

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xenetix 250 mg I/ml, oplossing voor injectie

Xenetix 300 mg I/ml, oplossing voor injectie

Xenetix 350 mg I/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

	<u>Iobitridol</u>	<u>komt overeen met:</u>
XENETIX 250	548 mg / ml	250 mg I/ml
XENETIX 300	658 mg / ml	300 mg I ml
XENETIX 350	768 mg / ml	350 mg I/ml

Hulpstof met een bekend effect:

Natrium (tot en met 3,5 mg per 100 ml).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

De indicaties bij kinderen en volwassenen zijn:

Xenetix 250

- flebografie
- computertomografie (CT) van het hele lichaam
- intra-arteriële digitale subtractie angiografie (IA.DSA)

Xenetix 300

- intraveneuze urografie
- computertomografie (CT) van hersenen en van het hele lichaam
- intraveneuze digitale subtractie angiografie (IV.DSA)
- arteriografie
- angiocardiografie (ventriculografie, coronaire angiografie)
- contrast versterkte mammografie bij volwassen vrouwen

Xenetix 350

- intraveneuze urografie
- computertomografie (CT) van hersenen en van het hele lichaam
- intraveneuze digitale subtractie angiografie (IV.DSA)

- arteriografie
- angiocardiografie (ventriculografie, coronaire angiografie)
- contrast versterkte mammografie bij volwassen vrouwen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis is afhankelijk van de aard van het onderzoek en van het lichaamsgewicht en de nierfunctie van de patiënt, in het bijzonder bij kinderen.

	<u>gemiddelde dosis</u> ml / kg	<u>totaal volume</u> (min/max) ml
<u>Xenetix 250</u>		
- flebografie	2,6	150-220
- CT van het hele lichaam/borstkas	2,0	95-170
- IA.DSA	3,1	75-360

	<u>gemiddelde dosis</u> ml / kg	<u>totaal volume</u> (min/max) ml
<u>Xenetix 300</u>		
intraveneuze urografie:		
snelle IV injectie	1,2	50-100
langzame IV injectie	1,6	100
CT hersenen	1,4	20-100
CT van het hele lichaam	1,9	20-150
IV.DSA	1,7	40-270
arteriografie, cerebraal	1,8	45-210
arteriografie, extremiteiten	2,8	85-300
angiocardiografie (ventriculografie, coronaire angiografie)	1,1	70-125
contrast versterkte mammografie bij volwassen vrouwen	1,5	50-150

	<u>gemiddelde dosis</u> ml / kg	<u>totaal volume</u> (min/max) ml
<u>Xenetix 350</u>		
intraveneuze urografie	1,0	50-100
CT hersenen	1,0	40-100
CT van het hele lichaam	1,8	90-180
IV.DSA	2,1	95-250
arteriografie, perifeer	2,2	105-205
arteriografie, extremiteiten	1,8	80-190
arteriografie, buikholte	3,6	155-330
angiocardiografie (ventriculografie, coronaire angiografie):		
- volwassenen	1,9	65-270
- kinderen	4,6	10-130
contrast versterkte mammografie bij volwassen vrouwen	1,5	50-150

Wijze van toediening

Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik van de 500 ml flessen:

Het verdient aanbeveling het contrastmiddel, na aanpakken met de spike van een geschikte filling kit, op te zuigen in een (automatische of manuele) injector.

Over het algemeen bestaat zo'n filling kit uit een infuussysteem met een spike, een luchtfilter, een Luer-aansluiting en kleppen plus een patiënt-line, ook voorzien van kleppen.

Specifieke aanwijzingen van de fabrikant van de kit over het gebruik dienen strikt te worden opgevolgd.

Aan het einde van de dag moeten zowel het restant contrastmiddel dat na de onderzoeken over is, als de filling kit worden weggegooid.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor iobitridol of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Positieve anamnese voor een ernstige directe of vertraagde huidreactie (zie rubriek 4.4 en 4.8) op een injectie met Xenetix.
- Duidelijke aanwijzingen voor thyrotoxicose.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er bestaat een risico op allergie, ongeacht de toedieningsweg of dosering.

Het risico van allergische reacties die verband houden met geneesmiddelen die plaatselijk worden toegediend voor het opacificeren van lichaamsholten, is niet duidelijk:

- a) toediening via bepaalde toedieningswegen (bijv. in het gewricht, in de galwegen, intrathecaal, intra-uterien) kan leiden tot wisselende niveaus van systemische verspreiding, waardoor systemische effecten waargenomen kunnen worden.
- b) orale of rectale toediening leidt meestal tot een zeer beperkte systemische verspreiding. Indien de intestinale mucosa normaal is, wordt slechts 5% van de toegediende dosis via de urine uitgescheiden en de rest via de feces. Indien de mucosa echter beschadigd is, is de absorptie toegenomen. Wanneer de darm geperforeerd is, kan de hele dosis snel in de

peritoneale holte terecht komen om via de urine uitgescheiden te worden. Het eventueel optreden van een dosis gerelateerd systemisch effect is dus afhankelijk van de integriteit van de intestinale mucosa.

- c) het immuno-allergische mechanisme is echter niet dosis gerelateerd en kan ongeacht de toedieningsweg optreden.

Daarom verschillen de frequentie en intensiteit van de bijwerkingen bij:

- geneesmiddelen die via de vasculaire weg worden toegediend en bepaalde topische applicaties.
- geneesmiddelen die via de gastro-intestinale weg worden toegediend en onder normale omstandigheden slechts weinig geabsorbeerd worden.

Zolang er geen speciale studies naar zijn uitgevoerd, is myelografie geen indicatie voor Xenetix.

Alle joodhoudende contrastmiddelen kunnen lichte of ernstige reacties veroorzaken die levensbedreigend kunnen zijn. De reacties kunnen zich onmiddellijk voordoen (binnen 60 minuten) of vertraagd (maximaal 7 dagen later). Ze zijn vaak onverwacht.

Reanimatieapparatuur moet voorhanden zijn om eventuele ernstige reacties onmiddellijk te kunnen behandelen.

Verskillende mechanismen kunnen een rol spelen:

- directe toxiciteit op vasculair endotheel en weefselvitten;
- farmacologische werking die de concentratie van bepaalde endogene factoren verandert (histamine, complementfracties, ontstekingsmediatoren), frequenter bij hyperosmolare middelen;
- directe IgE-gemedieerde allergische reactie (anafylaxie) voor het contrastmiddel Xenetix
- cel-gemedieerde allergische reactie (vertraagde huidreacties).

Patiënten die bij eerdere toediening van een joodhoudend contrastmiddel een allergische reactie vertoonden, hebben een verhoogd risico op een nieuwe reactie wanneer hetzelfde middel of een ander joodhoudend contrastmiddel wordt toegediend, en moeten daarom beschouwd worden als risicopatiënten.

Joodhoudende contrastmiddelen en de schildklier

Het wordt aanbevolen om, alvorens joodhoudende contrastmiddelen toe te dienen, te controleren of de patiënt geen schildklierscintigrafie of laboratoriumonderzoek moet ondergaan of voor therapeutische doeleinden behandeld moet worden met radioactief jood.

Joodhoudende contrastmiddelen kunnen, ongeacht de toedieningsweg, hormoon assays verstoren, evenals de joodopname door schildklier en metastasen van schildklierkanker, totdat het joodgehalte in de urine weer genormaliseerd is.

Extravasatie

Extravasatie is geen ongewone complicatie (0.04% to 0.9%) van het intraveneus (IV) injecteren van contrastmiddelen. De meeste van de letsels die vaker voorkomen bij de hoog-osmolare middelen zijn gering, hoewel bij elk joodhoudend contrastmiddel ernstige letsels kunnen optreden, zoals ulceraties van de huid, weefselnecrose en het compartimentsyndroom. Factoren die een rol spelen bij het risico op- en de ernst van extravasatie zijn patiënt-

gerelateerd (slechte vasculaire conditie) en techniek-gerelateerd (gebruik van power injector, groot volume).

Het is belangrijk om de risicofactoren te identificeren, de plaats van injectie en de injectietechniek dienovereenkomstig te optimaliseren en de injectieplaats vóór, tijdens en na afloop van de injectie van Xenetix te monitoren.

Intolerantie voor joodhoudende contrastmiddelen

Vóór het onderzoek:

- identificeer patiënten met een hoog risico door middel van een gerichte anamnese.

Corticosteroïden en H-1-receptorantagonisten zijn voorgesteld als premedicatie bij patiënten met een zeer groot risico op een intolerantiereactie (d.w.z. met een bekende intolerantie voor een joodhoudend contrastmiddel). Deze voorzorgen alléén kunnen echter het optreden van een ernstige reactie, waaronder een ernstige of fatale anafylactische shock, niet volledig uitsluiten.

Tijdens het onderzoek is het belangrijk om:

- de patiënt nauwlettend te controleren
- een veneuze toegangsweg in stand te houden

Na het onderzoek:

- na toediening van het contrastmiddel moet de patiënt tenminste 30 minuten nauwlettend gecontroleerd worden, aangezien de meeste ernstige bijwerkingen zich binnen die periode voordoen.
- de patiënt moet gewaarschuwd worden voor de mogelijkheid dat zich vertraagde allergische reacties kunnen voordoen (tot 7 dagen na toediening) (zie rubriek 4.8. Bijwerkingen).

Ernstige cutane bijwerkingen

- Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) zoals geneesmiddelreactie/uitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell of TEN) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend kunnen zijn, zijn gemeld bij patiënten aan wie Xenetix werd toegediend (zie rubriek 4.8, bijwerkingen). Bij het starten van de behandeling dienen patiënten geadviseerd te worden over de tekenen en symptomen, en moeten ze nauwgezet worden opgevolgd voor ernstige huidreacties. Xenetix moet onmiddellijk worden stopgezet bij vermoeden van een ernstige overgevoeligheidsreactie. Als de patiënt een ernstige cutane bijwerking heeft ontwikkeld met het gebruik van Xenetix, mag Xenetix op geen enkel moment opnieuw worden toegediend aan deze patiënt (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Joodhoudende contrastmiddelen kunnen een voorbijgaande vermindering van de nierfunctie veroorzaken of een reeds bestaande nierinsufficiëntie verergeren. Preventieve maatregelen zijn:

- het identificeren van patiënten met een hoog risico: uitgedroogde patiënten, patiënten met nierinsufficiëntie, diabetici, patiënten met ernstig hartfalen, patiënten met monoklonale

gammopathie (multipel myeloom, ziekte van Waldenström), patiënten met sikkelcelziekte, patiënten met een voorgeschiedenis van nierinsufficiëntie na toediening van joodhoudende contrastmiddelen, kinderen jonger dan één jaar en oudere patiënten met atheroom.

- indien nodig, hydrateren met zoutoplossing. Bij alle patiënten moet vóór en na de toediening van het contrastmiddel gezorgd worden voor adequate vochttoediening, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie of diabetes waarbij het van belang is om de vochttoediening te handhaven om verslechtering van de nierfunctie zoveel mogelijk te voorkomen.
- het gebruik van gelijktijdige nefrotoxische medicatie vermijden. Indien deze combinatie toch nodig is, dan dient de nierfunctie nauwlettend gecontroleerd worden. Het kan hierbij gaan om o.a. de volgende geneesmiddelen: aminosiden, organoplatinen, methotrexaat in hoge dosering, pentamidine, foscarnet en bepaalde antivirale middelen (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vancomycine, amfotericine B, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, en ifosfamide.
- een interval van minstens 48 uur in acht nemen tussen twee radiologische onderzoeken met contrastmiddel, of uitstel van verder onderzoek tot de nierfunctie is hersteld.
- voorkomen van melkzuuracidose bij diabetici die metformine gebruiken door de serum creatininespiegels te bewaken. Wanneer de nierfunctie normaal is en er een contrastmiddel wordt toegediend, dient de metformine medicatie te worden stopgezet voor tenminste 48 uur of totdat een eventuele verminderde nierfunctie genormaliseerd is. Bij een abnormale nierfunctie is metformine gecontra-indiceerd. In een noodgeval, wanneer het onderzoek absoluut noodzakelijk is, dienen bepaalde voorzorgsmaatregelen te worden getroffen: metformine dient gestaakt te worden en de patiënt moet vocht toegediend krijgen. De nierfunctie dient bewaakt te worden en de patiënt moet gecontroleerd worden op verschijnselen van melkzuuracidose.

Joodhoudende contrastmiddelen zijn dialyseerbaar en mogen worden toegediend aan patiënten die hemodialyse krijgen. Wel dient van tevoren advies ingewonnen te worden bij een dialysecentrum.

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met zowel nier- als leverinsufficiëntie omdat, in deze situatie, het risico op het vasthouden van het contrastmiddel groter is.

Astma

Het verdient de voorkeur astma goed onder controle te hebben alvorens een injectie met een joodhoudend contrastmiddel te geven.

Speciale voorzorg is geboden wanneer de patiënt in de acht dagen voorafgaand aan het onderzoek een astma-aanval heeft gehad, aangezien dit het risico op bronchospasme vergroot.

Dysthyreoïde

Een injectie met een joodhoudend contrastmiddel kan een episode van hyperthyreoïdie veroorzaken of leiden tot hypothyreoïdie, met name bij patiënten met struma of met een voorgeschiedenis van dysthyreoïdie. Hyperthyreoïdie kan ook voorkomen bij neonaten die een joodhoudend contrastmiddel hebben gekregen of van wie de moeder dit heeft gekregen. Daarom moet de schildklierfunctie bij deze neonaten nauwkeurig gevolgd worden om te waarborgen dat de schildklier normaal werkt.

Cardiovasculaire aandoening (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen)

Bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening (zoals vroeg of duidelijk hartfalen, coronariopathie, pulmonale hypertensie, hartklepafwijkingen, hartritmestoornissen) is het risico op cardiovasculaire reacties verhoogd na de toediening van een joodhoudend contrastmiddel. Intravasculaire injectie van het contrastmiddel kan pulmonair oedeem veroorzaken bij patiënten met bestaand of beginnend hartfalen, terwijl toediening aan patiënten met pulmonaire hypertensie of hartklepaandoeningen kan leiden tot markante haemodynamische veranderingen. De frequentie en ernst blijken gerelateerd te zijn aan de ernst van de hartafwijkingen. In geval van ernstige en chronische hypertensie kan het risico op nierbeschadiging verhoogd zijn als gevolg van de toediening van het contrastmiddel en ten gevolge van de catheterisatie zelf.

Ischemische veranderingen in het ECG en ernstige arhythmieën worden vaker gezien bij ouderen en bij patiënten met hartziekten. Zeer zelden zijn er meldingen gemaakt van ventriculair fibrilatie, die onmiddellijk optraden na toediening van het contrastmiddel waarbij overgevoeligheid is uitgesloten.

In deze patiënten is een zorgvuldige afweging van de risico's en de baten noodzakelijk.

Aandoening van het centraal zenuwstelsel

De baten/risico verhouding moet van geval tot geval worden beoordeeld:

- vanwege het risico op verslechtering van de neurologische symptomen bij patiënten met een transient ischaemic attack (TIA), acuut herseninfarct, recente intracranieële bloeding, cerebraal oedeem, idiopathische of secundaire (tumor, litteken) epilepsie;
- in het geval van intra-arteriële toediening bij een alcoholische patiënt (acuut of chronisch alcoholisme) en bij andere drugsverslaafden.

Feochromocytoom

Patiënten met feochromocytoom kunnen na intravasculaire toediening van een contrastmiddel een hypertensieaanval krijgen. Deze patiënten moeten voorafgaand aan het onderzoek in de gaten worden gehouden.

Myasthenie

De toediening van een contrastmiddel kan de symptomen van myasthenie verergeren.

Verergering van bijwerking

Bijwerkingen van joodhoudende contrastmiddelen kunnen verergeren door opwinding, angst of pijn. Een passende behandeling, waaronder sedatie, kan noodzakelijk zijn.

Bijwerkingen bij kinderen

Bij kinderen is tijdelijke schildklieronderdrukking of hypothyreoïdie waargenomen na blootstelling aan jodiumhoudende contrastmiddelen. Na een diagnostische procedure is dit vaker waargenomen bij neonaten en premature kinderen en ook na procedures die gepaard gaan met hogere doses. Pasgeboren kinderen kunnen ook worden blootgesteld via blootstelling van de moeder (zie rubriek 4.6). Bij pasgeboren baby's, met name prematuren, die via de moeder tijdens de zwangerschap of in de neonatale periode aan iobitridol zijn blootgesteld, wordt aanbevolen de schildklierfunctie te controleren. Indien hypothyreoïdie wordt vastgesteld, moet de noodzaak van behandeling worden overwogen en moet de schildklierfunctie worden gemonitord totdat deze genormaliseerd is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen

+ Metformine voor diabetici (zie rubriek 4.4. Voorzorgen bij het gebruik – Nierinsufficiëntie)

+ Radiofarmaceutica (zie rubriek 4.4. Waarschuwingen)

Joodhoudende contrastmiddelen verstoren gedurende enkele weken de opname van radioactief jood door het schildklierweefsel, wat kan leiden tot slechte binding bij schildklierscintigrafie, en de werkzaamheid van een behandeling met jood-131 kan verminderen.

Indien de patiënt een nierscintigrafie moet ondergaan met injectie van een radiofarmaceuticum dat door de niertubulus wordt uitgescheiden, verdient het de voorkeur om dit onderzoek voorafgaand aan de injectie van joodhoudend contrastmiddel uit te voeren.

+ Bètablokkers, vasoactieve stoffen, ACE-remmers, angiotensineantagonisten.

Deze stoffen verminderen de effectiviteit van de cardiovasculaire mechanismen die compenseren voor bloeddrukafwijkingen. Voordat de injectie met contrastmiddel wordt toegediend, moet de arts op de hoogte gesteld zijn en reanimatieapparatuur dient voorhanden te zijn.

+ Diuretica

Vanwege het risico op door diuretica geïnduceerde dehydratatie is voorafgaande hydratatie met water en elektrolyten noodzakelijk om het risico van acute nierinsufficiëntie te beperken.

+ Interleukine-2

Behandeling met Interleukine-2 (IV geïnjecteerd) kan elke reactie op contrastmiddelen verergeren; d.w.z. huiduitslag, of zeldzamer hypotensie, oligurie of zelfs nierinsufficiëntie.

Andere vormen van interactie

Hoge concentraties joodhoudende contrastmiddelen in plasma en urine kunnen interfereren met in vitro assays van bilirubine, eiwitten en anorganische stoffen (ijzer, koper, calcium en fosfaat). Daarom wordt aanbevolen om dergelijke assays niet uit te voeren gedurende 24 uur na het onderzoek.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) omtrent het gebruik van iobitridol door zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel wordt het aangeraden het gebruik van Xenetix te vermijden tijdens de zwangerschap.

De tijdelijke jodiumoverbelasting na toediening van het product aan de moeder kan leiden tot dysthyreoïdie bij de foetus als het onderzoek na 14 weken van zwangerschap plaatsvindt. Echter, gezien de omkeerbaarheid van het effect en het verwachte voordeel voor de moeder, is geïsoleerde toediening van een jodiumhoudend contrastagens te verantwoorden indien de

indicatie voor het radiologische onderzoek van een zwangere vrouw nauwkeurig is geëvalueerd.

Bij pasgeboren baby's die in utero aan iobitridol zijn blootgesteld, wordt aanbevolen de schildklierfunctie te controleren (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Jodiumhoudende contrastmiddelen worden slechts in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Bijgevolg houdt geïsoleerde toediening aan de moeder een gering risico op bijwerkingen bij de zuigeling in. Het is raadzaam de borstvoeding te staken tot 24 uur na toediening van het jodiumhoudend contrastmiddel.

Vruchtbaarheid

Onderzoek op ratten wijst niet op effecten op de voortplantingsfunctie.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Xenetix heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Gedurende klinische studies met 905 patiënten ondervond 11% van de patiënten een bijwerking gerelateerd aan de toediening van Xenetix (naast een warmtegevoel), waarbij de meest frequent gemelde reacties, pijn, pijn op de injectieplaats, vieze smaak en misselijkheid waren.

Bijwerkingen in samenhang met het gebruik van Xenetix zijn over het algemeen licht tot matig in intensiteit en voorbijgaand van aard.

Sinds het in de handel brengen zijn de meest frequent gemelde bijwerkingen gedurende de toediening van Xenetix een warmtegevoel en pijn en oedeem op de injectieplaats.

De overgevoeligheidsreacties treden meestal onmiddellijk op (tijdens het injecteren of binnen een uur na de injectie) of soms vertraagd (een uur tot enkele dagen na de injectie) en verschijnen dan in de vorm van huidreacties.

De onmiddellijke reacties kunnen zich tegelijkertijd of na elkaar voordoen en zijn vaak huidreacties, ademhalings en/of cardiovasculaire reacties. Elk symptoom kan een waarschuwing zijn voor een shock en leidt zeer zelden tot de dood.

Ernstige hartritmestoornissen inclusief ventriculaire fibrillatie zijn zeer zelden gerapporteerd bijpatiënten met een hartziekte, die zowel binnen als buiten de criteria van overgevoeligheid valt (zie rubriek 4.4 Voorzorgen bij het gebruik).

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen vermeld per systeem/orgaanklasse en per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

~~Genoemde frequenties zijn afgeleid van de data uit een observationeel onderzoek bij 352.255 Xenetix SPC – 04/2023~~

patiënten.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie: bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden: overgevoeligheid Zeer zelden: anafylactische shock, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie
Endocriene aandoeningen	Zeer zelden: schildklierafwijking Niet bekend: tijdelijke neonatale hypothyreoïdie, hypothyreoïdie***
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden: presyncope (vasovagale reactie), tremor* paraesthesie* Zeer zelden: coma*, convulsies*, verwarde toestand*, optische banenaandoening (PT)*, amnesie*, fotofobie*, voorbijgaande blindheid*, slaperigheid, agitatie*, rusteloosheid*, hoofdpijn Niet bekend: duizeligheid**
Gehoor en evenwichtsstoornissen	Zelden: duizeligheid Zeer zelden: hypoacusis
Hartaandoeningen	Zelden: tachycardie, bradycardie Zeer zelden: hartstilstand, hartinfarct (vaker na intracoronaire injectie), aritmie, ventrikelfibrillatie, angina pectoris, torsades de pointes, coronair arteriospasme

Systeem/orgaanklasse	Frequentie: bijwerking
Bloedvataandoeningen	Zelden: hypotensie, hypertensie Zeer zelden: circulatoire collapse Niet bekend: cyanose**
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden: dyspnoe, hoesten, gevoel van beklemming van de keel, niezen Zeer zelden: respiratoir falen, pulmonair oedeem, bronchospasme, larynx oedeem, laryngospasme
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms: misselijkheid Zelden: braken Zeer zelden: buikpijn
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Zelden: angioedeem, urticaria (gelokaliseerd of uitgebreid), erytheem, pruritus Zeer zelden: acuut gegeneraliseerd pustulaire exantheem, het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, eczeem, maculopapulaire uitslag (al deze overgevoeligheidsreacties treden vertraagd op) (zie rubriek 4.4) Niet bekend: Geneesmiddelgerelateerde eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4)
Nier en urinewegaandoeningen	Zeer zelden: acuut nierletsel, anurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms: warm gevoel Zelden: gezichtsoedeem, malaise, rillingen injectieplaatspijn Zeer zelden: injectieplaatsnecrose na extravasatie, injectieplaatsontsteking na extravasatie, injectieplaatsoedeem
Onderzoeken	Zeer zelden: bloed creatinine verhoogd

* Bij onderzoeken met hoge concentraties geïodeerd contrastmiddel in het cerebrale arteriële bloed.

** Vaker gemeld in de context van een hypergevoeligheidsreactie.

*** Bij jongere kinderen is tijdelijke hypothyreoïdie gemeld na blootstelling aan jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd met andere wateroplosbare jodiumhoudende contrastmiddelen.

Systeem-orgaanklasse	Frequentie: bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Paralyse, parese, spraakstoornis
Psychiatrische stoornissen	Hallucinaties

Systeem-orgaanklasse	Frequentie: bijwerking
Maagdarmstelselaandoeningen	Acute pancreatitis (na ERCP), buikpijn, diarree, vergrote speekselklieren, verhoogde afscheiding van speeksel, dysgeusie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Erythema multiforme
Bloedvataandoeningen	Tromboflebitis
Onderzoeken	Afwijkend elektro-encefalogram, verhoogde concentratie amylase in het bloed

Cardiovasculaire collaps van variabele ernst kan onmiddellijk en zonder voorafgaande waarschuwing optreden of de hierboven beschreven cardiovasculaire verschijnselen compliceren.

Buikpijn geassocieerd met diarree, niet gerapporteerd voor Xenetix, houdt voornamelijk verband met toediening via de orale of rectale weg.

Plaatselijke pijn en oedeem kunnen optreden op de plaats van injectie zonder extravasatie en zijn goedaardig en tijdelijk van aard.

Tijdens intra-arteriële toediening hangt de pijnsensatie op de injectieplaats af van de osmolaliteit van het middel.

Bijwerkingen bij kinderen

De verwachte aard van de bijwerkingen die in verband gebracht zijn met Xenetix is gelijkaardig aan de effecten die bij volwassenen zijn gerapporteerd. De frequentie ervan kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Wanneer een zeer hoge dosis contrastmiddel is toegediend, moet het vocht- en electrolytenverlies gecompenseerd worden door gepaste rehydratie. De nierfunctie moet gedurende minstens 3 dagen gemonitord worden. Indien nodig kan haemodialyse uitgevoerd worden.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN:

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Contrastmiddel.
ATC code: V08AB11.

Xenetix is een niet-geïoniseerd wateroplosbaar getri-jodeerd laag-osmolair contrastmiddel.

De lage osmolaliteit van de oplossingen verlaagt de osmotische verdunning en osmotische diurese, waardoor goede visualisatie van het vaatbed en urinewegen ontstaat.

Onderzoek op het gebied van hemodynamische, cardiovasculaire, bronchopulmonaire, renale, neurologische en reologische parameters heeft aangetoond dat de veiligheid van Iobitridol overeenkomt met andere niet-geïoniseerde wateroplosbare getri-jodeerde laag-osmolaire contrastmiddelen, met name op cardiovasculair en neurologisch gebied, of –voor wat betreft de renale veiligheid- vergelijkbaar met een referentievloeistof.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze injectie wordt het contrastmiddel gelijkmatig verdeeld over de intravasculaire en interstitiële ruimtes. Het wordt niet gemetaboliseerd en wordt snel in onveranderde vorm uitgescheiden in de urine d.m.v. glomerulaire filtratie.

In dierstudies (rat) is vastgesteld dat bij nierinsufficiëntie heterotopie uitscheiding plaats vindt via de gal.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologisch onderzoek langs intraveneuze weg heeft geen effecten aan het licht gebracht, behalve onder omstandigheden die aanzienlijk verschillen (doses, herhaling) van dewelke klinisch worden gebruikt. Bij iobitridol treden, zoals bij alle in water oplosbare niet-ionische tri-jodiumhoudende contrastmiddelen die in grote hoeveelheden (25-50 ml/kg) eenmalig worden toegediend, deze effecten op als voorbijgaande tekenen van hypothermie, respiratoire depressie of dosisafhankelijke histologische verschijnselen in de doelorganen (lever, nieren) zoals hepatocellulaire vacuolisatie en tubulaire ectasie. Herhaalde toediening bij honden gedurende 28 dagen in hoge doses (8 ml/kg) resulteerde in granulaire en vacuolaire degeneratie die omkeerbaar was na stopzetting van de behandeling.

Plaatselijke irritatie kan worden waargenomen in gevallen van perivasculaire infiltratie. De stof bleek onder de omstandigheden van de gebruikte tests niet mutageen te zijn. Dierstudies toonden geen toxisch effect aan op de vruchtbaarheid, de reproductieve prestatie en de ontwikkeling van het embryo en de foetus.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumdinaatrium edetaat, tromethamine, tromethamine hydrochloride, waterstofchloride / natriumhydroxide (voor het aanpassen van de pH) en water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Xenetix SPC – 04/2023

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Flacons en flessen: bewaren beneden 30°C.

Zakken: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingsvorm	Xenetix 250	Xenetix 300	Xenetix 350
Glazen flacons of flessen	50 ml flacon	20 ml flacon	20 ml flacon
	100 ml flacon	50 ml flacon	50 ml flacon
	200 ml fles	60 ml flacon	60 ml flacon
	500 ml fles	100 ml flacon	100 ml flacon
		200 ml fles	200 ml fles
		500 ml fles	500 ml fles
Polypropyleen zakken		100 ml	100 ml
		150 ml	150 ml
		200 ml	200 ml
		500 ml	500 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor dosering en wijze van toediening: zie rubriek 4.2.

Alle ongebruikte producten of afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Guerbet
BP 57400
95943 Roissy CdG Cedex
Frankrijk

Gevestigd:
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
Frankrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder:

Xenetix 250	RVG 18283
Xenetix 300	RVG 18284
Xenetix 350	RVG 18285

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/
HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 november 1995

Datum van laatste verlenging: 27 november 2015

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.5, 4.6 en 4.8: 31 maart 2023.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.