreichung jodierter Kontrastmittel kann die Symptome einer Myasthenia gravis verstärken. Patienten mit einem Phäochromocytom, an denen Eingriffe durchgeführt werden, sollten prophylaktisch Alpha-Blocker erhalten, um eine hypertensive Krise zu vermeiden. Besondere Vorsicht sollte man bei Patienten mit Hyperthyreoidismus walten lassen. Patienten mit multinodaler Struma können Gefahr laufen, nach der Injektion eines jodierten Kontrastmittels einen Hyperthyreoidismus zu entwickeln. Ebenso sollte man sich der Möglichkeit bewusst sein, dass bei Frühgeburten, denen ein Kontrastmittel verabreicht wird, die Möglichkeit besteht, einen Hypothyreoidismus zu induzieren.
Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wurden Fälle schwerer Vaskulitis oder Stevens-Johnson-ähnliche Syndrome berichtet.
Ein Extravasat des Kontrastmittels kann in seltenen Fällen zu lokalen Schmerzen und Ödemen führen, die sich üblicherweise ohne Folgeerscheinungen zurückbilden. Es wurden jedoch auch Entzündungserscheinungen und sogar Gewebsnekrosen beobachtet. Eine Hochstellung und Kühlung der betroffenen Stelle wird als Routinemaßnahme empfohlen. Eine chirurgische Druckentlastung kann im Fall eines Kompartmentsyndroms nötig sein.
Zustände starker Aufregung, Angst oder Schmerzen können das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen oder kontrastmittelbedingte Reaktionen verstärken. Sehr ängstlichen Patienten kann ein Sedativum verabreicht werden.
Beobachtungszeit:
Nach der Kontrastmittel-Verabreichung sollte der Patient zumindest 30 Minuten lang unter Beobachtung stehen, da erfahrungsgemäß in dieser Zeit die Mehrzahl der schweren Zwischenfälle auftritt. Es können jedoch auch zeitverzögert Reaktionen vorkommen.
Intrathekale Anwendung:
Nach einer Myelographie sollte 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 sollten die ersten sechs Stunden über angehoben bleiben, falls der Patient im Bett bleibt. Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine niedere Krampfschwelle besteht, sollten während dieser Zeit beobachtet werden. Ambulante Patienten sollten während der ersten 24 Stunden nicht völlig allein sein.
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
– H_1-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 H_1-Antihistaminkum 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 Erwachsenendosis, bei Kindern unter sechs Jahren 25% der Erwachsenendosis. 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 Ringerlaktat
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 Ringerlaktat

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, Ringerlaktat)
7. H_1-Blocker, z.B. Diphenhydramin 25-50 mg i.v.

Bei Schock, Herzrhythmusstörungen und Adrenalinanwendung Defibrillatorbereitschaft!
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

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.
Die Anwendung von jodhaltigen Kontrastmitteln kann zu einer vorübergehenden Einschränkung der Nierenfunktion führen, wobei dies eine Lactatazidose bei Diabetikern, die Biguanide (Metformin) einnehmen, hervorrufen kann. Aus Vorsichtsgründen sollte die Einnahme von Biguaniden 48 Stunden vor der Kontrastmitteluntersuchung gestoppt werden und erst nach der Stabilisierung der Nierenfunktion wieder aufgenommen werden. (Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
Patienten, die weniger als zwei Wochen zuvor mit Interleukin-2 behandelt wurden, werden mit einem erhöhten Risiko für verzögerte allergische Reaktionen in Zusammenhang gebracht (grippeähnliche Symptome oder Hautreaktionen).
Bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, können Überempfindlichkeitsreaktionen in verstärkter Form auftreten, insbesondere wenn Bronchialasthma vorliegt. Darüber hinaus ist in Betracht zu ziehen, dass Patienten, die Betablocker erhalten, auf die Standardbehandlung gegen Überempfindlichkeitsreaktionen mit Beta-Agonisten möglicherweise nicht ansprechen.

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 sollten daher nicht am Tag der Kontrastmitteluntersuchung bestimmt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

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

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Visipaque während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen. 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.

Da, wann immer möglich, die Bestrahlung mit Röntgenstrahlen während der Schwangerschaft vermieden werden sollte, sollten die Vorteile einer Röntgenuntersuchung sorgfältig gegen die möglichen Risken abgewogen werden. Weiters sollte die Jodempfindlichkeit der fetalen Schilddrüse berücksichtigt werden. Visipaque sollte während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, außer wenn der Vorteil das Risiko überwiegt und der Arzt die Anwendung als unbedingt nötig erachtet.

Stillzeit

Im Allgemeinen kann das Stillen 48 Stunden nach Verabreichung/ Anwendung des Kontrastmittels fortgesetzt werden.

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

Es ist nicht ratsam, innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer intrathekalen Untersuchung ein Auto zu lenken oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Im Folgenden sind mögliche Nebenwirkungen in Verbindung mit radiographischen Untersuchungsmethoden, welche die Anwendung von Visipaque beinhalten, angegeben.

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Visipaque sind selten und vorübergehend. Schwere Reaktionen sowie Todesfälle wurden nur sehr selten beobachtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen treten üblicherweise als leichte Atem- oder Hautbeschwerden, wie Dyspnoe, Hautausschlag, Erythem, Urtikaria, Juckreiz, Hautreaktionen einschließlich schwere bullöse oder pustulöse Reaktionen, Angioödem, Hypotonie, Fieber, Larynxödem, Bronchospasmus oder Lungenödem in Erscheinung. Sie können entweder sofort nach der Injektion oder bis zu einigen Tagen 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 Anaphylaxie aufweisen, die als vagale Reaktion fehlinterpretiert werden können. Eine geringe vorübergehende Zunahme des Serumkreatinins ist nach der Verabreichung von Kontrastmitteln häufig, aber gewöhnlich klinisch nicht relevant.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ≥1/10,
Häufig: ≥1/100, <1/10,
Gelegentlich: ≥1/1,000, <1/100,
Selten: ≥1/10,000, <1/1,000,
Sehr selten: <1/10,000,
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Die aufgelisteten Häufigkeiten basieren auf interner klinischer Dokumentation und publizierten Studien, die mehr als 48.000 Patienten umfassen.

Intravaskulare Verabreichung:

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Überempfindlichkeit, einschließlich lebensbedrohende oder tödliche Anaphylaxie

Nicht bekannt: Anaphylaktoide Reaktion, anaphylaktischer Schock; schwere pustulöse oder bullöse Hautreaktion

Psychiatrische Erkrankungen:

Nicht bekannt: Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Kopfschmerzen

Selten: Schwindelgefühl

Sehr selten: Sensorische Störungen, einschließlich Geschmacksstörung, Parästhesie, Anfälle

Nicht bekannt: Motorischen Störung, Bewusstseinsstörung, Krämpfe, vorübergehende kontrastinduzierte Enzephalopathie einschließlich Amnesie, Halluzination, Verwirrtheit und andere neurologische Symptome

Augenerkrankungen:

Sehr selten: vorübergehende kortikale Blindheit

Herzerkrankungen:

Selten: Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, Tachykardie)

Nicht bekannt: Ventrikuläre Hypokinese, Durchblutungsstörungen des Myokards, Herzstillstand, kardiorespiratorischer Stillstand, Myokardinfarkt, Spasmen der Koronararterien

Gefäßerkrankungen:

Selten: Hypotonie
Sehr selten: Hypertonie, Ischämien
Nicht bekannt: Arterialspasmus, Thrombose, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
Selten: Husten
Sehr selten: Dyspnoe
Nicht bekannt: Nicht-kardiogenes Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen
Sehr selten: Bauchschmerzen, abdominelle Beschwerden
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Nicht bekannt: Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
Sehr selten: Akutes Nierenversagen
Nicht bekannt: Beeinträchtigung der Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Gelegentlich: Hitzegefühl
Selten: Schmerzen, Zittern (Frösteln), Pyrexiereaktionen einschließlich Kontrastmittelaustritt am Verabreichungsort
Sehr selten: Kältegefühl, asthenische Zustände (z.B. Unwohlsein, Müdigkeit)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:
Nicht bekannt: Jodismus
Intrathekale Verabreichung:
Nebenwirkungen nach einer intrathekalen Anwendung können verzögert und einige Stunden oder sogar Tage nach der Untersuchung auftreten. Die Häufigkeit ist mit jener der alleinigen Lumbalpunktion vergleichbar.
Mit anderen nicht-ionischen Kontrastmitteln wurden meningeale Reizung in Form von Photophobie und Meningismus und chemische Meningitis beobachtet. Die Möglichkeit einer infektiösen Meningitis sollte auch in Erwägung gezogen werden. Ebenso wurden sehr selten Manifestationen von vorübergehenden Störungen der Gehirnfunktion mit anderen nicht-ionischen Kontrastmitteln beobachtet. Diese umfassen Anfälle, vorübergehende Verwirrtheit oder vorübergehende motorische oder sensorische Fehlfunktion. Bei einigen Patienten traten Veränderungen im EEG auf.
Erkrankungen des Immunsystems:
Nicht bekannt: Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems:
Gelegentlich: Kopfschmerzen (können schwer und lang anhaltend sein)
Nicht bekannt: Schwindelgefühl, vorübergehende kontrastinduzierte Enzephalopathie einschließlich Amnesie, Halluzination, Verwirrtheit und andere neurologische Symptome (nach intrathekaler Anwendung)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Gelegentlich: Erbrechen
Nicht bekannt: Übelkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Nicht bekannt: Zittern, Schmerz an der Injektionsstelle
Anwendung in Körperhöhlen:
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Selten: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen
Hysterosalpingographie (HSG):
Erkrankungen des Immunsystems:
Nicht bekannt: Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems:
Häufig: Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Sehr häufig: Bauchschmerzen
Häufig: Übelkeit
Nicht bekannt: Erbrechen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Sehr häufig: Vaginalblutung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Häufig: Fieber
Nicht bekannt: Zittern, Reaktionen an der Injektionsstelle
Arthrographie:
Erkrankungen des Immunsystems:
Nicht bekannt: Überempfindlichkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Schmerz an der Injektionsstelle
Nicht bekannt: Zittern
Untersuchung des Gastrointestinaltrakts:
Erkrankungen des Immunsystems:
Nicht bekannt: Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Häufig: Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit
Gelegentlich: Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Nicht bekannt: Zittern
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
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion unwahrscheinlich. Die Dauer der Untersuchung ist für die Nierenverträglichkeit von hohen Dosen von Kontrastmitteln ($t_{1/2}$ ~ 2 Stunden) wesentlich. Im Fall einer versehentlichen Überdosierung müssen Wasser- und Elektrolytverlust mittels Infusion kompensiert werden. Die Nierenfunktion muss mindestens 3 Tage lang überwacht werden. Falls notwendig kann eine Hämodialyse durchgeführt werden, um überschüssiges Iodixanol auszuscheiden. 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: wasserlösliche nephrotrope niederosmolare Röntgenkontrastmittel
ATC-Code: V08AB09
Iodixanol ist ein nicht-ionisches, dimeres, hexajodiertes und wasserlösliches Röntgenkontrastmittel.
Das organisch gebundene Jod absorbiert nach Injektion in den Gefäßen die Strahlung.
Für die meisten nach einer intravenösen Injektion von Iodixanol 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.
Visipaque beeinflusst die Nierenfunktion bei Patienten nur geringfügig. Bei diabetischen Patienten mit Serumkreatininwerten von 1,3 – 3,5 mg/dl ergab die Anwendung von Visipaque bei 3% der Patienten eine Erhöhung des Kreatinin-Wertes von ≥0,5 mg/dl und bei 0% der Patienten eine Erhöhung von ≥1,0 mg/dl. Die Freisetzung von Enzymen (alkalische Phosphatase und N-acetyl-ß-glucosaminidase) aus den Zellen der proximalen Tubuli ist geringer als nach Injektion nicht-ionischer monomerer Kontrastmitteln. Derselbe Trend wurde auch im Vergleich zu ionischen dimeren Kontrastmitteln beobachtet. Visipaque ist auch gut nierenverträglich.
Kardisvaskuläre Parameter, wie LVEDP, LVSP, Herzfrequenz und QT-Zeit, ebenso wie der femorale Blutfluss werden nach Visipaque-Injektion weniger beeinflusst als durch andere Kontrastmittel.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung
Iodixanol wird rasch mit einer mittleren Verteilungshalbwertszeit von 21 Minuten im Körper verteilt. Das Verteilungsvolumen liegt in derselben Größenordung wie die Extrazellulärflüssigkeit. (0,26 l/kg KG), d.h., dass sich Iodixanol nur im Extrazellulärvolumen verteilt.
Biotransformation
Es wurden keine Metaboliten festgestellt. Die Proteinbindung liegt unter 2%.
Elimination
Die mittlere Eliminationshalbwertszeit liegt bei ca. 2 Stunden. Iodixanol wird hauptsächlich über die Nieren mittels glomerulärer Filtration ausgeschieden. Ca. 80% einer bei gesunden Probanden intravenös applizier-

ten Dosis können innerhalb von 4 Stunden und 97% nach 24 Stunden unverändert im Urin wieder gefunden werden. Nur ca. 1,2% der injizierten Dosis werden in den Faeces innerhalb von 72 Stunden ausgeschieden. Die maximale Konzentration im Harn wird ca. 1 Stunde nach Injektion beobachtet.

Linearität/Nicht-Linearität

Im empfohlenen Dosisbereich wurde keine dosisabhängige Kinetik beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionsstudien bei Ratten und Kaninchen haben keinen Hinweis auf eine eingeschränkte Fertilität oder teratogene Wirkung durch Iodixanol gezeigt.

In vitro Prüfungen mit Bakterien und Säugerzellen sowie ein in vivo Test (Mikronukleustest) mit Iodixanol ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol
Natriumchlorid
Calciumchlorid-Dihydrat
Natriumcalciumedetat
Salzsäurelösung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt 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

Nicht über 30° C lagern.

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

Infusionsflaschen aus Glas, Plastikflaschen und Plastikampullen können bis zu einem Monat vor Anwendung bei 37° C gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 x 20 ml, 10 x 20 ml in Durchstechflaschen.

1 x 50 ml, 10 x 50 ml, 1 x 100 ml, 10 x 100 ml, 1 x 200 ml, 10 x 200 ml, 1 x 500 ml, 1 x 500 ml, 6 x 500 ml in Infusionsflaschen.

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

1 x 10ml, 10 x 10 ml, 1 x 20 ml, 10 x 20 ml, 1 x 40 ml, 10 x 40 ml, 1 x 50 ml, 10 x 50 ml in Plastikampullen (Polypropylen) mit einem Drehverschluss.

1 x 50 ml, 10 x 50 ml, 10 x 75 ml, 10 x 100 ml, 10 x 150 ml, 10 x 200 ml,10 x 500 ml in Plastikflaschen (Polypropylen) mit Gummistopfen (latexfrei) und Schraubverschluss.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Kontrastmittel ist auf Körpertemperatur zu erwärmen. In einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Kontrastmittellösung ist zu verwerfen. Jedes Fläschchen (Plastikampulle) nur bei einem Patienten verwenden. Nur zur einmaligen Entnahme.

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 Spritze 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 Schlauchanteil 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 Anschlussschläuche und alle Einmalartikel des Injektorsystems sind am Ende des Untersuchungstages zu verwerfen. Ergänzende Vorgaben des jeweiligen Geräteherstellers sind unbedingt zu beachten.
Visipaque sollte nicht direkt mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Es sollte eine andere Spritze verwendet werden.

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

1–20723

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. Dezember 1994 / 10. September 2004.

10. Stand der Information

März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.