

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

Fles van	20 ml	50 ml	75 ml	100 ml	150 ml	200 ml	500 ml
Iobitridol							
XENETIX 250 mg I /ml	-	27,42 g	-	54,84 g	-	109,68 g	274,20 g
XENETIX 300 mg I /ml	13,16 g	32,90 g	49,36 g	65,81 g	98,72 g	131,60 g	329,00 g
XENETIX 350 mg I /ml	15,36 g	38,39 g	57,58 g	76,78 g	115,17 g	153,56 g	383,90 g
Zak van				100 ml	150 ml	200 ml	500 ml
Iobitridol							
XENETIX 300 mg I /ml				65,81 g	98,72 g	131,60 g	329,00 g
XENETIX 350 mg I /ml				76,78 g	115,17 g	153,56 g	383,90 g

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

XENETIX 250 mg I /ml

- flebografie
- total body CT
- intra-arteriële digitale subtractie angiografie (I.A. DSA)

XENETIX 300 mg I /ml

- intraveneuze urografie
- craniale en total body CT
- intraveneuze digitale subtractie angiografie (I.V. DSA)
- arteriografie
- angiocardiografie
- artrografie
- hysterosalpingografie
- intraveneuze toediening bij volwassenen in het kader van een contrast-enhanced spectral mammography (CESM) als aanvulling op de mammografie en de echografie van de borst bij de diagnose van borstkanker bij vrouwen en verdachte of niet gedefinieerde resultaten (score BI-RADS van 0, 4 of 5) als bijkomende beeldvormingsmodaliteiten (bijvoorbeeld, MRI met contrastvloeistof) gecontra-indiceerd of niet beschikbaar zijn.

XENETIX 350 mg I /ml

- intraveneuze urografie
- craniale en total body CT
- intraveneuze digitale subtractie angiografie (I.V. DSA)
- arteriografie

- angiocardiografie
- intraveneuze toediening bij volwassenen in het kader van een contrast-enhanced spectral mammography (CESM) als aanvulling op de mammografie en de echografie van de borst bij de diagnose van borstkanker bij vrouwen en verdachte of niet gedefinieerde resultaten (score BI-RADS van 0, 4 of 5) als bijkomende beeldvormingsmodaliteiten (bijvoorbeeld, MRI met contrastvloeistof) gecontra-indiceerd of niet beschikbaar zijn.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis is afhankelijk van de aard van het onderzoek en het te opacifiëren gebied alsook van het gewicht en de nierfunctie van de patiënt, vooral bij kinderen.

Aanbevolen gemiddelde dosering bij intravasculaire toediening

XENETIX 250 mg I /ml

Indicaties	Gemiddelde dosis ml/kg	Totaal volume (min.-max.) ml
Flebografie	2.6	150-220
CT thorax	2.0	95-170
I.A. DSA	3.1	75-360

XENETIX 300 mg I /ml

Indicaties	Gemiddelde dosis ml/kg	Totaal volume (min.-max.) ml
Intraveneuze urografie		
- snelle I.V. injectie:	1.2	50-100
- langzame I.V. injectie:	1.6	100
Computertomografie		
- craniale CT	1.4	20-100
- total body CT	1.9	20-150
I.V. DSA	1.7	40-270
Arteriografie		
- cerebraal	1.8	45-210
- onderste ledematen	2.8	85-300
Angiocardiografie	1.1	70-125
Intraveneuze toediening bij volwassenen in het kader van een contrast-enhanced spectral mammography (CESM)	1.5	50-150

XENETIX 350 mg I /ml

Indicaties	Gemiddelde dosis ml/kg	Totaal volume (min.-max.) ml
I.V. urografie	1	50-100
Computertomografie		
- craniale CT	1	40-100
- total body CT	1.8	90-180
I.V. DSA	2.1	95-250
Arteriografie		
- perifeer	2.2	105-205
- onderste ledematen	1.8	80-190
- abdominaal	3.6	155-330

Angiocardiografie		
- volwassenen	1.9	65-270
- kinderen	4.6	10-130
Intraveneuze toediening bij volwassenen in het kader van een contrast-enhanced spectral mammography (CESM)	1.5	50-150

Aanbevolen gemiddelde dosering bij intracavitare toediening

XENETIX 300 mg I /ml

Indicaties	Gemiddeld volume ml	Bemerkingen
Artrografie	5-20	Volume aanpassen aan gewricht
Hysterosalpingografie	5-20	Aanpassen aan uterusvolume

Toedieningswijze

Xenetix 250 mg I/ml wordt toegediend via intravasculaire weg en in eenmalige dosering voor de verpakkingseenheden 50, 100, 200 en 500 ml.

Xenetix 300 mg I/ml wordt toegediend via intravasculaire, intra-uteriene of intra-articulaire weg en in eenmalige dosering voor de verpakkingseenheden 20, 50, 75, 100, 150, 200 en 500 ml.

Xenetix 350 mg I/ml wordt toegediend via intravasculaire weg en in eenmalige dosering voor de verpakkingseenheden 20, 50, 75, 100, 150, 200 en 500 ml.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Antecedenten van ernstige, onmiddellijk optredende reacties of van laattijdige huidreacties (zie rubrieken 4.4 en 4.8) na injectie van Xenetix.
- Manifeste thyrotoxicose.
- Hysterosalpingografie bij zwangerschap (Xenetix 300 mg I/ml).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ongeacht de toedieningsweg of de gebruikte dosis, bestaat er een risico op allergie.

Het intolerantierisico is niet eenduidig wanneer het gaat over plaatselijk toegediende geneesmiddelen/specialiteiten voor het opacifiëren van lichaamsholtes:

- de toediening via bepaalde specifieke wegen (articulair, biliair, intrathecaal, intra-uterien...) brengt een belangrijke systemische overgang met zich mee : systemische effecten kunnen geobserveerd worden.
- Orale of rectale toediening veroorzaken in het algemeen een zeer beperkte systemische diffusie; als de digestieve slijmvliezen normaal zijn, kan men hoogstens 5 % van de toegediende dosis terugvinden in de urine, de rest wordt fecaal uitgescheiden. Bij verstoorde slijmvliezen echter, verhoogt de absorptie; zij gebeurt snel en volledig bij perforatie met doorgang in de peritoneale holte en het geneesmiddel wordt via de urinewegen uitgescheiden. Het eventuele optreden van dosis-afhankelijke systemische effecten gebeurt aldus in functie van de staat van de digestieve slijmvliezen.
- Het immuno-allergisch mechanisme integendeel is niet dosis-afhankelijk en kan zich altijd voordoen, ongeacht de toedieningsweg.

De frequentie en de intensiteit van de bijwerkingen worden dus beïnvloed naargelang:

- het geneesmiddel vasculair toegediend wordt of via bepaalde lokale wegen,
- het geneesmiddel via digestieve weg toegediend wordt met, in normale toestand, weinig absorptie.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.4.1 Waarschuwingen

Bij gebrek aan specifieke studies, dient Xenetix niet te worden gebruikt voor myelografie.

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over de diagnostische prestaties van contrast-enhanced spectral mammography (CESM) voor de opsporing van kwaadaardige microcalcificaties.

Elk jodiumhoudend contrastmiddel kan kleinere of grotere reacties, zelfs levensbedreigende, veroorzaken. Zij kunnen onmiddellijk optreden (binnen 60 minuten) of vertraagd (tot 7 dagen). Zij zijn meestal niet te voorzien.

Wegens het mogelijke optreden van ernstige nevenwerkingen moeten op ieder ogenblik de nodige middelen voor dringende reanimatie klaar staan.

Meerdere mechanismen werden geschetst:

- rechtstreekse toxiciteit op het vasculair endothelium en de weefselproteïnen,
- farmacologische inwerking op de concentratie van bepaalde endogene factoren (histamine, complementfracties, ontstekingsmediatoren); frequenter met hyperosmolaire producten,
- onmiddellijk optredende allergie van het type Ig E afhankelijk, op het contrastmiddel (anafylaxie),
- allergische reacties via het cellulaire mechanisme (vertraagde huidreacties).

Bij patiënten die reeds vroeger een allergische reactie vertoonden na toediening van een jodiumhoudend contrastmiddel, bestaat een verhoogd risico op een reactie na hernieuwde toediening van hetzelfde, of eventueel een ander jodiumhoudend contrastmiddel. Zij moeten als risicopatiënten beschouwd worden.

Jodiumhoudende contrastmiddelen en de schildklier (zie ook 4.4.2)

Vóór de toediening van een jodiumhoudend contrastmiddel dient men zich ervan te vergewissen dat de patiënt geen scintigrafisch of biologisch onderzoek van de schildklier of een behandeling met radioactief jodium moet ondergaan.

De toediening van een jodiumhoudend contrastmiddel kan inderdaad, ongeacht de toegangsweg, de hormonendosering, en de jodiumfixatie door de schildklier of de metastasen van schildklierkanker, verstoren tot normalisering van de jodurie.

Andere waarschuwingen

Extravasatie is een niet-uitzonderlijke complicatie (0,04% tot 0,9%) bij intraveneuze injecties van contrastmiddelen. De meeste van de letsels die vaker voorkomen bij de hoog-osmolaire middelen zijn van mineure aard, hoewel bij elk jodiumhoudend contrastmiddel ernstige letsels kunnen optreden, zoals ulceraties van de huid, weefselnecrose en het compartimentsyndroom. Het risico en/of de ernstfactoren zijn patiëntgerelateerd (slechte of fragiele bloedvaten) en techniekgerelateerd (gebruik van een power-injector, grote hoeveelheid). Het is belangrijk om deze factoren te identificeren, de injectieplaats en -techniek dienovereenkomstig te optimaliseren en de injectie voor, tijdens en na de injectie met Xenetix te bewaken.

4.4.2. Voorzorgen bij gebruik

Intolerantie voor jodiumhoudende contrastmiddelen

Vóór het onderzoek

- risicopatiënten herkennen via een zorgvuldige anamnese (vooraangaande allergieën op voedingsmiddelen of geneesmiddelen),
Corticosteroïden en H1-antihistaminica werden als premedicatie bij patiënten met het grootste risico op intolerantiereacties (gekende intolerantie voor een jodiumhoudend contrastmiddel) aangeraden. Zij kunnen echter het optreden van een ernstige of dodelijke anafylactische shock niet verhinderen.

Tijdens het onderzoek moeten verzekerd zijn

- medisch toezicht,
- behoud van de veneuze toegang.

Na het onderzoek

- na toediening van een contrastmiddel dient de patiënt minstens 30 minuten in observatie te blijven omdat de meeste ernstige nevenwerkingen in deze tijdspanne optreden,
- de patiënt dient ingelicht te worden over mogelijke vertraagd optredende reacties (tot 7 dagen nadien) (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 overgevoelighedsreactie. 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

Jodiumhoudende contrastmiddelen kunnen een voorbijgaande vermindering van de nierfunctie teweegbrengen of een reeds bestaande nierinsufficiëntie verergeren.

Voorzorgsmaatregelen zijn:

- risicopatiënten identificeren : gedehydrateerde patiënten, patiënten met nierinsufficiëntie, diabetici, patiënten met ernstige hartinsufficiëntie, patiënten met monoclonale gammopathie (multiple myeloom, ziekte van Waldenström), patiënten met antecedenten van nierinsufficiëntie na toediening van een jodiumhoudend contrastmiddel, kinderen jonger dan 1 jaar, oudere atheromateuze personen,
- hydrateren door toevoer van een passende zoutoplossing,
- combinaties met nefrotoxische geneesmiddelen vermijden. Indien dit niet mogelijk is, moet vaker laboratoriumonderzoek van de nierfunctie verricht worden. De betreffende geneesmiddelen zijn aminosiden, organoplatinumverbindingen, hoge doseringen methotrexaat, pentamidine, foscarnet en bepaalde antivirale geneesmiddelen (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vancomycine, amfotericine B, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, ifosfamide),
- ten minste 48 uur tussen 2 radiologische onderzoeken met injectie van contrastmiddel inlassen, of elk nieuw onderzoek uitstellen tot herstel van de initiële nierfunctie is bekomen,
- melkzuuracidose voorkomen, gebaseerd op de creatininemie, bij de met metformine behandelde diabetici. Bij normale nierfunctie dient de toediening van metformine gedurende ten minste 48 uur of tot de nierfunctie zich genormaliseerd heeft, gestopt te worden zodra het contrastmiddel toegediend wordt. Bij abnormale nierfunctie is metformine een contra-indicatie. In urgentiegeval: als het onderzoek onvermijdelijk is, moeten de nodige maatregelen getroffen worden: stopzetten van metformine, hydrateren, opvolgen van de nierfunctie en opsporen van tekenen van melkzuuracidose.

Patiënten onder hemodialyse mogen jodiumhoudende contrastmiddelen toegediend krijgen omdat deze dialyseerbaar zijn. Dit dient vooraf met de dienst hemodialyse besproken te worden.

Leverinsufficiëntie

Bijzondere voorzichtigheid is geboden als er sprake is van gelijktijdige lever- en nierinsufficiëntie bij een patiënt. Deze situatie verhoogt het risico op retentie van het contrastmiddel.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, diabetes en bij patiënten met sikkelcelanemie.

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 te voorkomen.

Astma

Vóór injectie van een jodiumhoudend contrastmiddel dient het astma gestabiliseerd te zijn. Speciale aandacht is vereist indien de laatste astmacrisis binnen de 8 dagen vóór het onderzoek plaatsvond wegens het verhoogd risico op optreden van bronchospasme.

Dysthyroïdie

Na toediening van een jodiumhoudend contrastmiddel, vooral bij patiënten met krop of met antecedenten van dysthyroïdie, bestaat het risico op een plotselinge hyperthyroïdie, ofwel inductie van hypothyroïdie. Risico op hypothyroïdie bestaat eveneens bij de pasgeborene die, of waarvan de moeder, een jodiumhoudend contrastmiddel kreeg toegediend.

Daarom moet de schildklierfunctie bij dergelijke pasgeborenen worden geëvalueerd en nauwlettend gevolgd om er zeker van te zijn dat deze normaal is.

Cardiovasculaire aandoeningen (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen)

Bij patiënten met een hart- en vaatziekte (zoals vroeg of duidelijk hartfalen, coronaropathie, pulmonale arteriële hypertensie, hartklepafwijkingen, hartritmestoornissen) is het risico op cardiovasculaire reacties verhoogd na de toediening van een jodiumhoudend contrastmiddel. Intravasale injectie van het contrastmiddel kan leiden tot longoedeem bij patiënten met manifest of beginnend hartfalen en de toediening bij pulmonale arteriële hypertensie en hartklepaandoeningen kan leiden tot duidelijke veranderingen in de hemodynamica. De frequentie en mate van ernst lijken gerelateerd te zijn aan de ernst van de hartaandoeningen. In het geval van ernstige en chronische hypertensie kan het risico op nierschade door de toediening van het contrastmiddel en ook door de katheterisatie zelf verhoogd zijn. Ischemische veranderingen op het ecg en ernstige hartritmestoornissen (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen) worden het vaakst waargenomen bij ouderen en patiënten met een hartziekte. Er zijn zeer zeldzame gevallen van ventrikelfibrilleren gerapporteerd die zich vlak na de toediening van het contrastmiddel voordeden, buiten de context van overgevoeligheidsreacties. Een zorgvuldige evaluatie van het voordeel/risico ratio is absoluut noodzakelijk bij deze patiënten.

Storingen van het centraal zenuwstelsel

De verhouding voordeel/risico dient geval per geval overwogen te worden:

- rekening houdend met een mogelijke verslechtering van de neurologische symptomatologie bij patiënten met voorbijgaand ischemisch trauma, acuut cerebraal infarct, recente intracraniale bloeding, cerebraal oedeem, idiopathische of secundaire epilepsie (tumor, litteken),
- bij intra-arteriële toediening bij de alcoholicus (acute of chronische alcoholicus) of bij toxicomanen voor andere substanties.

Feochromocytoom

Feochromocytoompatiënten kunnen een hypertensieve crisis ontwikkelen na intravasculaire toediening van een contrastmiddel en dienen voorafgaand aangepast onderzocht te worden.

Myasthenie

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

Verergering van de bijwerkingen

Bijwerkingen gebonden aan de toediening van jodiumhoudend contrastmiddel kunnen verergeren bij zeer opgewonden patiënten, angstige patiënten of bij pijn. Een aangepaste behandeling kan noodzakelijk zijn, eventueel met sedatie.

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.

Voorzorgen bij intra-uteriene toediening

Bij de geslachtsrijpe vrouw via anamnese en aangepaste middelen, systematisch een eventuele zwangerschap opsporen. De voor- en nadelen van het blootstellen van de vrouwelijke genitaliën aan röntgenstralen dienen zorgvuldig overwogen te worden.

Bij ernstige ontsteking of infectie van het bekken mag een hysterosalpingografie pas uitgevoerd worden na grondige afweging van de voor- en nadelen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

4.5.1. Geneesmiddelen

Metformine bij de diabeticus (zie rubriek 4.4.2 Voorzorgen bij gebruik – Nierinsufficiëntie)

Radiofarmaca (zie rubriek 4.4.1 Waarschuwingen)

Jodiumhoudende contrastmiddelen verstoren gedurende meerdere weken de opname van radioactief jodium door de schildklierweefsels en kunnen aldus een verminderde fixatie bij schildklierscintigrafie enerzijds of een verminderde werking van de behandeling met jodium 131 anderzijds, veroorzaken.

Indien er een renale scintigrafie na injectie van een radiofarmacon, met uitscheiding via de renale tubulus voorzien is, is het wenselijk deze uit te voeren vóór de injectie van het jodiumhoudend contrastmiddel.

Bètablokkers, vasoactieve substanties, angiotensineconversie-enzym-inhibitoren, angiotensine-receptorantagonisten

Deze geneesmiddelen veroorzaken een verminderde werking van de cardiovasculaire compensatiemechanismen bij verstoorde druk: de arts dient hiervan vóór de injectie van een jodiumhoudend contrastmiddel op de hoogte gebracht te worden en de middelen voor onmiddellijke reanimatie moeten klaar staan.

Diuretica

Omwille van het risico voor dehydratatie bij deze patiënten is een voorafgaande rehydratatie met hydro-elektrolyten noodzakelijk teneinde het risico van acute nierinsufficiëntie te beperken.

Interleukine-2

Reacties op contrastmiddelen kunnen verergeren in geval van een recente behandeling met interleukine-2 (intraveneuze weg): huiduitslag of zeldzamer hypotensie, oligurie of nierinsufficiëntie.

4.5.2. Andere vormen van interactie

Hoge concentraties van een jodiumhoudend contrastmiddel in het plasma en de urine kunnen interfereren met de in-vitrodoseringen van bilirubine, van eiwitten en van anorganische substanties

(ijzer, koper, calcium en fosfaat); het is aanbevolen deze doseringen niet uit te voeren binnen de 24 uur volgend op het onderzoek.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Studies uitgevoerd op dieren hebben geen teratogene werking aangetoond (zie rubriek 5.3). De regelmatige extra belasting met jodium ten gevolge van de toediening van het product aan de moeder kan foetale dysthyroïdie veroorzaken indien het onderzoek 14 weken na amenorrhoe wordt uitgevoerd. De omkeerbaarheid van deze werking en het verwachte voordeel voor de moeder rechtvaardigen echter dat de regelmatige toediening van het jodiumhoudende contrastmiddel niet wordt uitgesteld indien de indicatie van het radiologisch onderzoek van de zwangere vrouw weloverwogen is.

Blootstelling aan röntgenstraling tijdens de zwangerschap dient echter, indien mogelijk, te worden vermeden. Xenetix 300 mg I/ml mag niet worden gebruikt voor hysterosalpingografie bij vermoedelijke of bevestigde zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4.2).

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

Vruchtbaarheid

Studies uitgevoerd op ratten tonen geen effecten op de voortplantingsfunctie aan.

Borstvoeding

Jodiumhoudende contrastmiddelen gaan slechts in zeer geringe mate over in de moedermelk. Een regelmatige toediening aan de moeder betekent dus een klein risico voor bijwerkingen voor de zuigeling. Het is wenselijk de borstvoeding gedurende 24 uur na toediening van een jodiumhoudend contrastmiddel te onderbreken.

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

Xenetix heeft geen of verwaarloosbare 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 (buiten een warmtegevoel), waarbij de vaakst voorkomende bijwerkingen 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 vaakst gemelde bijwerkingen gedurende de toediening van Xenetix een warmtegevoel, pijn en oedeem op de injectieplaats.

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

Onmiddellijke reacties zijn één of meer opeenvolgende of gelijktijdige effecten, meestal huidreacties, respiratoire en/of cardiovasculaire stoornissen die het eerste teken van shock kunnen zijn en die in zeldzame gevallen fataal kunnen zijn.

Ernstige hartritmestoornissen waaronder ventrikelfibrilleren zijn zeer zelden gerapporteerd bij patiënten met een hartziekte, zowel binnen als buiten de context van overgevoeligheid (zie rubriek 4.4 Voorzorgen bij het gebruik).

De bijwerkingen staan in de volgende tabel vermeld per systeem-orgaanklasse en frequentie, overeenkomstig de volgende richtlijnen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $1 < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $1 < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan niet worden ingeschat op basis van de beschikbare gegevens). Genoemde frequenties zijn afgeleid van de data uit een observationeel onderzoek bij 352.255 patiënten.

Systeem-orgaanklasse	Frequentie: bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden: overgevoeligheid Zeer zelden: anafylactische shock, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie
Endocriene aandoeningen	Zeer zelden: schildklierstoornis Onbekend: voorbijgaande neonatale hypothyreoïdie, hypothyreoïdie***
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden: presyncope (vasovagale reactie), tremor*, paresthesie* Zeer zelden: coma*, convulsies*, verwarde toestand *, visuele pathway stoornissen*, amnesie*, fotofobie*, voorbijgaande blindheid*, slaperigheid*, agitatie*, hoofdpijn Onbekend: duizeligheid**
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden: vertigo Zeer zelden: hypoacusis
Hartaandoeningen	Zelden: tachycardie, bradycardie Zeer zelden: hartstilstand, myocardinfarct (vaker na intracoronaire injectie), hartritmestoornissen, ventrikelfibrilleren, angina pectoris, torsades de Pointes, coronair arteriospasmе
Bloedvataandoeningen	Zelden: hypotensie, hypertensie Zeer zelden: circulatoire collaps Onbekend: cyanose**
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden: dyspneu, hoest, gevoel van beklemming van de keel, niesbuien Zeer zelden: ademhalingsstilstand, longoedeem, bronchospasme, laryngospasme, laryngeaal oedeem
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms: misselijkheid Zelden: braken Zeer zelden: buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden: angioneurotisch oedeem, urticaria (gelokaliseerd of uitgebreid), erytheem, pruritus Zeer zelden: Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose, het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, eczeem, maculopapulaire uitslag (alle als vertraagde overgevoeligheidsreacties) (zie rubriek 4.4) Onbekend: Geneesmiddelgerelateerde eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden: acuut nierletsel, anurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms: warmte gevoel Zelden: oedeem van het gezicht, malaise, rillingen, pijn op de injectieplaats Zeer zelden: necrose ter hoogte van de injectieplaats na extravasatie, ontsteking ter hoogte van de injectieplaats na extravasatie, oedeem ter hoogte van

	de injectieplaats
Onderzoeken	Zeer zelden: verhoogde concentratie creatinine in het bloed

*Onderzoeken waarbij de concentratie jodiumhoudend contrastmiddel in het cerebrale arteriële bloed hoog is

**Vaker gemeld in de context van een overgevoeligheidsreactie

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

Het compartimentsyndroom kan worden waargenomen na extravasatie, zoals beschreven in rubriek 4.4

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd met andere wateroplosbare jodiumhoudende contrastmiddelen.

Systeem-orgaanklasse	Frequentie: bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Paralyse, parese, spraakstoornissen
Psychiatrische stoornis	hallucinatie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Acute pancreatitis (na ERCP), buikpijn, diarree, vergrote speekselklieren, speekselvloed, dysgeusie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Erythema multiforme
Bloedvataandoeningen	Tromboflebitis
Onderzoeken	Afwijkend elektro-encefalogram, verhoogde concentratie amylase in het bloed

In ernst wisselende cardiovasculaire collaps kan zonder waarschuwingssignalen onmiddellijk optreden of kan de in bovenstaande tabel genoemde cardiovasculaire manifestaties compliceren.

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

Zonder extravasatie van het geïnjecteerde middel kunnen goedaardige en voorbijgaande lokale pijn en oedeem op de injectieplaats optreden.

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

Bijwerkingen ten gevolge van specifieke onderzoeken

Artrografie: Tijdens de klinische onderzoeken is artralgie vaak gerapporteerd (4%).

Hysterosalpingografie: Tijdens de klinische onderzoeken is pijn in het bekkengebied vaak gerapporteerd (3%).

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 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Galileelaan 5/03
1210 BRUSSEL
Website: : www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Bij zeer grote dosering, dient het water- en elektrolytenverlies gecompenseerd te worden door een gepaste rehydratatie. De nierfunctie moet ten minste gedurende 3 dagen opgevolgd worden. Indien noodzakelijk, moet een hemodialyse uitgevoerd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: uro-angiografisch, wateroplosbaar, niet-ionisch contrastmiddel.
ATC-Code: V08AB11

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Vasculair ingespoten, verdeelt iobitridol zich in het intravasculaire compartiment en in de interstitiële ruimte. Bij de mens bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd gemiddeld 1.8 u, het distributievolume 200 ml/kg en de totale klaring 93 ml/min. De binding met plasmaproteïnen is verwaarloosbaar (< 2%). Iobitridol wordt vlug via de nieren (glomerulaire filtratie zonder reabsorptie of tubulaire secretie) onveranderd uitgescheiden. De osmotische diurese geïnduceerd door Xenetix 300 mg I/ml staat in verhouding met de osmolaliteit en het geïnjecteerde volume.

Bij nierinsufficiëntie gebeurt de eliminatie ook via de galwegen. Iobitridol is dialyseerbaar.

5.3. Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit toxicologische studies met intraveneuze toedieningsweg kwamen geen effecten naar voren, behalve onder omstandigheden die aanzienlijk verschillen van het klinisch gebruik (op vlak van dosering, herhaalde doses). In het geval van iobitridol, zoals voor alle in water oplosbare niet-ionische tri-jodiumhoudende contrastmiddelen die worden toegediend in doseringen van grote eenmalige volumes (25 tot 50 ml/kg), treden deze effecten op als voorbijgaande tekens van hypothermie, ademhalingsdepressie of histologische letsels die afhankelijk zijn van de dosis in de doelorganen (lever, nier) zoals hepatocellulaire vacuolisatie en tubulaire ectasie. Bij herhaalde toediening tijdens 28 dagen van hoge dosis (8 ml/kg) bij de hond, observeert men een omkeerbare granulo-vacuolaire degeneratie na stopzetting van de behandeling.

Bij extravasatie kan plaatselijk irritatie optreden. Het product is niet mutageen in de toegepaste testvoorwaarden. Studies uitgevoerd bij dieren hebben geen toxisch effect op vruchtbaarheid, reproductieve prestaties en ontwikkeling van de embryo en foetus aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcalciummedetaat
Trometamol

Trometamolhydrochloride
Natriumhydroxide of zoutzuur (voor het aanpassen van de pH)
Water voor injecties

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

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Fles: Bewaren beneden 30°C, ter bescherming tegen licht.

Zak: Bewaren ter bescherming tegen licht

De vervaldatum, die vermeld is op de verpakking naast het teken “EXP”, dat betekent vervallen (maand/jaar) de laatste dag van de vermelde maand, niet overschrijden.

Op het einde van de dag dienen de tijdens de onderzoeksessies niet gebruikte oplossingen contrastmiddel alsook het bijhorende gebruikte materiaal, vernietigd te worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles in glas (type II) met stop in elastomeer (chloorbutyl).

XENETIX 250 mg I /ml: Fles van 50, 100, 200 en 500 ml.

XENETIX 300 mg I /ml: Fles van 20, 50, 75, 100, 150, 200 en 500 ml.

XENETIX 350 mg I /ml: Fles van 20, 50, 75, 100, 150, 200 en 500 ml

Zak in polypropyleen

XENETIX 300 mg I /ml: zakken van 100, 150, 200 en 500 ml.

XENETIX 350 mg I /ml: zakken van 100, 150, 200 en 500 ml.

Verpakking X1 en X10.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Specifieke voorzorgsmaatregelen voor het gebruik van de 500 ml container:

Aanbevolen wordt om het contrastmiddel op te zuigen na de afsluitdop één keer met het juiste instrument doorgeprikt te hebben. De aanwijzingen van de fabrikant voor al het wegwerpmateriaal moeten nauwkeurig worden opgevolgd. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GUERBET
B.P. 57400
95943 Roissy CdG Cedex
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fles

Xenetix 250 mg I /ml

50ml	BE175987
100ml	BE175996
200ml	BE176005
500ml	BE176014

Xenetix 300 mg I /ml

20ml	BE176023
50ml	BE176032
75ml	BE220866
100ml	BE176041
150ml	BE255622
200ml	BE176057
500ml	BE176066

Xenetix 350 mg I /ml

20ml	BE176075
50ml	BE176084
75ml	BE220875
100ml	BE176093
150ml	BE176102
200ml	BE176111
500ml	BE176127

Zak

Xenetix 300 mg I /ml

100ml	BE275326
150ml	BE275335
200ml	BE275344
500ml	BE275353

Xenetix 350 mg I /ml

100ml	BE275362
150ml	BE275371
200ml	BE275387
500ml	BE275396

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Fles

Xenetix 250 mg I /ml	50 ml-100ml-200ml-500ml	27/06/1996 - 31/03/2005
Xenetix 300 mg I /ml	20 ml-50ml-100ml-200ml-500ml	27/06/1996 - 31/03/2005
Xenetix 300 mg I /ml	75 ml-100 ml	15/01/2001 - 31/03/2005
Xenetix 300 mg I /ml	150 ml	06/10/2003 - 31/03/2005
Xenetix 350 mg I /ml	20 ml-50ml-100ml-200ml-500ml	27/06/1996 - 31/03/2005
Xenetix 350 mg I /ml	75 ml	15/01/2001 - 31/03/2005

Zakken

Xenetix 300 mg I /ml	100 ml-150ml -200ml-500ml	03/10/2005 - 03/10/2010
Xenetix 350 mg I /ml	100 ml-150ml-200ml-500ml	03/10/2005 - 03/10/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2023